

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

**XIV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
МОЛОДЕЖНОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА**

**«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»**

28 марта – 02 апреля 2024 года

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ  
PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE**



Итоги конкурсной программы научных работ  
**XIV Всероссийской научной конференции**  
с международным участием Молодежного научного общества  
**«Молодая фармация – потенциал будущего»**

[https://vk.com/doc221543648\\_677551620?hash=cRgf39C7Sviza1b0vfigH70ZwGjiUfTF0SEGfkzqWN0&dl=soJyO5rXqfmJtqjyhzSrxz1WY4ar288xznppn6ZljsT](https://vk.com/doc221543648_677551620?hash=cRgf39C7Sviza1b0vfigH70ZwGjiUfTF0SEGfkzqWN0&dl=soJyO5rXqfmJtqjyhzSrxz1WY4ar288xznppn6ZljsT)

Официальная страница  
**XIV Всероссийской научной конференции**  
с международным участием Молодежного научного общества  
**«Молодая фармация – потенциал будущего»**

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

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

**XIV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
МОЛОДЕЖНОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА**

**«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»**

28 марта – 02 апреля 2024 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) ФГБВОУ ВО «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», XIV всероссийская научная конференция с международным участием Молодежного научного общества (14 ; 2024 ; Санкт-Петербург) [электронное издание] : Сборник материалов конференции=Proceeding of the conference «Молодая фармация – потенциал будущего», 28 марта – 02 апреля 2024г. – Электрон. текст. дан. (133 Мб). – Санкт-Петербург : Изд-во СПХФУ, 2024 . – 1541 с. : ил. – ISBN 978-5-8085-0576-6. – PDF-файл.

**ISBN 978-5-8085-0576-6**

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 XIV Всероссийской научной конференции с международным участием Молодежного научного общества «Молодая фармация – потенциал будущего», 2024 г.

Все материалы публикуются в авторской редакции.

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

**ISBN 978-5-8085-0576-6**

© Санкт-Петербургский государственный  
химико-фармацевтический университет, 2024



**Уважаемые участники XIV Всероссийской научной конференции  
с международным участием Молодежного научного общества  
Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета  
«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»!**

Всероссийская научная конференция с международным участием Молодежного научного общества «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО» 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.

Конференция ежегодно становится значимым событием, отвечающим современным вызовам.

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

*Ректор ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России  
Игорь Анатольевич Наркевич*



**Дорогие участники XIV всероссийской научной конференции  
«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»!**

Поздравляю вас с тем, что вы присоединились к одному из самых знаковых событий в фармотрасле, потому что оно открывает для вас реальные возможности внести свой вклад в будущее фарминдустрии и стать частью команды её ключевых представителей.

Вы уже лидеры и победители, которые стремятся к новым познаниям, достижениям и практической реализации идей на пользу общества и отдельно взятого человека. Ведь приверженность фармации невозможна без филантропии, сочувствия, получения максимально эффективного результата для изменения реальности – течения заболевания, качества жизни, а для кого-то – её продления.

Служение науке – одно из величайших стремлений человечества, которое всегда открывало новые пути, ломало стереотипы, развенчивало мифы и совершало перевороты в привычном восприятии действительности. Оно позволяло воплощать в жизнь идеи, которые ранее казались невысказанными и недостижимыми.

В своей работе и исследованиях вы соединяете сегодня и завтра, индивидуальный интеллект, современные технологии и подходы. Конференция позволяет обосновать результаты наблюдений и исследований, представить их опытным рецензентам, познакомиться с выдающимися представителями науки и образования, с экспертами фармацевтических компаний.

Желаю вам всегда успевать за изменениями этого мира, которые только ускоряются, и работать на опережение. Пусть ваши идеи воплощаются в результатах, которые превосходят предыдущие показатели, а ваш труд, помноженный на бесценное время, будет востребованным и вносит вклад в развитие фармацевтической науки.

В добрый путь и крепкого здоровья!

*С пожеланием достижений и успехов,  
Генеральный директор фармацевтической компании «ВЕРТЕКС»  
Георгий Побелянский*



### **Уважаемые коллеги!**

Приветствую участников конференции XIV 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.

*Генеральный директор ГЕРОФАРМ  
Петр Родионов*



**Дорогие друзья,**

Группа компаний «Р-Фарм», являясь одним из лидеров среди разработчиков и производителей инновационных лекарств в нашей стране, как никто другой осознает важность инвестиций в развитие молодых талантов, увлеченных биотехом и фармацевтикой. Традиционная ежегодная конференция «Молодая фармация» – одна из важнейших площадок для жарких дискуссий, творческого вдохновения, обмена опытом и идеями для сотен студентов со всей России. И конечно же, это также важная трибуна, к которой в эти дни приковано внимание многих гигантов индустрии: все они, – вернее сказать, мы, – надеемся увидеть среди юношей и девушек новых рождающихся «суперзвезд», которые способны привнести смелые идеи и присоединиться к нашим исследовательским и производственным командам.

Хочу пожелать удачи всем участникам «Молодой фармации».

*С уважением,  
Генеральный директор «Р-Фарм»  
Василий Игнатьев*



**Уважаемые участники конференции, я рад вас приветствовать!**

Мы всегда с большим интересом принимаем участие в конференции.

В научных и производственных успехах ПОЛИСАНа особо заметен вклад выпускников университета, в их лице компания приобрела ценных специалистов, которые на протяжении многих лет вносят ощутимый вклад в повышение эффективности деятельности ПОЛИСАНа и во благо качества жизни и здоровья людей.

Санкт-Петербургский химико – фармацевтический университет – это центр притяжения для талантливой молодёжи, наш надежный партнер и верный помощник в решении кадровых вопросов.

Желаю всем участникам конференции уверенного движения вперед!

*Генеральный директор ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»  
Дмитрий Борисов*



### **Уважаемые коллеги!**

От имени компании Solopharm и от себя лично приветствую вас, участники и гости XIV Всероссийской научной конференции «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»!

Мы рады видеть молодых и талантливых специалистов, которые стремятся внести свой вклад в развитие современной науки и фармацевтической индустрии.

Solopharm – это молодая и динамично развивающаяся компания, которая стремится к постоянному совершенствованию и инновациям. Мы занимаемся производством качественных фармацевтических препаратов, ориентированных на потребности современного рынка и повышение качества жизни пациентов. Мы работаем на стыке науки и производства, отслеживая последние тенденции и технологии в фармацевтической отрасли.

Наша миссия – создавать современные, качественные и доступные препараты для сохранения здоровья и качества жизни людей, идя в ногу с прогрессом и развитием медицины.

На протяжении многих лет Solopharm успешно сотрудничает с ведущими научными центрами и университетами, внедряет новые технологии и повышает квалификацию своих сотрудников. Мы верим, что наш опыт и знания станут основой для вашего профессионального роста и развития.

Я уверен, что участие в этой конференции станет для каждого из вас не только возможностью обменяться опытом и знаниями, но и вдохновением для дальнейших достижений и развития в области фармацевтики.

Желаю вам продуктивного общения, интересных докладов и новых знакомств. Пусть ваше участие на конференции станет знаком начала успешного сотрудничества и важных открытий.

*Основатель и Председатель совета директоров  
Solopharm (ООО «Гротекс»)  
Олег Жеребцов*



### **Дорогие студенты, коллеги и друзья!**

В наше время мы сталкиваемся с огромными переменами, и наука играет ключевую роль в прогрессе. Для того чтобы справиться с новыми вызовами, нам необходимо искать нетрадиционные решения, проявлять гибкость и инициативу. Конференция «Молодая Фармация» предоставляет уникальную возможность приобрести ценный опыт, познакомиться с передовыми технологиями и оставаться на переднем крае научного прогресса.

Развитие научных знаний позволяет нам 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 наши ученые трудятся над созданием будущего, и мы будем рады видеть вас в числе тех, кто станет частью этой важной истории. Сейчас - время найти новые возможности и пути развития. Не упустите их! Желаем успехов всем участникам конференции и выражаем благодарность Санкт-Петербургскому государственному химико-фармацевтическому университету за ценный вклад в подготовку будущих профессионалов.

*Генеральный директор  
биотехнологической компании BIOCAD  
Дмитрий Сивокос*



**Дорогие участники!**

Позвольте от лица АО «Петербургские аптеки» поздравить всех вас с открытием XIV Всероссийской научной конференции с международным участием Молодежного научного общества Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»!

Хотелось бы поблагодарить Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет за приглашение к участию в Конференции, а также многолетнее сотрудничество между организациями.

Мы рады приветствовать каждого на этом значимом мероприятии, посвященном развитию фармацевтической отрасли. Молодые специалисты играют важную роль в сфере здравоохранения, и мы надеемся, что участие в Конференции станет для вас не только источником новых знаний, но и местом для обмена опытом и формирования профессиональных контактов.

Пусть эта конференция вдохновит вас на новые проекты и исследования!

*С уважением,  
Руководство АО «Петербургские аптеки»*



**Уважаемые участники Всероссийской научной конференции  
«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»!**

От имени Группы компаний «ЭРКАФАРМ» поздравляю вас с началом работы XIV Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО».

Наша компания много лет сотрудничает с Санкт-Петербургским химико-фармацевтическим университетом и предоставляет все необходимые ресурсы для того, чтобы студенты могли применить полученные теоретические знания на практике и понять, какие навыки наиболее важны и актуальны в выбранной профессии.

ГК «ЭРКАФАРМ» стремится соответствовать высокому уровню сервиса, поэтому для нас важно, чтобы специалисты обладали высоким уровнем профессионализма и могли быстро и качественно удовлетворить запросы покупателей. За годы существования наша сеть заслужила доверие огромного количества покупателей и зарекомендовала себя на рынке труда как стабильный и надежный работодатель.

Выражаю признательность руководству и организаторам конференции за возможность познакомиться с работой научных секций и принять участие в других мероприятиях, проводимых в рамках конференции.

Научные работы студентов и аспирантов СПбХФУ всегда отличает глубокий анализ актуальной проблематики, что дает надежду на большой вклад будущих молодых специалистов в развитие фармацевтической отрасли.

Желаем участникам конференции новых достижений в области фармацевтических исследований, а Санкт-Петербургскому химико-фармацевтическому университету всегда оставаться лидером по подготовке специалистов фармацевтической отрасли!

*Генеральный директор ГК «ЭРКАФАРМ»  
Анастасия Карпова*



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 370+ позиций продукции:

- лекарства, включая 7 оригинальных комбинированных препаратов;
- косметические средства;
- БАД.

В 2019 г. компания ввела в эксплуатацию инновационно-производственный комплекс площадью около 56 500 м<sup>2</sup>.

Лауреат Премии Правительства РФ в области качества 2017 г.

«ВЕРТЕКС» – №1 по темпу роста в топ-15 крупнейших производителей по объему продаж лекарств, БАД, парафармацевтики в аптеках РФ (в стоимостном выражении в розничных ценах), 1 полугодие 2023 г.\*

*\*Источник – DSM Group*



## WERTEKS

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

Today in WERTEKS' portfolio there are 370+ 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 m<sup>2</sup>, 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.



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

BIOCAD – компания полного цикла создания лекарственных препаратов от поиска молекулы до массового производства и маркетинговой поддержки. Препараты предназначены для лечения онкологических, аутоиммунных и других социально значимых заболеваний. Продуктовый портфель компании состоит из 67 лекарственных препаратов, из которых 12 – 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.



[www.biocad.ru](http://www.biocad.ru)



BIOCAD 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.

BIOCAD 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 67 medical products, 12 of them are original, 23 – biological. Over 40 products are now in different development stages.

There are more than 3000 people working in BIOCAD, 1/3 of them are researchers and scientists. International offices of the company are located in Brazil, Vietnam, India, UAE and joint venture between BIOCAD and Shanghai Pharmaceuticals Holding – SPH-Biocad (HK) Ltd in China.



Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН» – преуспевающая фармацевтическая компания с мощной научной базой и собственным высокотехнологичным производством. Компания производит 4 оригинальных препарата: Циклоферон (оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное действия), Цитофлавин (предназначен для лечения нарушений функций мозга и восстановления мозгового кровообращения), Реамберин (предотвращает экзогенные и эндогенные интоксикации различной этиологии) и Ремаксол (комплексно лечит заболевания печени), а также современный антигистаминный препарат Аллергостин. Ежегодно фармацевтический завод «ПОЛИСАН» выпускает более 30 млн упаковок лекарственных препаратов. Значительная часть номенклатуры продукции фирмы входит в перечень ЖНВЛП.

Продукция компании реализуется в России, странах СНГ, Юго-Восточной Азии и Монголии. Фирма реализует проекты по локализации производства препаратов международных концернов Stada, Bayer, Pfizer и ACINO.

Собственное производство ПОЛИСАНА было запущено в 2005 году во Фрунзенском районе Санкт-Петербурга. В 2012 году была построена вторая очередь фармацевтического завода, новейший склад и собственный энергокомплекс. В 2016 году компания «ПОЛИСАН» начала реализовывать большой инвестиционный проект, который включал в себя реконструкцию производственных мощностей, модернизацию энергокомплекса, расширение складских площадей и строительство нового научно-технологического центра. Ввод в эксплуатацию третьей очереди завода состоялся 28 ноября 2018 года. В 2017 году началось строительство научно-технологического центра «ПОЛИСАН», открытие которого состоялось в ноябре 2019 года.

Решением Правительства Санкт-Петербурга в январе 2017 г. проект реконструкции производственных мощностей фармацевтического завода «ПОЛИСАН» был признан стратегическим инвестиционным проектом Санкт-Петербурга, а фирма «ПОЛИСАН» – стратегическим инвестором Санкт-Петербурга.

В 2021 году председатель совета директоров ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» А. А. Борисов и директор по науке А.Л. Коваленко были награждены медалью Ордена «ЗА ЗАСЛУГИ ПЕРЕД ОТЕЧЕСТВОМ» II степени.

В 2022 году генеральному директору ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» Д. А. Борисову было присвоено звание «Почетный химик РФ».

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 5000 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 11 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 100 препаратов, которые способны внести серьёзный вклад в усиление борьбы против ряда социально значимых заболеваний.

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



**АО «Петербургские аптеки»** – одна из старейших аптечных сетей города Санкт-Петербурга.

В настоящее время сеть представлена 86 аптеками, расположенными на территории Санкт-Петербурга и в ближайших пригородах – Зеленогорске, Колпино, Красном Селе, Пушкине, Ломоносове, Петродворце, Сестрорецке, Кронштадте. Благодаря нашей локации, вы всегда можете найти нас в своем районе.

«Петербургские аптеки» – уникальная аптечная сеть, сохранившая 57 рецептурно-производственных аптек в городе. Мы изготавливаем лекарственные средства по индивидуальным врачебным прописям для пациентов и медицинских учреждений различных направлений:

- Педиатрия
- Кардиология
- Дерматология
- Эндокринология
- Нефрология
- Неврология
- Оториноларингология
- Офтальмология
- Хирургия
- Онкология
- Реабилитационная медицина
- Физиотерапия и др.

Сотрудники выбирают АО «Петербургские аптеки» за возможность карьерного роста и профессионального развития, за достойную и стабильную заработную плату, за дружный коллектив, в котором высоко ценится система наставничества, а также возможность работать рядом с домом и удобным графиком.

Компания АО «Петербургские аптеки» обладает рядом преимуществ:

- высокие стандарты качества обслуживания;
- профессиональный уровень сотрудников;
- широкий ассортимент лекарственных препаратов (в том числе за счет аптечного изготовления), изделий медицинского назначения и парафармацевтической продукции.

Мы будем рады видеть Вас частью нашей команды!



Подробнее на сайте



Группа в ВКонтакте



Карьерная группа



### ООО «Гротекс» (Solopharm)

Solopharm – крупнейшая российская фармацевтическая компания полного цикла, специализирующаяся на разработке и производстве лекарственных препаратов, медицинских изделий и БАДов, в жидких и твердых лекарственных формах.

Области специализации: оториноларингология, пульмонология, неврология, офтальмология, терапия, ревматология, косметология, эндокринология, госпитальный сегмент и др.

В компании работает более 1900 сотрудников.

Все производственные площадки Solopharm построены в соответствии с международными стандартами GMP: завод по производству жидких лекарственных форм, завод по производству твердых лекарственных форм, площадка по разработке и производству биотехнологических продуктов и завод по производству БАД.

Компания Solopharm планирует увеличение своих производственных мощностей:

- производственная площадка по выпуску мягких лекарственных форм;
- фармацевтический склад;
- завод гормонов;
- завод биотехнологических продуктов;
- новый завод жидких лекарственных форм;
- завод ингибиторов протеиназы.

В портфеле компании более 257 регистрационных удостоверений и более 250 препаратов на стадии разработки и регистрации.

R&D отдел компании Solopharm обеспечивает фармацевтическую разработку полного цикла. Аналитическая и микробиологическая лаборатории осуществляют контроль качества поступающего сырья, всех стадий производства и готовой продукции.

Компания экспортирует продукцию в 14 стран мира, в том числе и Евросоюз.

Solopharm присвоен статус системообразующего предприятия фармацевтической промышленности.

Подробнее на <https://solopharm.com/>

Наш корпоративный ролик: <https://www.youtube.com/watch?v=VMMpprg4JLU&t=36s>

Группа в Вконтакте: <https://vk.com/solopharm>

### Grotex LLC (Solopharm)

Solopharm is the largest Russian pharmaceutical company that develops and produces medicines and medical devices in liquid and solid dosage forms, as well as food supplements in capsules and stick packs.

Therapeutic areas: otorhinolaryngology, pulmonology, neurology, ophthalmology, therapy, rheumatology, cosmetology, endocrinology, hospital segment, etc.

The company employs more than 1,900 employees.

All Solopharm production sites are built in accordance with GMP standards: liquid dosage forms plant, solid dosage forms plant, biotech, and food supplements plant.

The Solopharm company plans to increase the production capacity:

- Semi-solids production plant
- Pharmaceutical warehouse
- Hormones Plant
- Biotechnological products plant
- New liquid dosage forms plant
- Protein kinase inhibitors plant

The company's portfolio includes more than 257 registration certificates and more than 250 medicines under development and registration. Our own R&D department provide full cycle of pharmaceutical development: from the idea to the launch of technology into industrial production.

Solopharm has its own laboratories that monitor the quality of incoming raw materials at all stages of production, as well as final products.

The company supplies products to 14 countries around the world, including the European Union.

Solopharm has been awarded the status of a strategic enterprise of the pharmaceutical industry of Russia.

Learn more <https://solopharm.com/>

Our corporate video: <https://www.youtube.com/watch?v=VMMpprg4JLU&t=36s>

Vkontakte group: <https://vk.com/solopharm>



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 1024 аптеками в 8 федеральных округах, работающими в формате от дискаунтеров до фармамаркетов. Основные бренды: аптечные сети «Озерки», «Доктор Столетов» и другие. Объем базы лояльных клиентов – 12 млн человек.

За последние 5 лет группа компаний «ЭРКАФАРМ» увеличила товароборот 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». В 2021 году компания вошла в ГК «Катрен», одного из крупнейших дистрибьюторов Российской Федерации.

«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:

- Премия «БАД года-2023»: ГК «ЭРКАФАРМ» стала победителем премии в номинации «Лучшая стратегия работы с маркетинг-плейсами» с брендом СТМ HLS Мишки.

- Премия Private Label Awards (by IPLS): группа компаний «ЭРКАФАРМ» в 2023 году стала лауреатом III степени в номинации в категории «Лучшая СТМ в сегменте «АПТЕКА» с брендом GrossHertz».

- Всероссийский открытый конкурс профессионалов фармацевтической отрасли «Платиновая унция»: «Лучшая аптечная сеть», «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 «Инновация 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. 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 – 6 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 малоимущим 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 #ябуду-жить100лет: 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.

Подобнее на [www.geropharm.ru](http://www.geropharm.ru)

Карьерная группа:

[https://vk.com/geropharm\\_career](https://vk.com/geropharm_career)



GEROPHARM is international rapidly growing biotechnological company with all insulin blockbusters 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](http://www.geropharm.com)

Career group [https://vk.com/geropharm\\_career](https://vk.com/geropharm_career)

# Твоя карьера начинается здесь!



**«ВЕРТЕКС» – ведущее  
фармацевтическое производство  
в Санкт-Петербурге.**

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



Разнообразные  
терапевтические  
группы препаратов



7 оригинальных  
комбинированных  
препаратов



Собственный научно-  
исследовательский  
центр для разработки  
продукции



Стажировки,  
практики, карьерные  
мероприятия для  
студентов



2000+ сотрудников  
в штате компании,  
13 кандидатов наук



Более 200 профессий  
по различным  
направлениям



## Работа в «ВЕРТЕКСЕ» - это:

- Возможности карьерного роста и профессионального развития
- Профессиональный, яркий коллектив - работа с кандидатами и докторами наук
- Интересные уникальные проекты, много свободы и творчества в работе
- Социальный пакет и ДМС
- Нематериальная мотивация



**Мы ждём тебя!**

[students@vertex.spb.ru](mailto:students@vertex.spb.ru)

Сканируй QR-код,  
чтобы посмотреть все  
вакансии и оставить отклик



**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 не научат 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](mailto:biocad@biocad.ru)  
[biocad.ru](http://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](http://polysan.ru)

ОДИН ИЗ КРУПНЕЙШИХ  
РОССИЙСКИХ  
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Собственные разработки  
и продукты для  
импортозамещения

Масштабное  
биотехнологическое  
производство

Партнерство с ведущими  
научными центрами

Представительства  
в России и за рубежом

**10 000+**

единиц продукции

**22**

года на рынке

**5 000+**

высококвалифицированных  
сотрудников

**11**

производственных  
площадок

Группа компаний «Р-Фарм» –  
один из лидеров инновационных  
технологий здоровья

«Р-Фарм» предлагает комплексные решения для  
системы здравоохранения и специализируется  
на исследованиях, разработке, производстве  
и коммерциализации лекарственных средств, лабо-  
раторного оборудования, медицинской техники,  
а также товаров для красоты и здоровья.

[r-pharm.ru](http://r-pharm.ru)



**Р-ФАРМ**

Инновационные  
технологии  
здоровья

Реклама АО «Р-Фарм»  
[r-pharm.ru](http://r-pharm.ru)

**Стань частью  
нашей команды!**



**АО «Петербургские аптеки»** — крупная аптечная сеть

- Отделы готовых лекарственных форм
- Рецептурно-производственные отделы, в том числе гомеопатических средств

**Зарабатывай сразу с 1 курса** **консультантом!**

**А после 3 курса начни карьеру** **фармацевта!**

**Анкета здесь!**



[papteki.ru/vacancy/anketa/](http://papteki.ru/vacancy/anketa/)

## 5 причин работать с нами



5 000 ₽ премия  
при трудоустройстве с 1 курса



15 000 ₽ премия  
при трудоустройстве  
после 3 курса



Проживание и проезд  
иногородних сотрудников



Премии, подарки, поездки



Бесплатное непрерывное  
образование



Аптеки во всех  
районах города

- 5 000 ₽ премия при трудоустройстве с 1 курса
- 15 000 ₽ премия при трудоустройстве с 3 курса
- Компенсация проживания и проезда для иногородних сотрудников
- Повышение квалификации в собственном учебном центре
- Бонусы за личные продажи
- Премии по итогам месяца, квартала, года
- Дополнительные премии по программе «Приведи друга»
- Отсутствие СТМ и УСТМ
- Награждения за личные достижения ценными подарками и поездками
- Проведение тренингов и курсов
- Продление аккредитации и медицинской книжки
- Выбор аптеки рядом с домом и удобным графиком



@papteki



@paptেকiru\_career



[www.papteki.ru](http://www.papteki.ru)



8 (812) 670-76-21

8 (812) 670-76-34



[personal@papteki.ru](mailto:personal@papteki.ru)

# Solopharm



## Самая быстрорастущая фармацевтическая компания в России\*

- > входит в **ТОП-10 лучших работодателей** по мнению городской премии фонтанка.ру
- > **в портфеле компании:**
  - более **220** зарегистрированных препаратов по различным направлениям
  - более **250** препаратов на стадии разработки и регистрации
- > **4 производственные площадки**, оснащенные современным оборудованием с высокой степенью автоматизации:
  - производство жидких лекарственных форм
  - производство твердых лекарственных форм
  - опытно-промышленный участок и лаборатория биотехнологических разработок
  - производство биологически активных добавок
- > собственный **R&D центр и лаборатории**, обеспечивающие фармацевтическую разработку полного цикла: **от идеи до внедрения** технологии в промышленное производство
- > более **1900 сотрудников** в команде

 SOLOPHARM

Компания предлагает уникальную возможность для студентов, которые хотели бы начать свою карьеру в крупной фармацевтической компании.



**Стажировка — это отличный шанс для получения ценного опыта и формирования практических навыков.**



\*По оценке рейтинга IQVIA и DSM group 2021 г.

**ООО «Гротекс»**  
Россия, Санкт-Петербург,  
Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А  
<https://solopharm.com>



solopharm



solopharmwithyou



solopharm



solopharm



## 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 1024 аптеками в 8 федеральных округах, работающими в формате от дискаунтеров до фарммаркетов. Основные бренды: аптечные сети «Озерки», «Доктор Столетов» и другие. Объем базы лояльных клиентов – 12 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

>1000

аптек

30 лет на рынке

## 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](mailto:personal.spb@erkapharm.com)

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



# ГЕРОФАРМ

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ BIOTEХНОЛОГИЧЕСКИХ 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](https://vk.com/geropharm_career)

 [geropharm.ru](https://geropharm.ru)

 [career@geropharm.com](mailto:career@geropharm.com)



**ТВОЙ ВКЛАД  
В ЗДОРОВОЕ БУДУЩЕЕ**

Подробное  
описание  
направлений:





**КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН И ТЕХНОЛОГИИ  
ХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА АКТИВНЫХ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ,  
ИНТЕРМЕДИАТОВ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

## ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ОСНОВЕ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ

Бокатый А.Н., асп. 2 года обучения (ORCID: 0000-0002-3355-2050)

Руководители: Дубашинская Н.В., к. фарм. наук, с.н.с. (ORCID: 0000-0002-4399-9374),

Скорик Ю.А., к.х.н., доцент (ORCID: 0000-0002-9731-6399)

Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук  
199004, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, В.О. Большой пр. 31

E-mail: antoniobokatyi@gmail.com

Работа посвящена разработке офтальмологических систем доставки дексаметазона на основе химически модифицированных полисахаридов с целью улучшения его биодоступности и продолжительности действия, что в конечном итоге способствует улучшению лечебных результатов и удобству применения для пациентов с глазными заболеваниями.

**Ключевые слова:** дексаметазон, системы доставки лекарств, полисахариды, хитозан, гиалуроновая кислота.

Глюкокортикостероидный препарат дексаметазон (рис. 1) – один из наиболее часто используемых в мире препаратов для лечения воспалительных заболеваний, включая лечение широкого спектра заболеваний глаз. Однако при длительном применении дексаметазон может оказывать неблагоприятные побочные действия. Кроме того, дексаметазон обладает неоптимальными фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами, что делает разработку модифицированных лекарственных форм, таких как мукоадгезивные полимерные носители или интравитреальные полимерные системы, чрезвычайно важной. Идеальный носитель дексаметазона повышает эффективность препарата за счет адресной доставки, а также снижает дозировку препарата, частоту введения и побочные эффекты за счет повышения местной биодоступности. В последнее время нетоксичные, биосовместимые и биоразлагаемые природные полимеры (например, такие полисахариды, как хитозан и его производные, гиалуроновая кислота и сульфат декстрана) широко используются в качестве платформ для адресной доставки лекарств.

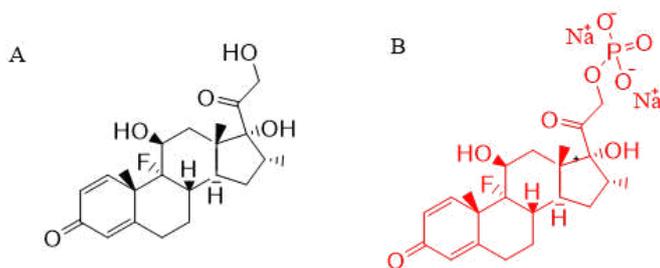


Рисунок 1. Химическая структура дексаметазона (А) и дексаметазона натрия фосфата (В)

**Цель** данной работы была в разработке офтальмологических систем доставки дексаметазона по трем ключевым направлениям:

- 1) конъюгирование дексаметазона с полисахаридами для разработки интравитреальной системы доставки;
- 2) включение дексаметазона в мукоадгезивные самособирающиеся частицы на основе амфифильных производных полисахаридов;
- 3) включение водорастворимой формы дексаметазона фосфата в полиэлектролитные комплексы на основе полисахаридов.

*Первое направление.* Дексаметазон можно конъюгировать с различными полисахаридами, которые являются наиболее подходящими системами для интравитреальной доставки. Интравитреальные инъекции позволяют доставлять противовоспалительные средства в целевые участки заднего сегмента глаза, но эта медицинская процедура является инвазивной, а частые инъекции могут иметь серьезные побочные эффекты, включая инфекции и отслоение сетчатки [1-2]. По этой причине интравитреальная лекарственная форма должна иметь пролонгированный профиль высвобождения активных фармацевтических субстанций в течение нескольких месяцев, сохраняя при этом концентрацию препарата на адекватном терапевтическом уровне [3]. Одним из подходов к разработке оптимальных систем интравитреальной доставки является конъюгация низкомолекулярных активных фармацевтических субстанций с природными полимерами. Поскольку скорость диффузии препарата в стекловидном теле и его выведение из глаза зависят от размера молекулы, то фармакологическое действие лекарственных средств, введенных в стекловидное тело, может быть продлено путем увеличения размера их молекул, поскольку это предотвращает быстрое выведение, наблюдаемое у низкомолекулярных компонентов, и одновременно обеспечивает целенаправленное и контролируемое высвобождение лекарства. В дополнение к размеру, заряд поверхности частиц является решающим фактором для успешной интравитреальной доставки.

Данная работа связана с получением конъюгатов сукцинилхитозан-дексаметазон (рис. 2), пригодных для интравитреальной доставки дексаметазона [4]. Разработанные конъюгаты показали медленный гидролиз амидных и сложноэфирных связей в синтезированных системах, общее высвобождение 8-10 % для дексаметазона и сукцинил-дексаметазона через 1 месяц и значительный противовоспалительный эффект в моделях TNF $\alpha$ -индуцированного и LPS-индуцированного

воспаления, подавляя экспрессию CD54 в клетках ТНР-1 в 2 и 4 раза соответственно. Таким образом, эти новые конъюгаты являются перспективными офтальмологическими носителями для интравитреальной доставки.

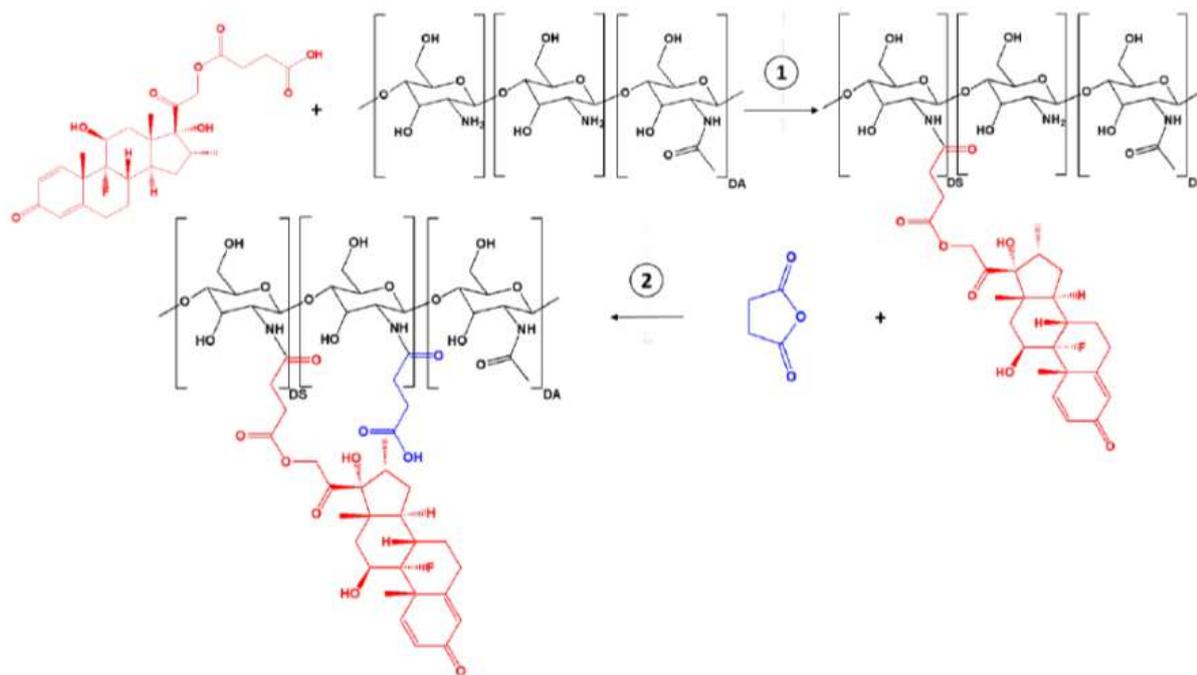


Рисунок 2. Схема синтеза SucCS-DEX

*Второе направление.* Лекарственные носители, сформированные из амфифильных полимеров, могут иметь как гидрофильную, так и гидрофобную части, поэтому в водных растворах они могут образовывать самособирающиеся частицы, или полимерные мицеллы. Полученная структура представляет собой гидрофобное ядро, окруженное гидрофильной оболочкой. В ядро может быть включено нерастворимое в воде лекарственное вещество, а гидрофильная оболочка обеспечивает растворимость в воде и стабильность мицеллы в водной среде. Мицеллярные носители могут формироваться из различных полимеров, однако амфифильные производные хитозана обладают определенными преимуществами, включая биоразлагаемость, мукоадгезивные свойства и низкую токсичность. Эти структуры обладают высокой биосовместимостью, что является очень важной характеристикой для любого фармацевтического препарата или биоматериала. Гидрофобно модифицированный хитозан с контролируемой самосборкой, в частности, имеет большой потенциал в разработке систем доставки лекарств, в том числе глазных.

В рамках этого направления нами синтезирован конъюгат сукцинилхолестерина с хитозаном (SC-CS, рис. 3), образующий самособирающиеся частицы, которые были загружены дексаметазоном для потенциального использования в качестве местной глазной формы [5]. Частицы SC-CS демонстрируют хорошую мукоадгезивность, которая снижается с увеличением степени замещения. Полученные частицы способны инкапсулировать 159-170 мкг/мг дексаметазона; они высвобождают около 50 % дексаметазона за 2 ч, а кумулятивное высвобождение препарата достигает 95 % за 24 ч. Клеточная модель подтвердила, что загруженные дексаметазоном частицы SC-CS не являются цитотоксичными и проявляют противовоспалительную активность сравнимую с чистым дексаметазоном. Испытание на осмотическую устойчивость эритроцитов показало, что как нагруженные, так и ненагруженные дексаметазоном частицы SC-CS обладают большей мембраностабилизирующей способностью, чем дексаметазон.

*Третье направление.* Модификация активных фармацевтических субстанций путем включения их в полиэлектролитные комплексы (ПЭК) различной структуры является одним из способов улучшения их фармацевтических свойств (биодоступности, направленного действия, продолжительности действия и т.д.) и снижения степени и частоты побочных эффектов. Варьирование условий приготовления ПЭК может привести к получению носителей лекарств с желаемыми физико-химическими и фармацевтическими свойствами, которые могут улучшить доставку противовоспалительных глюкокортикоидных препаратов, таких как дексаметазон. Наночастицы на основе ПЭК, который сформирован из противоположно заряженных мукоадгезивных полисахаридов, особенно перспективны благодаря их низкой токсичности, биосовместимости и биоразлагаемости, а также возможности адресной доставки лекарств, использующей биоадгезию и сродство природных компонентов ПЭК к тканевым рецепторам. Контролируемая скорость высвобождения препарата из ПЭК делает эти носители оптимальными системами для местной офтальмологической доставки дексаметазона в виде глазных капель.

Для местного применения в виде глазных капель или гелей предложено использовать положительно заряженные наночастицы на основе хитозана или его производных, поскольку хитозан связывается с муцином на поверхности слизистой оболочки глаза (положительно заряженные аминогруппы хитозана и отрицательно заряженные остатки сиаловой кислоты муцина). Для офтальмологической доставки лекарств рекомендуется использовать гидрофильные мукоадгезивные частицы, поскольку они крепятся к поверхности слизистой оболочки глаза и способны удерживаться в месте

применения, высвобождая активные фармацевтические субстанции с контролируемой скоростью. Оптимальный размер офтальмологических контейнеров от 200 до 2000 нм. В данном исследовании работа велась над системой доставки дексаметазона фосфата, которая представляла собой ПЭК, образующийся в результате интерполимерных взаимодействий полианиона гиалуроновой кислоты и поликатиона диэтиламиноэтилхитозана с одновременным включением в комплекс ионов цинка в качестве сшивающего агента (рис. 4) [6]. Разработанные ПЭК имели гидродинамический диаметр 244 нм и  $\zeta$ -потенциал +24,4 мВ; эффективность инкапсулирования и содержание дексаметазона фосфата составили 75,6 % и 45,4 мкг/мг соответственно. Разработанные системы доставки дексаметазона фосфата характеризовались как превосходной мукоадгезией, так и пролонгированным высвобождением лекарственного средства (около 70 % дексаметазона фосфата высвобождалось в течение 10 часов). Эксперименты *in vitro* показали, что инкапсулирование дексаметазона фосфата в полисахаридные наноносители не снижает его противовоспалительную активность.

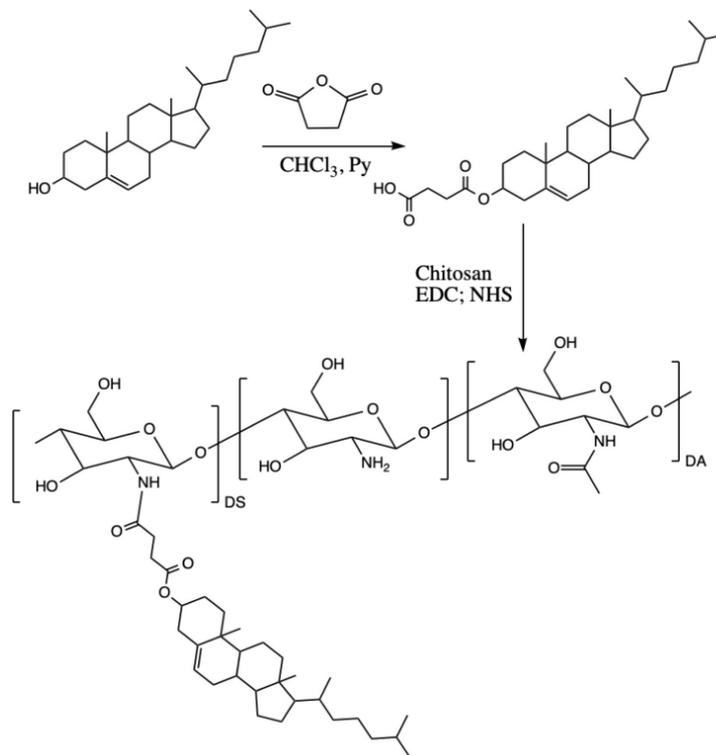


Рисунок 3. Синтез сукцинил холестерин-хитозана (SC-CS)

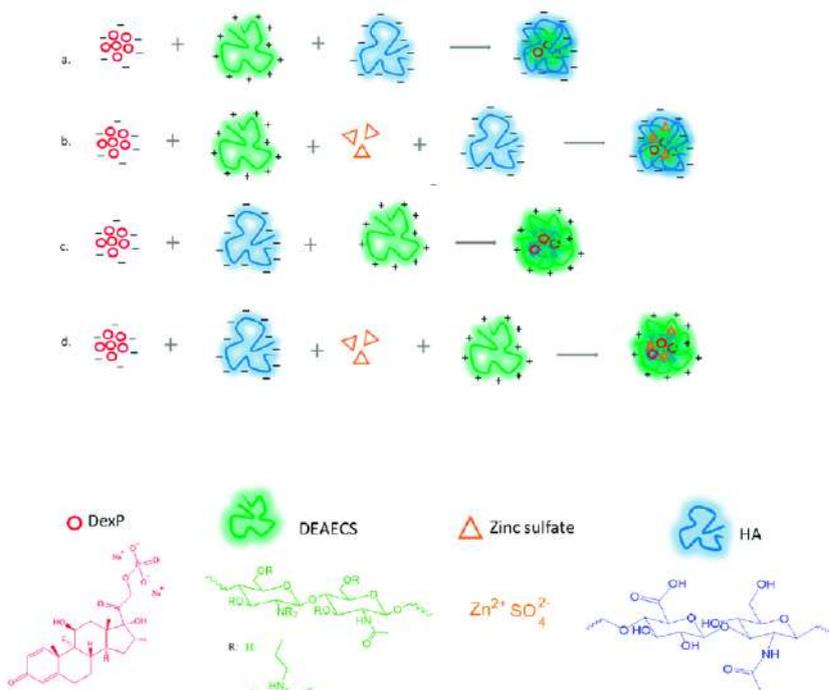


Рисунок 4. Схема синтеза ПЭК на основе гиалуроновой кислоты (HA), диэтиламиноэтилхитозана (DEAECS) с включением дексаметазона фосфата (DexP)

Таким образом, были разработаны простые и удобные методики получения конъюгатов, самособирающихся частиц, ПЭК на основе природных полисахаридов с выраженной противовоспалительной активностью. Преимуществами этих методов являются простота и мягкие условия синтеза, использование водных растворов, использование биосовместимых и биоразлагаемых полисахаридов, возможность контролировать размер и поверхностный заряд образующихся частиц, пролонгированное высвобождение лекарственного средства и высокая противовоспалительная активность.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 23-23-00148.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.25.00 Химия высокомолекулярных соединений

31.25.19 Синтез высокомолекулярных соединений. Физико-химические основы синтеза высокомолекулярных соединений

76.09.41 Полимерные материалы медицинского назначения и изделия из них

76.29.56 Офтальмология

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Inflammatory complications of intravitreal anti-VEGF injections / J. T. Cox [et al.] // Journal of Clinical Medicine. 2021. Vol. 10(5). P. 981.
2. Critical analysis of techniques and materials used in devices, syringes, and needles used for intravitreal injections / G. B. Melo [et al.] // Progress in Retinal and Eye Research. 2021. Vol. 80. P. 100862.
3. Ocular drug delivery to the retina: Current innovations and future perspectives / H. M. Kim [et al.] // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13(1). P. 108.
4. Synthesis and Characterization of Novel Succinyl Chitosan-Dexamethasone Conjugates for Potential Intravitreal Dexamethasone Delivery / N. V. Dubashynskaya [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22(20). P. 10960. DOI: 10.3390/ijms222010960
5. Mucoadhesive cholesterol-chitosan self-assembled particles for topical ocular delivery of dexamethasone / N. V. Dubashynskaya [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. Vol. 158. P. 811–818. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.04.251
6. Development and Bioactivity of Zinc Sulfate Cross-Linked Polysaccharide Delivery System of Dexamethasone Phosphate / N. V. Dubashynskaya [et al.] // Pharmaceutics. 2023. Vol. 15(10). P. 2396. DOI: 10.3390/pharmaceutics15102396

#### SUMMARY

##### OPHTHALMIC DEXAMETHASONE DELIVERY SYSTEMS BASED ON FUNCTIONALIZED POLYSACCHARIDES

**Bokatyi A.N.**, 2<sup>nd</sup> year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-3355-2050)

Supervisors: **Dubashynskaya N.V.**, Ph.D, Senior Researcher (ORCID: 0000-0002-4399-9374),

**Skorik Y.A.**, Ph.D, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-9731-6399)

Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences

199004, Bolshoi VO 31, Saint Petersburg, Russian Federation

**E-mail:** antoniobokatyi@gmail.com

This work focuses on the development of ophthalmic drug delivery systems for dexamethasone based on chemically modified polysaccharides to improve its bioavailability and duration of action, ultimately contributing to better therapeutic outcomes and convenience for patients with ocular diseases.

**Key words:** *Dexamethasone, Drug delivery systems, Polysaccharides, Chitosan, Hyaluronic acid.*

#### REFERENCES

1. Inflammatory complications of intravitreal anti-VEGF injections / J. T. Cox [et al.] // Journal of Clinical Medicine. 2021. Vol. 10(5). P. 981.
2. Critical analysis of techniques and materials used in devices, syringes, and needles used for intravitreal injections / G. B. Melo [et al.] // Progress in Retinal and Eye Research. 2021. Vol. 80. P. 100862.
3. Ocular drug delivery to the retina: Current innovations and future perspectives / H. M. Kim [et al.] // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13(1). P. 108.
4. Synthesis and Characterization of Novel Succinyl Chitosan-Dexamethasone Conjugates for Potential Intravitreal Dexamethasone Delivery / N. V. Dubashynskaya [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22(20). P. 10960. DOI: 10.3390/ijms222010960
5. Mucoadhesive cholesterol-chitosan self-assembled particles for topical ocular delivery of dexamethasone / N. V. Dubashynskaya [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. Vol. 158. P. 811–818. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.04.251
6. Development and Bioactivity of Zinc Sulfate Cross-Linked Polysaccharide Delivery System of Dexamethasone Phosphate / N. V. Dubashynskaya [et al.] // Pharmaceutics. 2023. Vol. 15(10). P. 2396. DOI: 10.3390/pharmaceutics15102396

## ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ПРОИЗВОДНЫХ БИС(1,3-ОКСАЗИНА)

Варваркина А.А., студ. 3 курса ФФ, Левшукова П.О., асп. 3 курса

Руководители: Колесник Д.А., канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии (ORCID: 0000-0002-5527-6595)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anastasiya.varvarkina@spcru.ru

В работе представлен анализ литературных данных о методах получения соединений ряда бис(1,3-оксазинов), проявляющих биологическую активность. Обзор составлен на основании материалов библиотечных баз данных (e-Library, cyberLeninka) и Интернет-ресурсов (Google Scholar, ResearchGate). Конечными продуктами являются гетероциклические соединения, содержащие два 1,3-оксазиновых цикла, соединенных через  $C_2$ ,  $C_4$ ,  $C_6$  углеродные атомы, а также конденсированные бис(1,3-оксазиновые) системы.

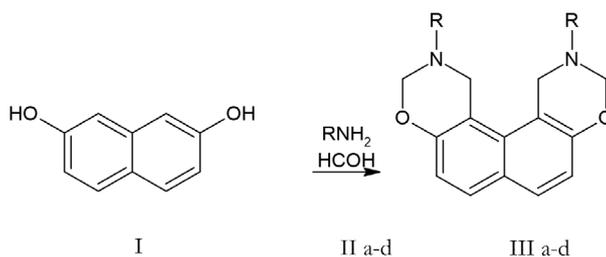
**Ключевые слова:** бис(1,3-оксазины), амиды фталевых кислот, малонилхлориды, противомикробная активность, нуклеофильное присоединение.

Производные бис(1,3-оксазина) в настоящее время изучены мало, однако известно, что некоторые соединения данного ряда обладают различной биологической активностью, например, антимикробной, антифунгальной, противовирусной. Поэтому анализ методов синтеза бис(1,3-оксазинов) с целью выявления оптимальных способов получения является перспективным направлением в современной органической химии.

**Целью** работы является обзор и сравнение различных методов синтеза потенциально биологически активных производных бис(1,3-оксазина) на основании литературных данных.

**Материалы и методы.** Обзор составлен на основании материалов библиотечных баз данных (e-Library, cyberLeninka) и Интернет-ресурсов (Google Scholar, ResearchGate).

**Результаты и обсуждения.** Талель, Бедекар и др. [1-2] синтезировали производные бис(1,3-оксазина) по ароматической реакции Манниха путем обработки нафталин-2,7-диола (I) первичными аминами (II a-d) и избытком водного формальдегида. В результате реакции получены целевые соединения – N,N'-замещённые бис(2,3-дигидро-1H-нафт[1,2-e](1,3)-оксазины) (III a-d) (рис. 1).



II, III a, R = Me; II, III b, R =  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ;  
II, III c, R = Ph; II, III d = *tert*-Bu

Рисунок 1. Синтез N,N'-замещённых бис(2,3-дигидро-1H-нафт[1,2-e](1,3)-оксазинов)

Амин [3] описала синтез производных 4,4'-(1,4-фенилен)бис[6-(4-арил)-6H-1,3-оксазин-2-амин] (VI a-e), идущий во 2 стадии. На первой стадии в результате нуклеофильного присоединения 2 моль 4-замещённого ацетофенона (IV a-e) к терефталевому альдегиду в щелочной среде с добавлением абсолютного этанола были получены соединения ряда халкона (V a-e) [3, 4]. На второй стадии полученные соединения (V a-e) кипятили с мочевиной 8 часов с использованием обратного холодильника в среде 10 % гидроксида натрия и абсолютного этанола. Полученные 4,4'-(1,4-фенилен)бис[6-(4-арил)-6H-1,3-оксазин-2-амины] перекристаллизовали из этанола. Выход составил 60-68 %. Время синтеза – 40 часов. В ходе дальнейших исследований была подтверждена противоопухолевая и антимикробная активность синтезированных соединений. Схема синтеза приведена на рисунке 2.

Саяджи и др. [5, 6] предложили метод синтеза новых производных: 2-[2-амино-4-(арил)-6H-1,3-оксазин-6-ил]-4-{3-[2-амино-4(арил)-6H-1,3-оксазин-6-ил]-4-гидроксибензил} фенола (VII a-i). Получение целевых соединений осуществляли во 2 стадии. Первоначально раствор 5,5'-метилден-бис(2-гидроксибензальдегида) с замещённым ацетофеноном (VIII a-i) в этаноле обрабатывали 60 % раствором гидроксида калия при 5-10 °С. Полученный раствор подкисляли разбавленной соляной кислотой, осадок отфильтровали и перекристаллизовали из смеси бензол:метанол (3:2) с получением промежуточных продуктов – производных бис[3-[(E)-3-(арил)-3-оксопроп-1-енил]-4-гидроксифенил]метана (IX a-i). На второй стадии полученные соединения нагревали с мочевиной в присутствии этанола и спиртового раствора гидроксида калия с обратным холодильником в течение 5 часов. Полученные соединения (VII a-i) выделяли из реакционной массы путём её подкисления 10 % раствором соляной кислоты, осадки отфильтровали и промывали водой, затем перекристаллизовали из смеси бензол : этанол. Выход составил 71-80 %. Общее время синтеза – 9 часов. Для полученных соединений

доказана антибактериальная (в отношении *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) и антифунгальная (в отношении *C. albicans*, *A. niger*) активность. Схема синтеза приведена на рисунке 3.

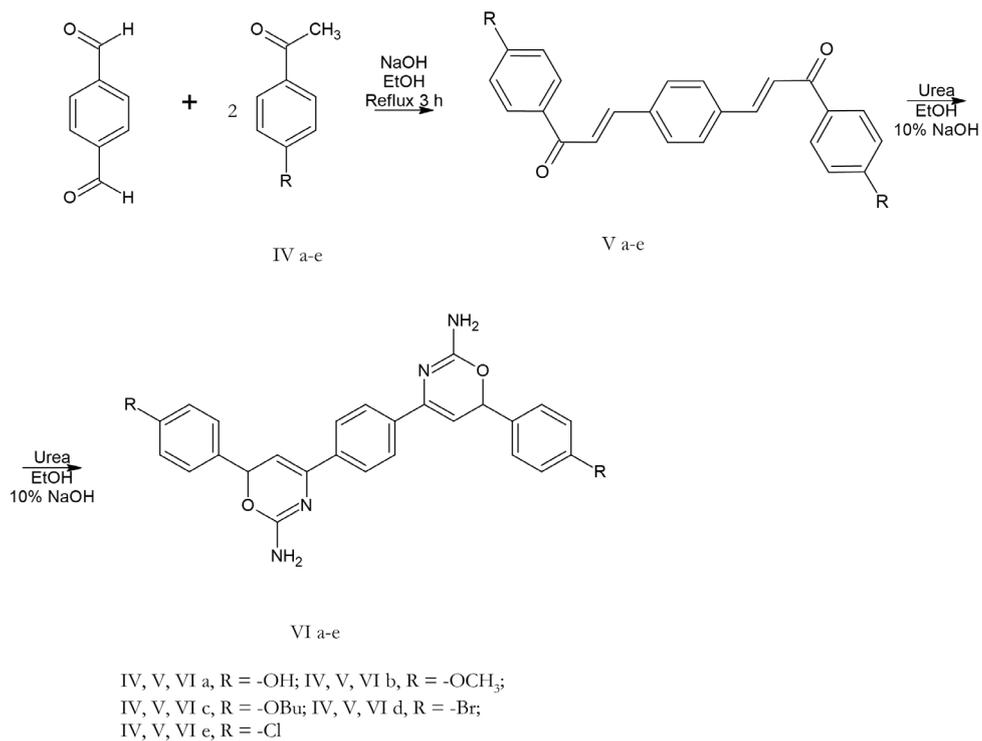


Рисунок 2. Синтез 4,4'-(1,4-фенилен)бис[6-(4-арил)-6H-1,3-оксазин-2-аминов]

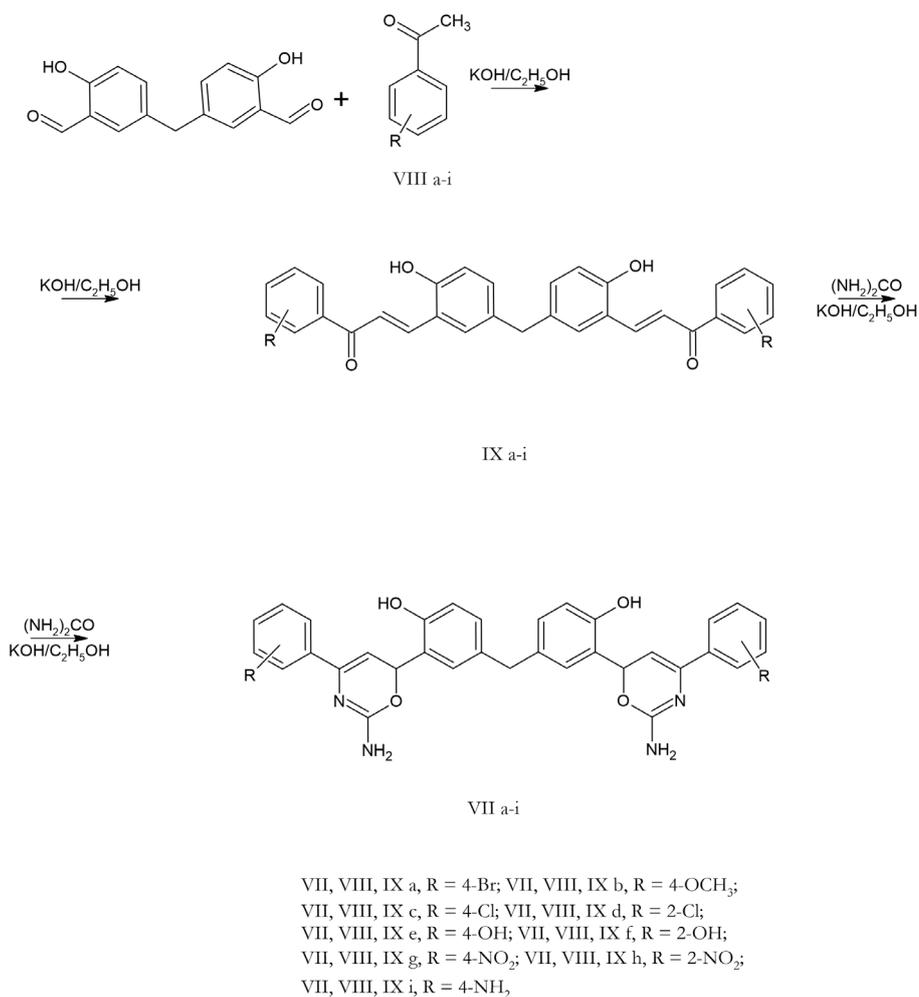


Рисунок 3. Синтез 2-[2-амино-4-(арил)-6H-1,3-оксазин-6-ил]-4-{3-[2-амино-4(арил)-6H-1,3-оксазин-6-ил]-4-гидроксифенил}фенолов

Ищенко Р. О. [7-10] синтезировал производные бис(4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-она) (X a-d). Для получения целевых соединений были использованы днамиды терефталевой и изофталевой кислот и замещённые малонилдихлориды (XI a-b). Синтез протекал в среде кипящего бензола. Целевые продукты получены с выходом 80-85 % (рис. 4-5). Общее время синтеза составляет 60 часов.

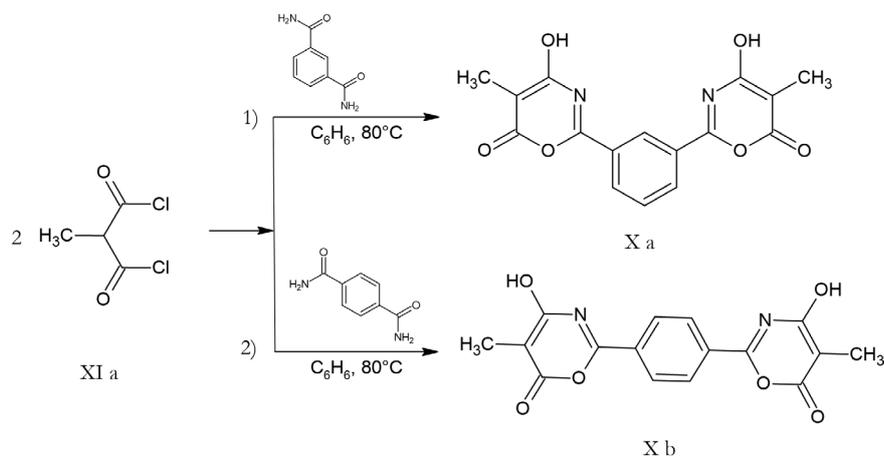


Рисунок 4. Синтез бис(4-гидрокси-5-метил-6Н-1,3-оксазин-6-онов)

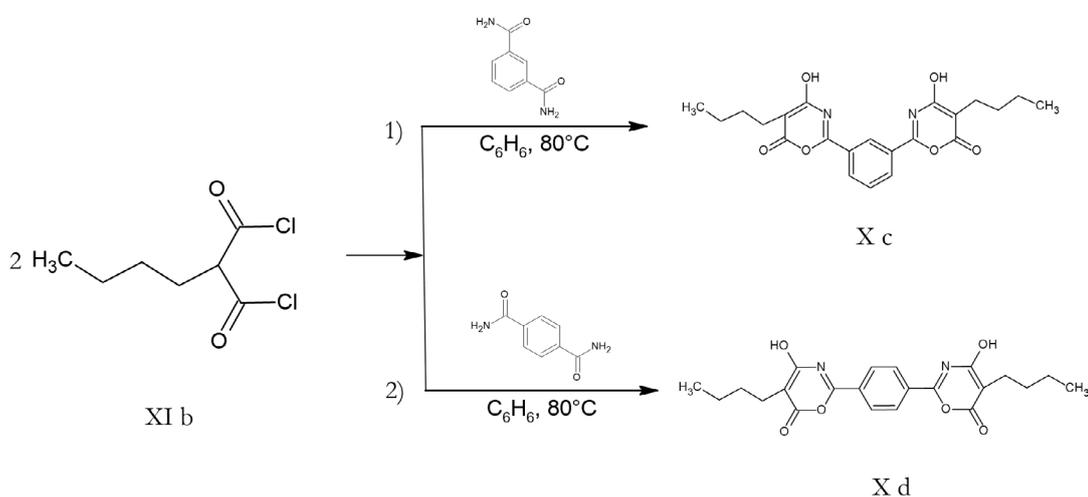


Рисунок 5. Синтез бис(4-гидрокси-5-бутил-6Н-1,3-оксазин-6-онов)

**Заключение.** На основании рассмотренных методов синтеза гетероциклов ряда бис(1,3-оксазинов) можно сделать вывод, что наиболее простым по количеству стадий является способ получения, основанный на взаимодействии амидов фталевых кислот с замещёнными малонилдихлоридами. Однако его недостатком является большая продолжительность. Другие методы предусматривают большее число операций, следовательно, более трудоёмки и дают меньший выход целевых продуктов.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 Химия

31.21.27 Гетероциклические соединения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Synthesis of chiral bis-oxazines: a preliminary assessment of helical conformational framework / H. R. Talele, A. V. Bedekar // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2012. Vol. 10(43). P. 8579-8582. DOI: 10.1039/c2ob26669e
2. Burke W. J., Nasutavicus W. A., Weatherbee C. Synthesis and Study of Mannich Bases from 2-Naphthol and Primary Amines // *The Journal of Organic Chemistry*. 1964. Vol. 29(2). P. 407-410. DOI: 10.1021/jo01025a038
3. Ameen D. S. Synthesis A New Bis Oxazine and Thiazine Derivatives and Study Their Biological Activities // *Al Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. Vol. 22(4). P. 56-79. DOI: 10.32947/ajps.v22i4.962
4. Wijayanti L. W., Swasono R. T., Lee W., Jumina J. Synthesis and Evaluation of Chalcone Derivatives as Novel Sunscreen Agent // *Molecules*. 2021. Vol. 26(9). P. 1-10. DOI: 10.3390/molecules26092698
5. Sayaji S. Didwagh, Pravina B. Piste Novel synthesis and antimicrobial activity of bis-oxazine derivatives // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2013. Vol. 5(5). P. 271-274.

6. Didwagh Sayaji S., Pravina B. P. Green synthesis of thiazine and oxazine derivatives—A short review // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2013. Vol. 4(6). P. 2045-2061. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.4(6).2045-2061
7. Ищенко Р. О. Новый путь получения бис(4-гидрокси-6H-1,3-оксазин-6-онов) // Наука и современность. 2011. N 1-2. С. 110-112.
8. Ищенко Р. О. Синтез и строение потенциально биологически активных бис(4-гидрокси-6H-1,3-оксазин-6-онов) // Наука и современность. 2011. N 14. С. 260-262.
9. Ищенко Р. О. Изучение реакции взаимодействия диамида терефталевой кислоты с малонилдихлоридами // Инновации и современная наука. 2011. N 5-1. С. 23-26.
10. Взаимодействие диамидов фталевых кислот с малонилдихлоридами – новый путь синтеза бис(4-гидрокси-6H-1,3-оксазин-6-онов) / Р.О. Ищенко [и др.] // Бултеровские сообщения. 2012. Т. 29. N 3. С. 63-65.

## SUMMARY

### GENERAL APPROACHES TO THE SYNTHESIS OF BIS(1,3-OXAZINE) DERIVATIVES

Varvarkina A.A., 3<sup>rd</sup> year student, Levshukova P.O., post-graduate student of 3 year of study  
 Supervisors: Kolesnik D.A., Ph.D., Associate Professor of the Department of Organic Chemistry  
 (ORCID: 0000-0002-5527-6595)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
 197022, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

**E-mail:** anastasiya.varvarkina@spcpu.ru

The work presents an analysis of the literature data on methods of preparation of the compounds of the family of bis(1,3-oxazines) exhibiting biological activity. The review is based on materials from library databases (e-Library, CyberLeninka) and Internet resources (Google Scholar, ResearchGate). The end products are heterocyclic compounds containing two 1,3-oxazine cycles connected via C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub> carbon atoms, as well as condensed bis(1,3-oxazine) systems.

**Key words:** *bis(1,3-oxazines), amides of phthalic acids, malonyl chlorides, antimicrobial activity, nucleophilic addition.*

## REFERENCES

1. Synthesis of chiral bis-oxazines: a preliminary assessment of helical conformational framework / H. R. Talele, A. V. Bedekar // Organic & Biomolecular Chemistry. 2012. Vol. 10(43). P. 8579-8582. DOI: 10.1039/c2ob26669e
2. Burke W. J., Nasutavicus W. A., Weatherbee C. Synthesis and Study of Mannich Bases from 2-Naphthol and Primary Amines // The Journal of Organic Chemistry. 1964. Vol. 29(2). P. 407-410. DOI: 10.1021/jo01025a038
3. Ameen D. S. Synthesis A New Bis Oxazine and Thiazine Derivatives and Study Their Biological Activities // AlMustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences. 2022. Vol. 22(4). P. 56-79. DOI: 10.32947/ajps.v22i4.962
4. Wijayanti L. W., Swasono R. T., Lee W., Jumina J. Synthesis and Evaluation of Chalcone Derivatives as Novel Sunscreen Agent // Molecules. 2021. Vol. 26(9). P. 1-10. DOI: 10.3390/molecules26092698
5. Sayaji S. Didwagh, Pravina B. Piste Novel synthesis and antimicrobial activity of bis-oxazine derivatives // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2013. Vol. 5(5). P. 271-274.
6. Didwagh Sayaji S., Pravina B. P. Green synthesis of thiazine and oxazine derivatives—A short review // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2013. Vol. 4(6). P. 2045-2061. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.4(6).2045-2061
7. Ishhenko R. O. Novyj put' polucheniya bis(4-gidroksi-6H-1,3-oksazin-6-onov) // Nauka i sovremennost'. 2011. N 1-2. P. 110-112. (In Russ)
8. Ishhenko R.O. Sintez i stroenie potencial'no biologicheski aktivnyh bis(4-gidroksi-6H-1,3-oksazin-6-onov) // Nauka i sovremennost'. 2011. N 14. P. 260-262. (In Russ)
9. Ishhenko R.O. Izuchenie reakcii vzaimodejstvija diamida tereftalевой kisloty s malonildihloridami // Innovacii i sovremennaja nauka. 2011. N 5-1. P. 23-26. (In Russ)
10. Vzaimodejstvie diamidov ftalevyh kislot s malonildihloridami – novyj put' sinteza bis(4-gidroksi-6n-1,3-oksazin-6-onov) / R.O. Ishhenko [et al.] // Butlerovskie soobshhenija. 2012. Vol. 29(3). P. 63-65. (In Russ)

## СИНТЕЗ СЛОЖНОГО ЭФИРА КАРБОКСИМЕТИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО САЛИЦИЛАНИЛИДА

Васендин М.И., маг. 2 года обучения, Смолина С.А., студ. 3 курса

Научный руководитель: Дударев В.Г., канд. хим. наук, доцент кафедры ХТАВ (ORCID: 0000-0002-8003-3173)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: vasendin.maksim@spcspu.ru

Предложена последовательность синтеза метилового эфира 4-(2-гидрокси-3,5-дихлорбензоиламидо)-2,6-дихлорфенокснуксусной кислоты, который будет использован для синтеза гидразида и гидразонов ароматических альдегидов. Данные производные салициланилида предполагается в дальнейшем изучить на антигельминтную и иные виды биологической активности.

**Ключевые слова:** салициланилид, карбоксиметильная группа, антигельминтная активность, метиловый эфир, гельминтозы, гидразид.

Гельминтозы – заболевания человека, животных и растений, вызываемые гельминтами – паразитическими червями. В современном мире пораженность населения гельминтозами крайне высока. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), только гельминтозами органов пищеварения инфицированы 1/4 населения земного шара. На территории Российской Федерации зарегистрировано более 70 видов гельминтов, ежегодно заболевают более 1,5 млн человек, большая часть из них – дети [1].

В настоящее время для лечения различных форм гельминтозов применяют антигельминтные препараты широкого спектра действия. Основными препаратами на рынке являются альбендазол, мебендазол, празиквантел, а также пирантел и левамизол [2]. Несмотря на высокую эффективность, все перечисленные препараты не способны проявлять широкий спектр действия в отношении различных групп заболеваний, обладают побочными эффектами. Немаловажной проблемой является возникновение постепенной резистентности гельминтов к действию лекарственных препаратов [3].

Поиск новых антигельминтных препаратов ведется непрерывно, однако для России ситуация осложняется не только сниженными темпами разработки новых инновационных препаратов в целом, но также и отсутствием производства уже созданных и применяемых субстанций. Проблему дополняет поиск исходных субстратов, а также различных полупродуктов для проведения соответствующих реакций, что требует налаживания поставок из-за рубежа.

Одними из наиболее интересных и перспективных химических молекул как антигельминтных средств являются салициланилиды. Это амиды производных анилина и салициловой кислоты, известные еще с середины XX века. Они до сих пор применяются не только как ветеринарные лекарственные средства, но и как средства для лечения людей. В настоящее время в СПХФУ ведутся разработки по созданию новых перспективных антигельминтных средств. Описанные в патенте [4] данные структура-активность позволяют предположить, что тетрахлорзамещенные салициланилиды обладают эффективным цестоцидным и нематоцидным действием. В то же время известно, что карбоксиметильная группа придает веществам достаточно высокую противогематоцидную активность. Поэтому в качестве заместителей было предложено использовать карбоксиметильные группы, а также атомы хлора.

В современное время выходят все больше научных работ, которые описывают новую активность, присущую салициланилидам. Так, галогенированные бромом салициланилиды, содержащие гидразидную группу, проявляют высокую противогрибковую активность [5]. Салициланилиды, содержащие метоксигруппу, а также различные заместители, такие как трифторметил, атомы хлора и брома, нитрогруппу, проявляют активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis*.

Таким образом, целью данной работы является синтез галогенированного салициланилида как перспективной основы для дальнейшего синтеза разнообразных химических структур – гидразида и гидразонов, с изучением их биологической активности.

В задачи данной работы входят: разработка методики синтеза галогенированного салициланилида, доказательство структур полученных полупродуктов и продукта методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

В работе представлена последовательность синтезов метилового эфира 4-(2-гидрокси-3,5-дихлорбензоиламидо)-2,6-дихлорфенокснуксусной кислоты, исходя из технического 4-нитрофенола. В работе также использовали гидроксид натрия, соляную кислоту конц., метилхлорацетат, гидроксид калия, тетрабутиламмония йодид, калия карбонат, пероксида водорода, ледяную уксусную кислоту, порошок железа, хлорид аммония, хлористый тионил, 3,5-дихлорацетилсалициловую кислоту, ацетон, триэтиламин.

1. Получение метилового эфира 4-амино-2,6-дихлорфенокснуксусной кислоты. 4-Нитрофенол (I) подвергали окислительному хлорированию смесью пероксида водорода и соляной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты. После превращения продукта в калиевую соль с выходом 81 % проводили алкилирование метилхлорацетатом в присутствии 2 % мол. межфазного катализатора тетрабутиламмония йодида с добавлением 1 % мол. йодида калия. Последнее приводило к ускорению реакции алкилирования в 2 раза. Полученный с выходом 82 % метиловый эфир (II) подвергали восстановлению железным порошком в среде сильного электролита, получая с выходом 70 % соответствующий аминоэфир (IV) (рис. 1).

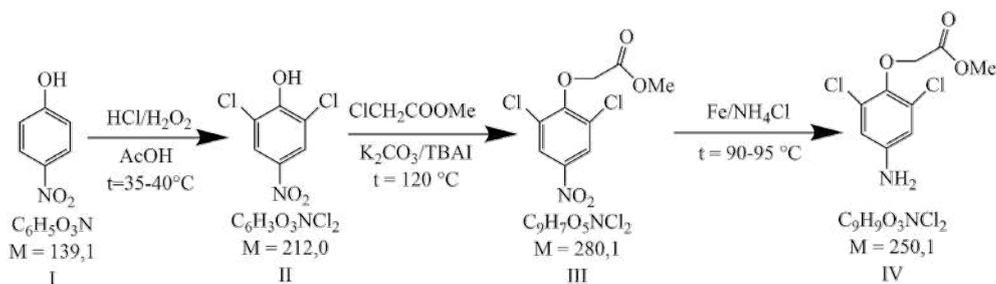


Рисунок 1. Химическая схема получения метилового эфира 4-амино-2,6-дихлорфеноксуксусной кислоты

Спектры ЯМР полностью соответствуют строению полученного вещества. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  метилового эфира 4-амино-2,6-дихлорфеноксуксусной кислоты наблюдаются сигналы протонов ароматического кольца (6,61 м.д., 2H, s), протонов метиленовой группы (4,46 м.д., 2H, s), протонов метильной группы (3,72 м.д., 3H, s), протонов аминогруппы (5,48 м.д., 2H, s) (рис. 2). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  метилового эфира наблюдаются сигналы атомов углерода карбонильной группы (168,4 м.д.), ароматического кольца (126,5-147,3 м.д.), метиленовой (70,1 м.д.) и метильной групп (52,2 м.д.) (рис. 3).

2. Получение метилового эфира 4-(2-гидрокси-3,5-дихлорбензоиламидо)-2,6-дихлорфеноксуксусной кислоты. Для получения целевого салициланилида полученный аминоэфир (IV) ацилировали свежеприготовленным хлорангидридом 3,5-дихлорацетилсалициловой кислоты. Кислоту кипятили в 10-кратном количестве хлористого тионила с использованием диметилформамида в качестве катализатора, отгоняли избыток хлористого тионила и использовали как ацилирующий агент. К суспензии аминоэфира в ацетоне постепенно добавляли ацетоновый раствор хлорангидрида.

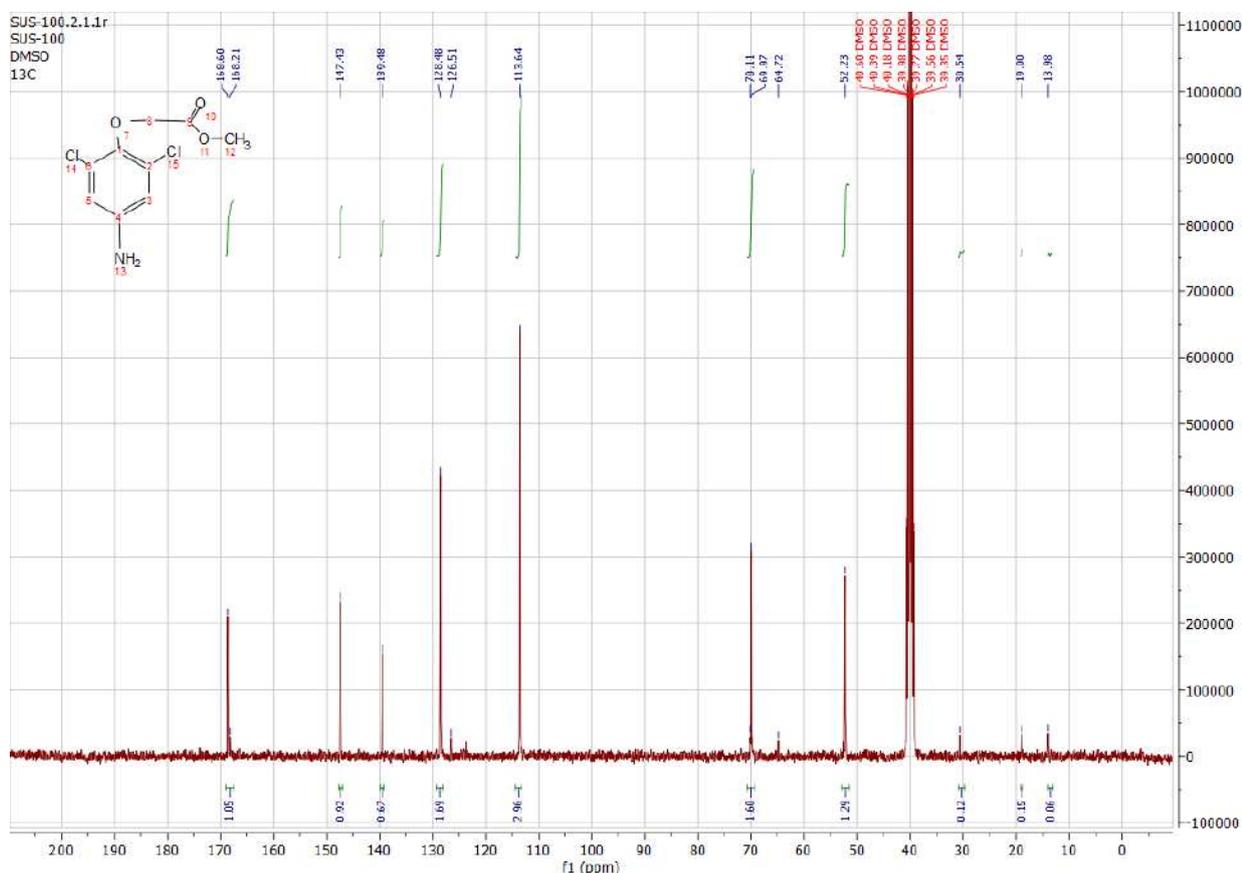


Рисунок 2. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) метилового эфира 4-амино-2,6-дихлорфеноксуксусной кислоты

Для связывания выделяющегося хлороводорода добавляли 2-кратный мольный избыток триэтиламина. После прохождения реакции массу разбавляли водой, осадок отделяли и перекристаллизовывали из 60 % метанола. Получали продукт (V) с 60 % выходом.

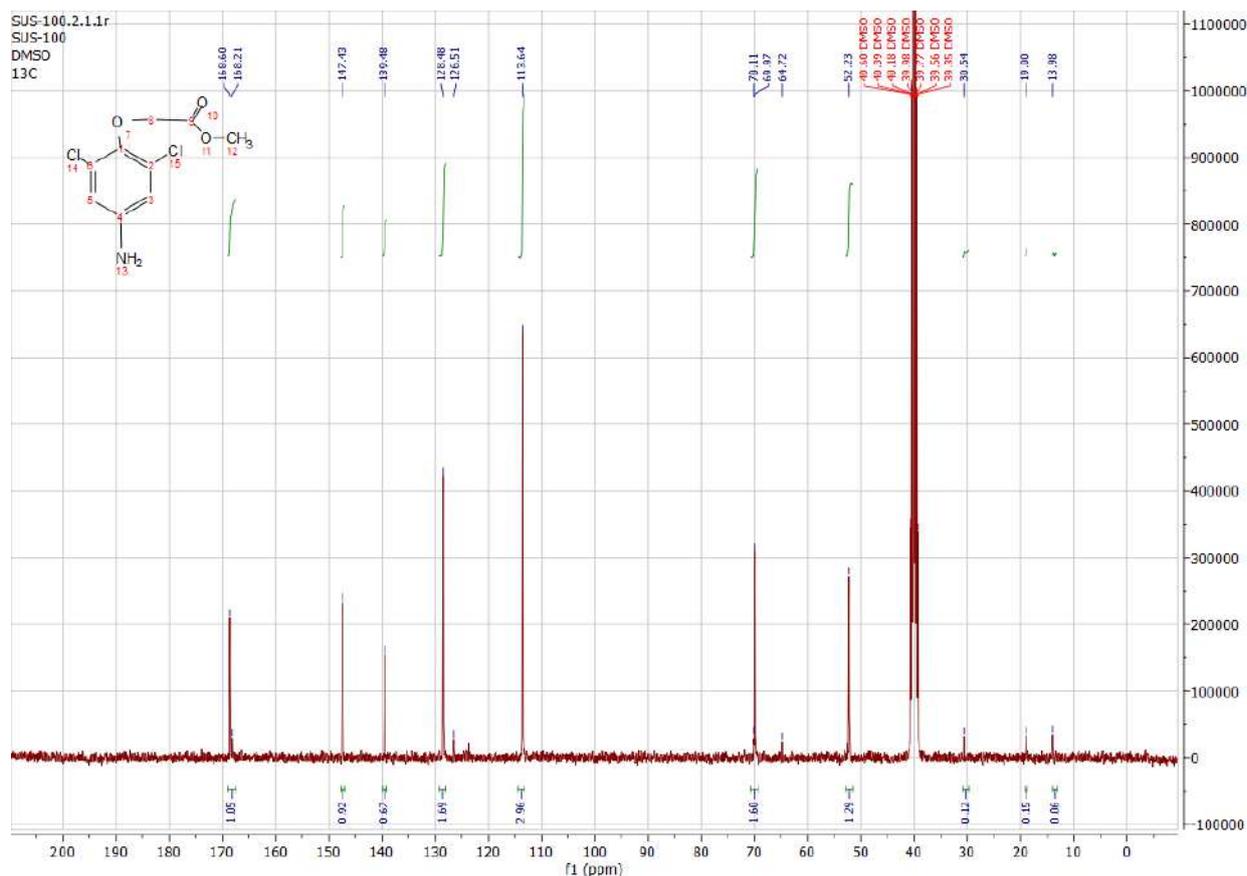


Рисунок 3. Спектр ЯМР 13С (ДМСО-d6, 400 МГц) метилового эфира 4-амино-2,6-дихлорфенокси уксусной кислоты

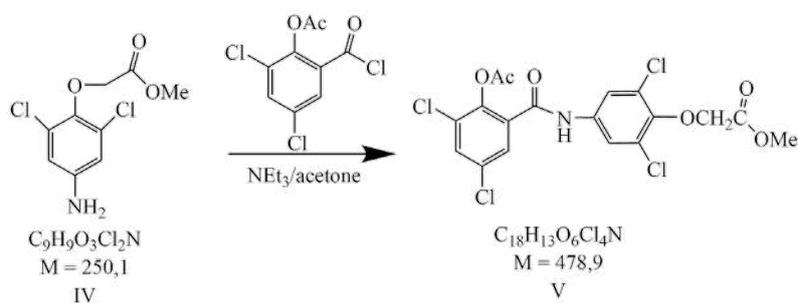


Рисунок 4. Химическая схема получения метилового эфира 4-(2-ацетилокси-3,5-дихлорбензоиламидо)-2,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты

Спектры ЯМР полностью соответствуют строению полученного продукта. Так, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H метилового эфира 4-(2-гидрокси-3,5-дихлорбензоиламидо)-2,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты наблюдаются сигналы протонов ароматического кольца (8,1, 7,84 м.д., 4H, s), протонов метиленовой группы (4,66 м.д., 2H, s), протонов метильной группы (3,74 м.д., 3H, s), протона амидной группы (10,75 м.д., 1H, s) (рис. 5).

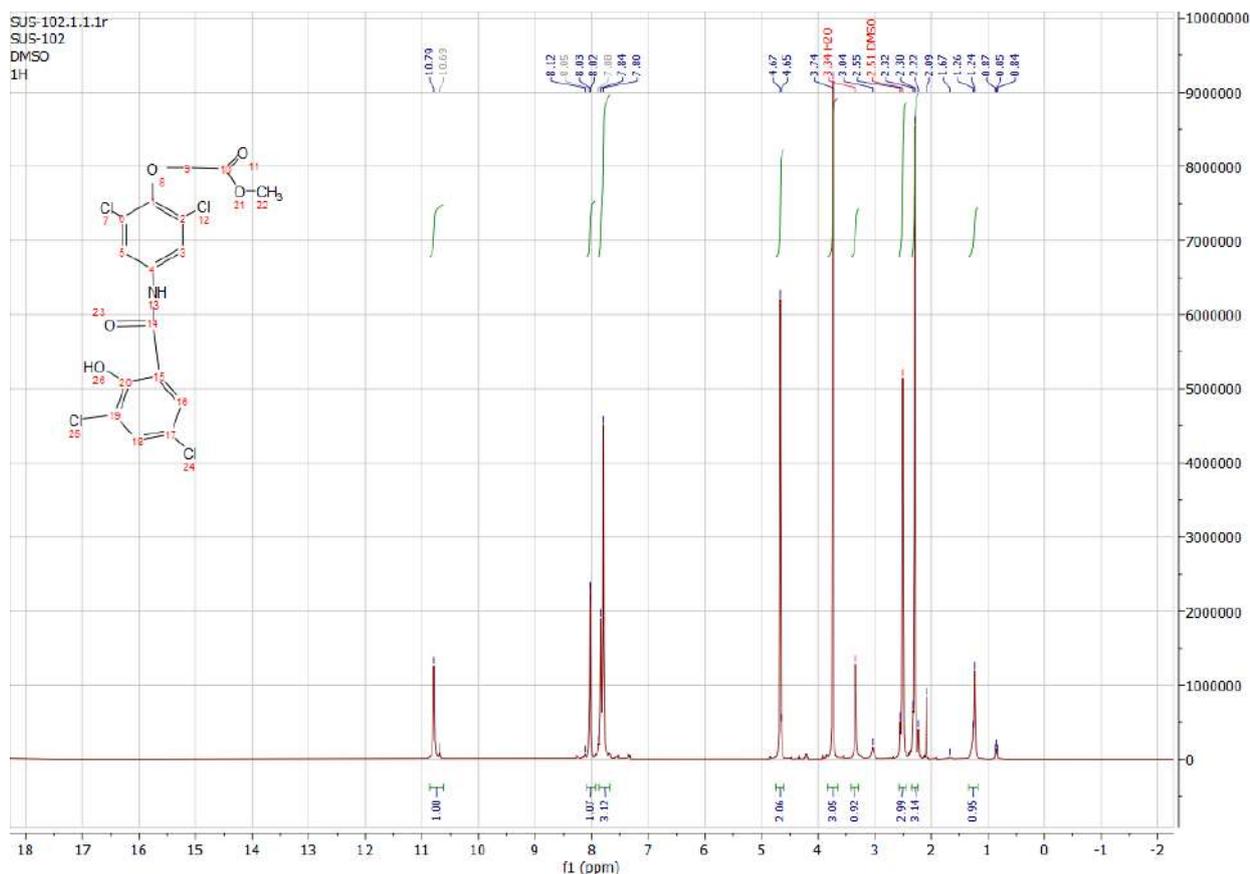


Рисунок 5. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) метилового эфира 4-(2-гидрокси-3,5-дихлорбензоамидо)-2,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты

В результате выполнения работы из доступного сырья несложными методами получен метиловый эфир 4-амино-2,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты и метиловый эфир 4-(2-гидрокси-3,5-дихлорбензоамидо)-2,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты, доказано их строение методом ЯМР. В дальнейшем планируется реакция салциланилида с гидразин гидратом и ароматическим альдегидом с целью получения гидронона для изучения его биологической активности.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 Химия  
31.21.00 Органическая химия

### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдова И. А. 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. Гельминтозы: общая характеристика, диагностика, лечение / Е. П. Гаврилова [и др.] // *Российский семейный врач*. 2016. Т. 20. N 4. С. 26-34. DOI: 10.17816/RFD2016426-34
3. Kotze A. C., Prichard R. K. Anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus*: history, mechanisms and diagnosis // *Advances in Parasitology*. 2016. Vol. 93. P. 397-428. DOI: 10.1016/bs.apar.2016.02.012.
4. N-(3,4-дихлорфенил)-2-(апетилокси)-3,5-дихлорбензамид, обладающий антигельминтной активностью : патент РФ 2481327 / Ф. С. Михайлицын [и др.]. Заявл. 2011153482/04, 27.12.2011. Оpubл.: 10.05.2013. Бюл. N 13.С. 7.
5. Novel N-(2-bromo-phenyl)-2-hydroxy-benzamide Derivatives with Antifungal Activity / I. M. C. Ienescu [et al.] // *Revista de chimie*. 2018. Vol. 69(7). P. 1876-1880. <https://doi.org/10.37358/RC.18.7.6435>
6. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of 2-methoxybenzanilides and their thioxo analogues / J. Kozic [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 56. P. 387-395. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.07.044.

## SUMMARY

### SYNTHESIS OF ESTER OF CARBOXYMETHYL DERIVATIVES OF SALICYLANILIDE

Vasendin M.I., 2<sup>nd</sup> year masters student, Smolina S.A., 3<sup>rd</sup> year student  
Supervisor: Dudarev V.G., PhD, Lecturer (ORCID: 0000-0002-8003-3173)  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation  
**E-mail:** vasendin.maksim@spcpu.ru

A sequence for the synthesis of 4-(2-hydroxy-3,5-dichlorobenzoylamido)-2,6-dichlorophenoxyacetic acid methyl ester has been proposed, which will be used for the synthesis of hydrazide and hydrazones of aromatic aldehydes. This salicylanilide derivative is expected to be further studied for anthelmintic and other types of biological activity.

**Key words:** *salicylanilide, carboxymethyl group, anthelmintic activity, methyl ester, helminthiasis, hydrazide.*

## REFERENCES

1. Davydova I. A. Gel'mintozy, registriruemye na territorii Rossijskoj Federacii: epidemiologicheskaya situaciya, osobennosti biologii parazitov, patogenez, klinika, diagnostika, etiotropnaya terapiya // Sonsilium medicum. 2017. Vol. 19(8). P. 32-40. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.32-40. (In Russ)
2. Gel'mintozy: obshchaya harakteristika, diagnostika, lechenie / E.P. Gavrilova [et al.] // Rossijskij semejnyj vrach. 2016. Vol. 20(4). P. 26-34. DOI: 10.17816/RFD2016426-34 (In Russ)
3. Kotze A. C., Prichard R. K. Anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus*: history, mechanisms and diagnosis // Advances in Parasitology. 2016. Vol. 93. P. 397-428. DOI: 10.1016/bs.apar.2016.02.012.
4. N-(3,4-dihlorfenil)-2-(acetiloksi)-3,5-dihlorbenzamid, obladayushchij antigel'mintnoj aktivnost'yu : patent RF 2481327/ F. S. Mihajlicyn [et al.] // Appl. 2011153482/04, 27.12.2011. Publ. 10.05.2013. Byul. N 13. P. 7 (In Russ)
5. Novel N-(2-bromo-phenyl)-2-hydroxy-benzamide Derivatives with Antifungal Activity / I. M. C. Ienascu [et al.] // Revista de chimie. 2018. Vol. 69(7). P. 1876-1880. <https://doi.org/10.37358/RC.18.7.6435>
6. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of 2-methoxybenzanilides and their thioxo analogues / J. Kozic [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 56. P. 387-395. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.07.044.

УДК 547.853

### КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И СИНТЕЗ НОВЫХ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ ГИДРАЗОНПРОИЗВОДНЫХ 2-ТИОПИРИМИДИНА

Виноградова Ю.И., асп. 3 курса  
Руководитель: Мещерякова С.А., д.фарм.н., профессор  
Башкирский государственный медицинский университет  
450008, Уфа, ул. Ленина 3, Российская Федерация  
**E-mail:** juglans8@yandex.ru

Осуществлен синтез новых гидразонов на основе 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида, проведен компьютерный прогноз параметров лекарствоводобия, фармакологических свойств и токсичности.

**Ключевые слова:** *тиопиримидин, гидразонпроизводные, компьютерное прогнозирование.*

Поиск новых биологически активных веществ является актуальной задачей современной фармации. Многие лекарственные средства природного и синтетического происхождения содержат в своей структуре ядро тиопиримидина, в связи с чем синтез новых биологически активных соединений в ряду производных тиопиримидина является перспективным. В настоящее время широко применяются методы компьютерного прогнозирования лекарствоводобия, фармакокинетических параметров, биологической активности, которые позволяют сузить круг поиска лекарственных веществ и отсеять менее перспективные соединения.

**Цель.** Целью нашей работы является синтез новых биологически активных веществ на основе тиегансодержащих производных 2-тиопиримидина, оценка их лекарствоводобия, физико-химических свойств, фармакокинетических параметров и токсичности с помощью онлайн-ресурсов.

**Задачи.** Разработать методику синтеза новых гидразонпроизводных, установить структуру полученных соединений и изучить их физико-химические свойства, осуществить компьютерный прогноз критериев лекарствоводобия, фармакокинетических параметров и токсичности.

**Материалы и методы.** В качестве исходного соединения использовали 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида. Индивидуальность полученных соединений определяли методом тонкослойной хроматографии, измерением температуры плавления, структура доказана методами ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и ИК спектроскопии. Проведен *in silico* прогноз параметров лекарствоводобия с помощью веб-сервиса SwissADME, прогноз фармакокинетических свойств и токсичности синтезированных соединений с использованием веб-сервисов pkCSM, ADMETlab 2.0.

**Результаты и обсуждения.** Гидразоны (2-5) получены путем конденсации гидразида **1** с кетонами при кипячении в среде этанола в течение 0,5-2 ч без применения кислотных катализаторов (рис.). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных гидразонов присутствуют сигналы протонов остатка 6-метил-2-тиопириимидина, тиетанового цикла, а также протонов остатков соответствующих карбонильных соединений в характерных областях.

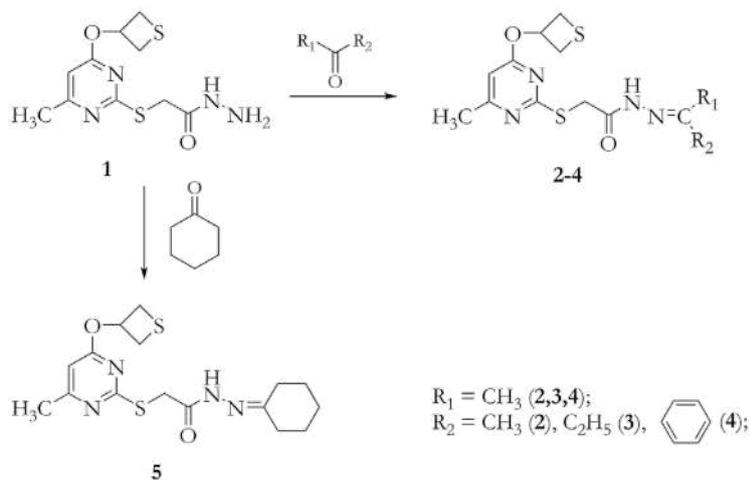


Рисунок. Схема синтеза соединений 2-5

С помощью веб-сервиса SwissADME проведен анализ параметров лекарствоводообия (табл. 1). Оценивались следующие критерии: молекулярная масса (MW), липофильность, представленная коэффициентами распределения в системе октанол-вода (MlogP/WlogP/XlogP), количество донорных (HBD) и акцепторных (HBA) групп, площадь полярной поверхности молекулы (TPSA), число атомов углерода (NA), количество циклов (NR).

Таблица 1 – Результаты анализа ADME синтезированных соединений *in silico*

Соединение	MW, г/моль	MlogP/WlogP/XlogP	HBD	HBA	TPSA, Å <sup>2</sup>	NA	NRB	NR
2	326.4	0.63/1.88/1.78	1	5	127.07	13	7	2
3	340.4	3.04/0.89/2.27	1	5	127.07	14	8	2
4	388.5	1.64/2.91/3.44	1	5	127.07	18	8	3
5	366.5	1.80/2.81/2.77	1	5	127.07	16	7	3

Согласно полученным данным, все полученные гидразоны удовлетворяют всем критериям лекарствоводообия.

Прогноз фармакокинетических параметров осуществляли с помощью онлайн-сервиса ADMETab 2.0 по следующим параметрам: BBB – проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ); PPB – связывание с белками плазмы крови; Pgp-substrate – способность выводиться из клеток посредством активного транспорта; CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19 и CYP2D6 – ингибирование изоферментов (табл. 2).

Таблица 2 – Результаты прогнозирования фармакокинетических параметров

Вещество	BBB	PPB, %	Pgp-substrate	CYP3A4 inhibitor	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2D6 inhibitor
2	++	97.9	---	--	-	--	---
3	+	99.18	---	++	++	++	--
4	+	99.77	---	++	+++	+++	--
5	++	99.45	--	+++	++	++	--

Установлено, что синтезированные соединения способны проникать через ГЭБ, обладают высокой степенью связывания с белками плазмы крови, не являются субстратами для Р-гликопротеина. Соединения 3-5 являются ингибиторами ферментов CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, поэтому, скорее всего, не будут подвергаться метаболическому воздействию.

Данные о токсичности синтезированных соединений получены с помощью веб-сервиса pkCSM (табл. 3).

Таблица 3 – Результаты прогнозирования токсичности синтезированных соединений

Соединение	Токсичность по Эйму	Максимально переносимая доза для человека, мг/кг/сут	Пероральная острая токсичность для крыс (LD50), моль/кг	Пероральная хроническая токсичность для крыс (LOAEL), log мг/кг массы тела/сут	Гепатотоксичность
2	-	0.698	3.078	1.147	+
3	-	0.701	3.046	1.201	+

Соединение	Токсичность по Эймсу	Максимально переносимая доза для человека, мг/кг/сут	Пероральная острая токсичность для крыс (LD50), моль/кг	Пероральная хроническая токсичность для крыс (LOAEL), log мг/кг массы тела/сут	Гепатотоксичность
4	-	0.215	2.772	1.154	+
5	-	0.14	3.107	1.029	+

Синтезированные соединения не обладают токсичностью по Эймсу, что указывает на отсутствие мутагенных свойств, однако все соединения, согласно прогнозу, проявляют гепатотоксичность.

**Заключение:** Осуществлен синтез новых гидразонов. Проведен компьютерный прогноз параметров лекарствово-добия с помощью веб-сервиса SwissADME, прогноз фармакокинетических свойств и токсичности синтезированных соединений с использованием веб-сервисов pkCSM, ADMETlab 2.0. Согласно полученным данным, синтезированные соединения проявляют высокую степень лекарствово-добия, не обладают мутагенными свойствами и являются перспективными для дальнейших исследований.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

УДК 547.867.2

### СИНТЕЗ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО БИС(4-ГИДРОКСИ-6Н-1,3-ОКСАЗИН-6-ОН)ОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЕГО БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Григораш Т.Д., студ. 4 курса, Носова Н.А., маг. 1 года обучения

Руководитель: Колесник Д.А., к.фарм.н., доцент (ORCID: 0000-0002-5527-6595)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: tatyana.grigorash@spcru.ru

В рамках проведенных исследований был разработан пятистадийный синтез 2,2'-(бензол-1,3-днил)бис(4-гидрокси-5-фенил-6Н-1,3-оксазин-6-он)а. Доказано строение полученного соединения методами ЯМР-спектроскопии (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C). Спрогнозирована биологическая активность веществ *in silico* с использованием PASS-online.

**Ключевые слова:** 1,3-оксазин-6-он, бисоксазин, ингибитор фактора D, ингибитор фактора некроза опухоли.

Производные 1,3-оксазинов являются биологически активными веществами и обладают широким спектром свойств: противомикробной, противогрибковой, противоопухолевой, противовоспалительной активностью. Производные, содержащие два оксазиновых кольца мало изучены, хотя вероятно, их фармакологическое действие значительно отличается от монооксазиновых аналогов.

Таким образом, целью исследования является разработка синтеза нового производного бис(4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-он)а и прогнозирование его биологической активности и токсичности.

Был разработан пятистадийный синтез 2,2'-(бензол-1,3-днил)бис(4-гидрокси-5-фенил-6Н-1,3-оксазин-6-он)а, исходными реагентами которого являлись этил фенилмалонат (1) и изофталевая кислота (4) – экономически доступные вещества, устойчивые при хранении. Непосредственно реакцией циклообразования является реакция 2-фенилмалонил дихлорида (3) и изофталевого амида (6), в результате которой не образуется значительное количество побочных продуктов, а также пропадает необходимость избирательно вводить гидроксн- и оксогруппы.

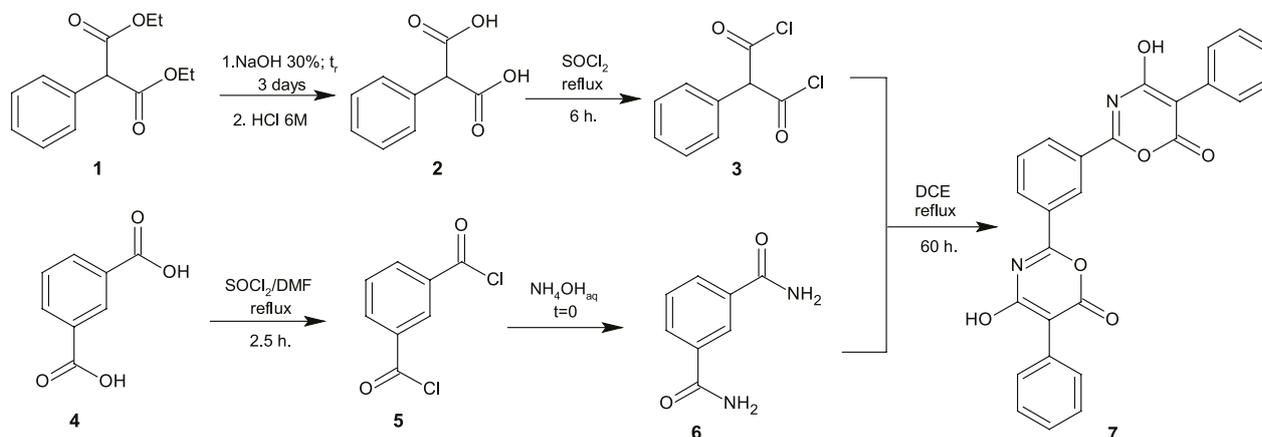


Схема 1. Синтез 2,2'-(бензол-1,3-днил)бис(4-гидрокси-5-фенил-6Н-1,3-оксазин-6-он)а

Для оптимизации реакции циклизации были испробованы три растворителя: дихлорэтан (DCE), бензол и толуол, в двух последних наблюдалась полимеризация продукта. В дихлорэтанообразуется продукт характерного оранжевого цвета с выходом 85 %.

Структура полученного вещества была доказана спектроскопией ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ). Анализ проводился на ЯМР-спектрометре Bruker Avance III HD 400 MHz на растворителе DMSO- $d_6$ .

Анализ результатов моделирования PASS-online показал, что высока вероятность того, что целевая молекула ингибирует фактор D – 0.734 Pa (что предположительно может применяться при лечении пароксизмальной ночной гемоглобинурии), ингибирует фактор некроза опухоли – 0.724 Pa (что предположительно может применяться для лечения ревматоидного артрита на ранних стадиях).

Токсичность целевой молекулы была смоделирована в программе GUSAR. Потенциально LD(rat) составляет 291.500 мг/кг при внутрибрюшном введении (4 класс применимости), 107.500 мг/кг при внутривенном введении (4 класс применимости), 1531.000 мг/кг при оральном введении (4 класс применимости) и 1651.000 мг/кг (5 класс применимости), что говорит о потенциально низкой токсичности вещества.

#### **Заключение.**

1. Была разработана и оптимизирована схема синтеза 2,2'-(бензол-1,3-динил)бис(4-гидрокси-5-фенил-6H-1,3-оксазин-6-он)а.
2. Методом ЯМР-спектроскопии было доказано строение полученного вещества.
3. С помощью компьютерного моделирования был сделан прогноз относительно биологической активности вещества и его токсичности.

### **ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ**

31.21.00 Органическая химия

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

УДК 615.011.4; 615.015.11

### **КОМПЬЮТЕРНАЯ РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ VEGFR-2 НА ОСНОВЕ 6-САЛИЦИЛОИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-а]ПИРИДИНОВОГО СКАФФОЛДА**

Гутий Т.А., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0002-3843-0770)

Руководитель: Чернов Н.М., к.х.н., старший научный сотрудник (ORCID: 0000-0003-1278-8109)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** timur.gutij@spcpu.ru

В работе представлены результаты компьютерной разработки новых потенциальных ингибиторов рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 типа (далее – VEGFR-2) на основе 6-салицилоил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинового скаффолда, представлены предсказанные для данных структур некоторые ADME и физико-химические свойства.

**Ключевые слова:** *ингибиторы тирозинкиназных рецепторов, ингибиторы VEGFR-2, гетероциклические соединения, молекулярная модификация, молекулярное моделирование, молекулярный докинг, биодоступность.*

Рак является основной после сердечно-сосудистых заболеваний причиной смертности как в Российской Федерации (РФ), так и во всём мире. Согласно статистике Международного агентства по изучению рака за 2022 год в РФ зафиксировано 637 тысяч новых случаев рака и 312 тысяч смертей от данной группы заболеваний [7]. Одной из причин появления злокачественных новообразований могут служить связанные с тирозинкиназами нарушения в организме. Среди тирозинкиназных рецепторов (далее – TKR) перспективной мишенью считается VEGFR-2. Современные исследования доказывают зависимость между сверхэкспрессией KDR – гена, кодирующего VEGFR-2, – и возникновением рака пищевода, яичников, простаты, поджелудочной железы и других злокачественных новообразований [8]. В свою очередь, структурными сходствами по отношению к существующим низкомолекулярным ингибиторам тирозинкиназ (далее – TKI) обладают салицилоилазамещённые триазолопиридины, к которым нашей научной группой разработан синтетический подход, отличающийся высокой субстратной устойчивостью [9]. В связи с этим наше исследование посвящено компьютерному моделированию новых потенциальных лигандов этой мишени на основе скаффолда салицилоилтриазолопиридинового.

**Целью** данной работы выступает создание виртуальной библиотеки потенциальных ингибиторов VEGFR-2, предположительно обладающих необходимой биодоступностью, с использованием методов молекулярного моделирования.

**Материалы и методы.** Для компьютерного моделирования из базы данных Protein Data Bank загружены объёмные структуры лиганд-белковых комплексов, содержащих в качестве белка VEGFR-2 в конформации «DFG-out» (далее – VEGFR-2-out), с PDB ID 3VO3 (1.52 Å), 3VNT (1.64 Å) и 3WZE (1.90 Å), лиганд-белкового комплекса, содержащего в качестве белка VEGFR-2 в конформации «DFG-in» (далее – VEGFR-2-in), с PDB ID 3WZD (1.57 Å) и лиганд-белкового комплекса, содержащего в качестве белка VEGFR-1 в конформации «DFG-out» (далее – VEGFR-1-out), с PDB ID 3HNG (2.70 Å). Из структур лиганд-белковых комплексов с PDB ID 3VO3, 3VNT, 3DTW, 2QU6, 2QU5 и 2OH4

получены структуры соединений 1005780-85-7, 1125632-93-0, 1002106-17-3, 769960-39-6, 611212-56-7 и 433224-12-5 соответственно, способных ингибировать VEGFR-2 в конформации «DFG-out». Произведена предварительная обработка, оптимизация внутримолекулярных водородных связей методом PROPKA и ограниченная минимизация энергии всех атомов структуры комплекса с использованием силового поля OPLS4 с максимальным допуском среднеквадратичного отклонения  $RMSD = 0.3 \text{ \AA}$ , для каждой из структур лиганд-белковых комплексов. Структурные воды в структурах лиганд-белковых комплексов не обнаружены, в связи с чем все воды и иные молекулы были удалены перед образованием ячеек для докинга. Образованы ячейки для докинга с параметрами  $\angle X = \angle Y = \angle Z = 30 \text{ \AA}$  и центром в координатах центра натиного лиганда для каждой из структур.

Из базы данных SciFinder получены путём указания фильтра «Product» и спецификаций подструктур SMARTS библиотеки 1 и 3 строительных блоков (рис. 1), отвечающих подструктурам 1 и 3 соответственно, а из базы данных PubChem с указанием нескольких фильтров ( $RB \leq 7$ ,  $DG \leq 4$ ,  $AG \leq 7$ ,  $10 \leq PSA \leq 130$ , где  $RB$  – количество вращающихся связей,  $DG$  – количество групп-доноров водорода,  $AG$  – количество групп-акцепторов водорода,  $PSA$  – площадь полярной поверхности,  $\text{Å}^2$ ) – библиотека 2 строительных блоков, отвечающих подструктуре 2. В библиотеку 3 также добавлены блоки, отвечающие подструктуре 5, указанной на рисунке 1. Подструктура 4 является скаффолдом.

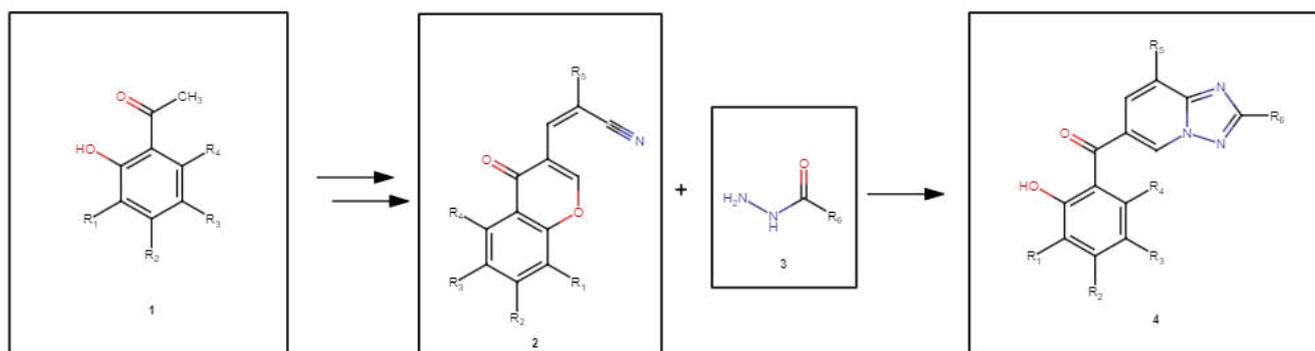


Рисунок 1. Конструирование библиотек структур лигандов из строительных блоков

В программе DataWarrior 6.1.0 перечислением содержащихся в структурах библиотеки 1 комбинаций  $R_1 \div R_4$  при  $R_5 = R_6 = -H$ , перечислением содержащихся в структурах библиотеки 2  $R_5$  при  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_6 = -H$  и перечислением содержащихся в структурах библиотеки 3  $R_6$  при  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = -H$  по скаффолду получены библиотеки 4, 5 и 6 структур лигандов, оптимизированных далее при помощи LigPrep 6.9 с использованием силового поля OPLS4, протонированных и/или депротонированных при  $pH = 7.4 \pm 0.5$  с помощью Epik 6.7. Тем же образом произведена оптимизация структур нативных лигандов, а также дальнейшие оптимизации структур, направляемых на молекулярный докинг.

Способность метода молекулярного докинга воспроизводить геометрию сокристаллизованного связывания и ориентацию структуры нативного лиганда в жёстком состоянии белковой структуры подтверждена для каждой из используемых в работе структур рецепторов значением  $RMSD < 2 \text{ \AA}$  при редокинге с учётом конформационной подвижности лиганда с использованием особой точности (далее – XP) при помощи Glide 10.2. Докинг структур, содержащихся в библиотеках 4, 5 и 6 в структуру множественной конформации рецептора (далее – MRC), состоящую из указанных в работе белковых структур, проведён с учётом конформационной подвижности лиганда и допущением стерических столкновений с использованием точности высокопроизводительного виртуального скрининга (далее – HTVS). Структуры, находившиеся в библиотеках 4, 5 и 6, чей показатель молекулярного докинга по результатам оказался менее  $-9 \text{ ккал/моль}$ , выделены в библиотеки 7, 8 и 9 соответственно.

Библиотека 10 получена перечислением содержащихся в структурах библиотек 7, 8 и 9 комбинаций  $R_1 - R_4$ ,  $R_5$  и  $R_6$  соответственно по скаффолду. Некоторые ADME и физико-химические свойства молекулярных структур предсказаны с помощью QikProp 7.9 и DataWarrior. Полученные структуры отфильтрованы согласно следующим фильтрам: (1)  $250 \leq MW \leq 500$  – молекулярная масса,  $\text{Da}$ ; (2)  $500 \leq MV \leq 2000$  – молекулярный объём,  $\text{Å}^3$ ; (3)  $RO5 < 1$  – количество нарушений правила Липински; (4)  $20 \leq HA \leq 70$  – количество тяжёлых атомов; (5)  $AG \leq 10$  – количество групп-акцепторов водорода; (6)  $DG \leq 5$  – количество групп-доноров водорода; (7)  $RB \leq 10$  – количество вращающихся связей; (8)  $AR \leq 7$  – количество колец; (9)  $SC \leq 5$  – количество стереоцентров; (10)  $-2 \leq \log P_{ow} \leq 6$  – десятичный логарифм распределения в системе октанол/вода; (11)  $-6 \leq \log S \leq 0,5$  – десятичный логарифм растворимости в воде.

Молекулярный докинг структур, содержащихся в библиотеке 10, проведён в структуру MRC, состоящую из высокомолекулярных структур VEGFR-2-out и VEGFR-1-out, и в структуру VEGFR-2-in с учётом конформационной подвижности лиганда и допущением стерических столкновений с использованием HTVS на первой стадии, стандартной точности (далее – SP) – на второй и XP – на третьей. На каждую следующую стадию допускалось лишь 10 % структур, имеющих наименьший показатель молекулярного докинга. Оценка свободной энергии образования лиганд-белковых комплексов методом MM/GBSA с использованием модели сольватации VSGB и силового поля OPLS4 выполнена с помощью Prime 7.5. По результатам данных операций выбраны и занесены в библиотеку 11 структуры из каждой группы, имеющие лучшие показатели. Далее данные структуры подверглись дизайну на основе оценки взаимодействий белок-лиганд.

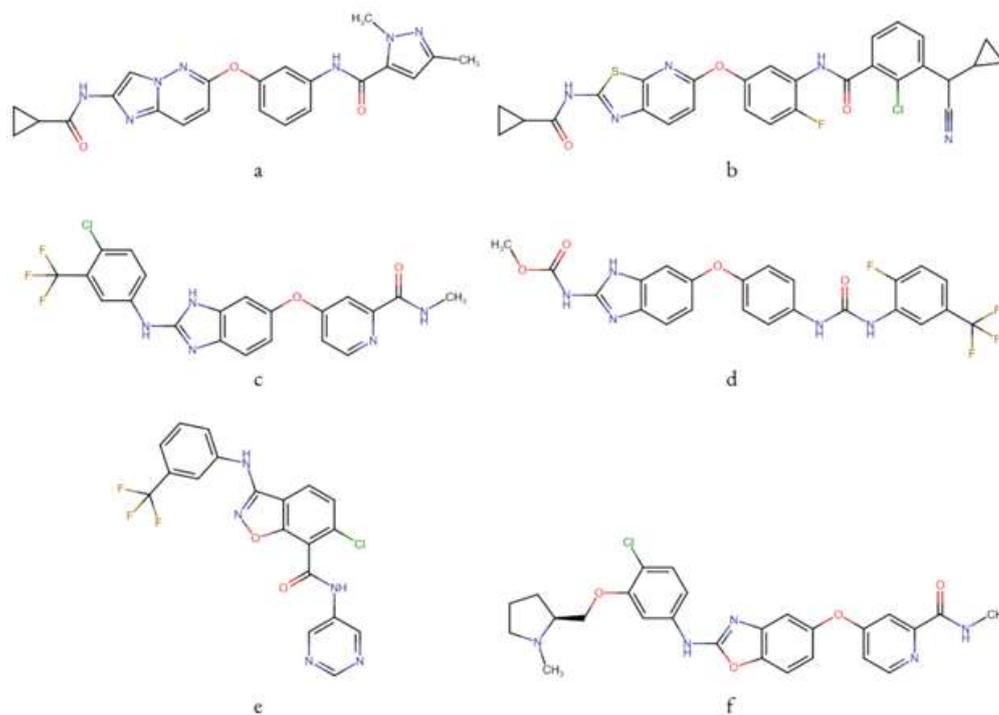
Для дизайнерских структур произведена подготовка к докингу, расчёт некоторых ADME и физико-химических свойств и молекулярный докинг упомянутыми выше методами. По результатам данных операций также выбраны и занесены в библиотеку 11 структуры, имеющие наименьший показатель молекулярного докинга.

Молекулярный докинг структур, содержащихся в библиотеке 11, и полученных структур ТКІ проведён в указанные в работе белковые структуры с учётом конформационной подвижности лиганда с использованием XP с дальнейшей минимизацией и оценкой свободной энергии образования лиганда-белковых комплексов методом MM/GBSA с учётом подвижности аминокислотных остатков (далее – ААР) в радиусе  $R = 10 \text{ \AA}$  от центроида лиганда.

**Результаты и обсуждение.** Среди ТКІ, связывающихся в том числе с VEGFR-2, наблюдаются соединения, в структуру которых включён [5+6]конденсированный гетероциклический каркас, что и стало основой наших изысканий [1-6]. Некоторые из таких соединений, изображённые на рисунке 2 выбраны в качестве эталонных.

Различают две основные конформации ТКК, названные как «DFG-in» и «DFG-out» в зависимости от ориентации в них консервативной триады «Asp-Phe-Gly» («D-F-G» при однобуквенной кодировке ААР) в начале петли активации. Ингибиторы, направленные на образование комплекса с рецептором в конформации «DFG-in», как правило, обладают меньшей селективностью и связываются с ним в активном сайте АТФ, не затрагивающем соседнюю полость, окружённую липофильными ААР. Подобные комплексы образуются быстро, но так же быстро диссоциируют. Большинство ингибиторов не специфичны по отношению к VEGFR-2 и ингибируют другие ТКК, поэтому предпочтительна разработка ингибиторов VEGFR-2 в конформации «DFG-out».

Проанализировав взаимодействия указанных ингибиторов в активном сайте VEGFR-2, можно заключить, что основными являются взаимодействия со следующими ААР: Glu 885 (акцептор водорода в боковой цепи), Cys 919 (донор и/или акцептор водорода в основе цепи), Asp 1046 (донор водорода в основе цепи), а также гидрофобные взаимодействия в полости, окружённой ААР Leu 889, Ile 892, Val 898, Leu 1019 и Ile 1044. На рисунке 3 изображена суперпозиция выбранных ТКІ в активном сайте VEGFR-2.



**Рисунок 2. Существующие ингибиторы VEGFR-2:**

a – 1005780-85-7, b – 1125632-93-0, c – 611212-56-7, d – 433224-12-5, e – 1002106-17-3, f – 769960-39-6

На рисунке 4 изображены структуры молекул-кандидатов, имеющих общий скаффолд 4.

Данные соединения в сайте связывания взаимодействуют в основном с акцептором водорода в основе цепи Leu 840 (соединения III-V),  $\pi$ -катионное взаимодействие с Lys 868 (соединения I-IV), акцептор ароматического водорода в боковой цепи Glu 885 (все соединения), акцептор водорода в основе цепи Glu 917 (соединения IV-VI), донор и/или акцептор в основе цепи Cys 919 (все соединения), доноры в основе цепи и в боковой цепи Asn 923 (соединения II-VI), акцептор водорода (соединения I-III) и ароматического водорода (соединения IV-VI) в боковой цепи Asp 1046, что отобразено на рисунке 5. Также наблюдаются липофильные взаимодействия терминальных колец в гидрофобном кармане.

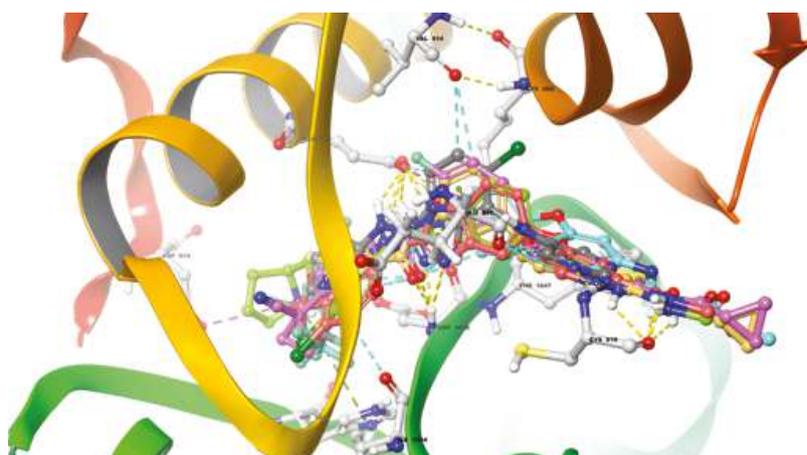


Рисунок 3. Суперпозиция молекул ТКІ в полости связывания рецептора VEGFR-2:  
 а – горчичный; б – пурпурный; с – тёмно-серый; d – жёлто-зелёный; е – томатный; f – небесно-голубой; AAR – светло-серые

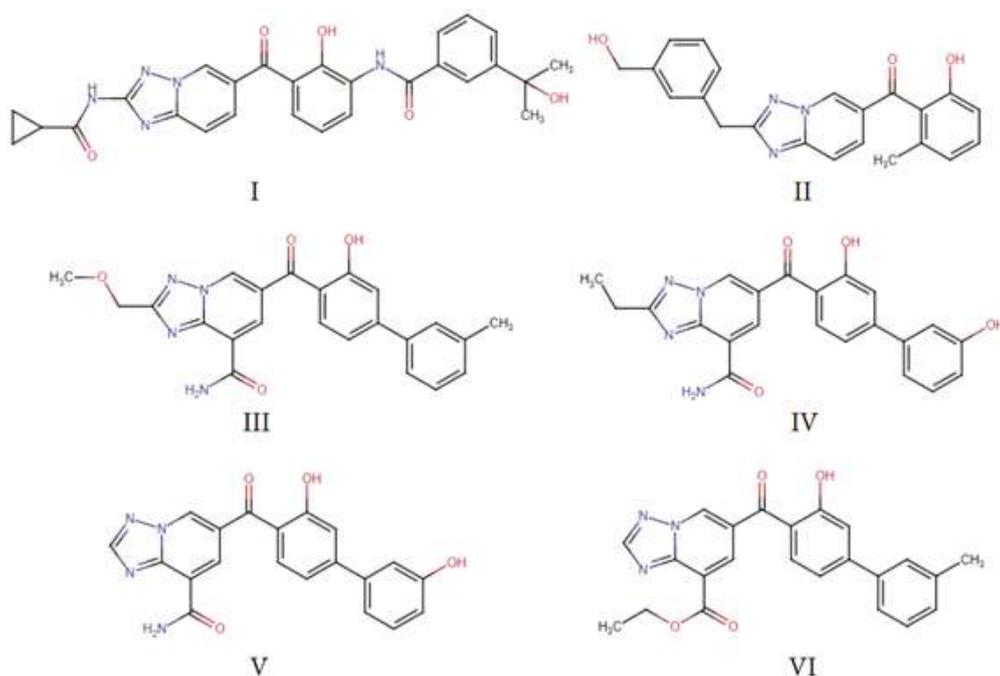


Рисунок 4. Потенциальные новые ингибиторы VEGFR-2

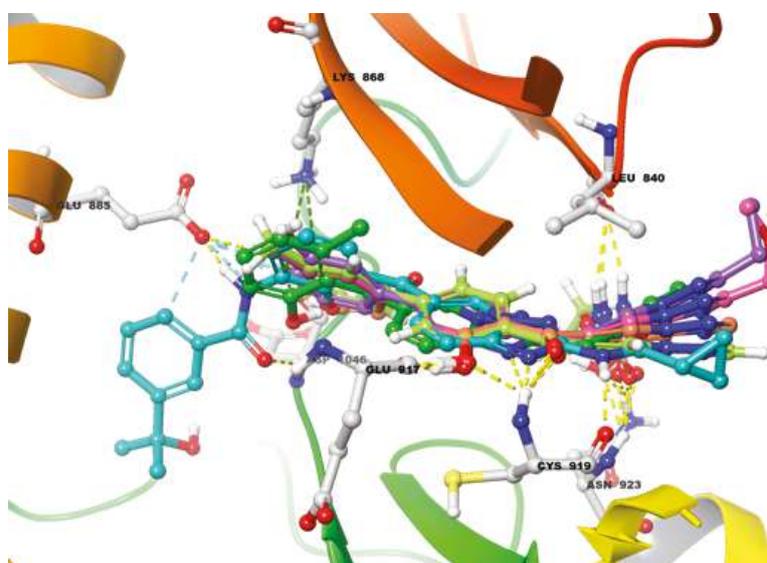


Рисунок 5. Суперпозиция молекул-кандидатов в полости связывания рецептора VEGFR-2:  
 I – бирюзовый; II – тёмно-зелёный; III – розовый; IV – пурпурный; V – томатный; VI – жёлто-зелёный

Для сравнения характеристик существующих ингибиторов и молекул-кандидатов в таблице 1 и таблице 2 соответственно представлены их предсказанные значения некоторых ADME и физико-химических свойств, а также показателей докинга и свободной энергии образования комплексов с белками.

**Таблица 1 – Структуры существующих ингибиторов VEGFR-2, их предсказанные ADME и физико-химические свойства, показатели молекулярного докинга и свободные энергии образования лиганд-белковых комплексов**

Название структуры		a	b	c	d	e	f
MW		431	548	462	503	434	508
MV		1368	1565	1275	1422	1177	1502
RO5		0	1	0	1	0	1
HA		32	38	32	36	30	36
AG		10	8	7	9	7	8
DG		2	2	3	4	2	3
RB		6	7	6	7	5	8
AR		5	6	4	4	4	5
SC		0	0	0	0	0	2
logP <sub>o/w</sub>		1,34	5,41	4,54	4,61	3,54	3,97
logS		-7,85	-8,43	-10,12	-8,41	-6,85	-5,64
TPSA		115	145	92	117	93	103
pIC50 <sub>VEGFR-2</sub>		-0,15	-0,34	-0,94	-0,54	-2,55	-0,45
DS	3VO3	-13,461	-14,165	-11,429	-9,568	-11,615	-13,467
	3VNT	-12,545	-14,866	-12,737	-12,181	-10,131	-11,640
	3WZE	-11,988	-13,993	-12,775	-13,185	-11,168	-15,294
	3WZD	-7,787	-8,426	-10,118	-6,565	-6,846	-8,918
	3HNG	-10,919	-13,631	-11,807	-11,621	-11,378	-13,147
dG	3VO3	-85,76	-100,75	-63,62	-66,61	-70,94	-92,65
	3VNT	-92,89	-102,45	-72,96	-78,00	-79,13	-102,88
	3WZE	-81,24	-98,91	-74,49	-82,25	-67,68	-85,46
	3WZD	-63,86	-85,54	-69,29	-67,46	-65,32	-81,43
	3HNG	-97,08	-109,20	-82,85	-94,40	-73,16	-103,87

TPSA – топологическая площадь полярной поверхности, Å<sup>2</sup>; pIC50<sub>VEGFR-2</sub> – отрицательный десятичный логарифм концентрации полумаксимального ингибирования; DS – показатель молекулярного докинга, ккал/моль; dG – свободная энергия образования лиганд-белкового комплекса, оцененная методом MM/GBSA, ккал/моль.

**Таблица 2 – структуры молекул-кандидатов, их предсказанные ADME и физико-химические свойства, показатели молекулярного докинга и свободные энергии образования лиганд-белковых комплексов**

№, п/п	I	II	III	IV	V	VI
MW	500	373	416	402	374	401
MV	1547	1164	1277	1238	1110	1276
RO5	0	0	0	0	0	0
HA	37	28	31	30	28	30
AG	10	6	8	8	8	7
DG	4	2	2	3	3	1
RB	7	5	6	5	4	6
AR	5	4	4	4	4	4
SC	0	0	0	0	0	0
logP <sub>o/w</sub>	2,60	2,24	1,60	1,84	1,19	3,11
logS	-6,84	-5,05	-5,64	-5,49	-5,71	-6,70
TPSA	146	88	120	131	131	94

№, п/п		I	II	III	IV	V	VI
DS	3VO3	-9,475	-12,003	-14,108	-13,956	-13,968	-14,600
	3VNT	-12,469	-12,511	-13,074	-13,164	-14,262	-13,900
	3WZE	-15,592	-14,884	-14,282	-14,950	-15,142	-14,377
	3WZD	-9,626	-10,761	-10,987	-12,323	-11,559	-10,408
	3HNG	-16,922	-12,462	-7,566	-8,754	-7,206	-6,946
dG	3VO3	-59,71	-85,62	-83,95	-81,36	-81,58	-75,88
	3VNT	-86,30	-89,31	-74,47	-70,12	-71,27	-78,42
	3WZE	-82,84	-80,26	-76,37	-70,14	-71,02	-75,84
	3WZD	-82,49	-63,07	-69,96	-68,54	-66,56	-75,08
	3HNG	-103,86	-94,42	-59,77	-63,91	-52,99	-59,99

Предложенные структуры в основном повторяют расположение и способы связывания выбранных ТКІ в активном сайте VEGFR-2, демонстрируют сопоставимые значения показателя молекулярного докинга и свободной энергии образования лиганд-белкового комплекса. Предсказано, что эти соединения должны обладать удовлетворительной растворимостью в воде, отвечать правилу Липински и иметь оптимальные геометрические характеристики с позиции возможности их прохождения через клеточные мембраны.

**Заключение.** В настоящей работе предложены новые синтетически доступные потенциальные ингибиторы VEGFR-2, предположительно обладающие достаточной биодоступностью.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.00 Фармакология

31.21.27 Гетероциклические соединения

### ЛИТЕРАТУРА

- Design and Synthesis of Novel DFG-Out RAF/Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2) Inhibitors. 1. Exploration of [5,6]-Fused Bicyclic Scaffolds / M. Okaniwa [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 55(7). P. 3452-3478. DOI: 10.1021/jm300126x
- Design, Synthesis, and Evaluation of Orally Active Benzimidazoles and Benzoxazoles as Vascular Endothelial Growth Factor-2 Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors / M. H. Potashman [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. 2007. Vol. 50(18). P. 4351-4373. DOI: 10.1021/jm070034i
- Discovery of amido-benzisoxazoles as potent c-Kit inhibitors / R. K. Kunz [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2008. Vol. 18(18). P. 5115-5117. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.07.111
- Discovery of N-[5-({2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}oxy)-2-methylphenyl]-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (TAK-593), a highly potent VEGFR2 kinase inhibitor / N. Miyamoto [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2013. Vol. 21(8). P. 2333-2345. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.01.005
- Discovery of Novel Benzimidazoles as Potent Inhibitors of TIE-2 and VEGFR-2 Tyrosine Kinase Receptors / M. Hasegawa [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. 2007. Vol. 50(18). P. 4453-4470. DOI: 10.1021/jm0611051
- Distinct binding mode of multikinase inhibitor lenvatinib revealed by biochemical characterization / K. Okamoto [et al.] // ACS Med Chem Lett. 2014. Vol. 6(1). P. 89-94. DOI:10.1021/ml500394m
- Global Cancer Observatory: Russian Federation // International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/643-russian-federation-fact-sheet.pdf> (Accessed: 20.01.2024)
- Regulation of angiogenesis in human cancer via vascular endothelial growth factor receptor -2 (VEGFR-2) / S. Guo [et al.] // In Tumor Angiogenesis. Intech.Open. 2012. P. 27-66. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/27370> (Accessed: 20.01.2024)
- Tandem Ring-Opening/Double Ring-Closing Synthesis of 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyridines from Chromone-containing Acrylonitriles / N.M. Chernov [et al.] // Advanced Synthesis & Catalysis. 2024. V. 366(2). P. 277-284. DOI: 10.1002/adsc.202300934

### SUMMARY

#### COMPUTER DEVELOPMENT OF NEW POTENTIAL VEGFR-2 INHIBITORS BASED ON 6-SALICYLOYL[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-a]PYRIDINE SCAFOULD

Gutiy T.A., 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0002-3843-0770)

Advisor: Chernov N.M., candidate of chemical sciences, senior researcher (ORCID: 0000-0003-1278-8109)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

E-mail: timur.gutij@spcpcu.ru

This work presents the results of the computational design of new potential inhibitors of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR-2) based on 6-salicyloyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine scaffold, and presents some ADME and physicochemical properties predicted for these structures.

**Key words:** *tyrosine kinase receptor inhibitors, VEGFR-2 inhibitors, heterocyclic compounds, molecular modification, molecular modeling, molecular docking, bioavailability.*

## REFERENCES

1. Design and Synthesis of Novel DFG-Out RAF/Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2) Inhibitors. 1. Exploration of [5,6]-Fused Bicyclic Scaffolds / M. Okaniwa [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 55(7). P. 3452-3478. DOI: 10.1021/jm300126x
2. Design, Synthesis, and Evaluation of Orally Active Benzimidazoles and Benzoxazoles as Vascular Endothelial Growth Factor-2 Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors / M. H. Potashman [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. 2007. Vol. 50(18). P. 4351-4373. DOI: 10.1021/jm070034i
3. Discovery of amido-benzisoxazoles as potent c-Kit inhibitors / R. K. Kunz [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2008. Vol. 18(18). P. 5115-5117. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.07.111
4. Discovery of N-[5-({2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl}oxy)-2-methylphenyl]-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (ТАК-593), a highly potent VEGFR2 kinase inhibitor / N. Miyamoto [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2013. Vol. 21(8). P. 2333-2345. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.01.005
5. Discovery of Novel Benzimidazoles as Potent Inhibitors of TIE-2 and VEGFR-2 Tyrosine Kinase Receptors / M. Hasegawa [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. 2007. Vol. 50(18). P. 4453-4470. DOI: 10.1021/jm0611051
6. Distinct binding mode of multikinase inhibitor lenvatinib revealed by biochemical characterization / K. Okamoto [et al.] // ACS Med Chem Lett. 2014. Vol. 6(1). P. 89-94. DOI:10.1021/ml500394m
7. Global Cancer Observatory: Russian Federation // International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/643-russian-federation-fact-sheet.pdf> (Accessed: 20.01.2024)
8. Regulation of angiogenesis in human cancer via vascular endothelial growth factor receptor -2 (VEGFR-2) / S. Guo [et al.] // In Tumor Angiogenesis. Intech.Open. 2012. P. 27-66. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/27370> (Accessed: 20.01.2024)
9. Tandem Ring-Opening/Double Ring-Closing Synthesis of 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyridines from Chromone-containing Acrylonitriles / N.M. Chernov [et al.] // Advanced Synthesis & Catalysis. 2024. V. 366(2). P. 277-284. DOI: 10.1002/adsc.202300934

УДК 547.853

## ФОРМИЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНА

Дамбаев А.В., студ. 3 года обучения (ORCID: 0009-0008-1701-6603)

Руководители: Колесник Д.А., канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии (ORCID: 0000-0002-5527-6595),

Яковлев И.П., д-р хим. наук, заведующий кафедрой органической химии (ORCID: 0000-0003-1251-8782)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alexsandr.dambaev@spcru.ru

В работе представлен обзор методов формилирования производных 1,3-диазины. На основании рассмотренных методов можно сделать вывод, что для введения карбонильной функции в ядро пиримидина чаще всего используют реактив Вильсмейера-Хаака. Однако данный способ включает в себя помимо введения формильной группы в пиримидиновый фрагмент ещё и нуклеофильное замещение гидроксигруппы на хлор.

**Ключевые слова:** *1,3-диазин, электрофильное замещение, формилирование, полигидроксипиримидины.*

Формилирование производных 1,3-диазины позволяет повысить их функциональные свойства, что в свою очередь, открывает возможности к синтезу новых потенциально биологически активных веществ. Методы формилирования 1,3-диазиновых систем, известные из литературных данных, в основном базируются на реакции Вильсмейера-Хаака. Однако использование данного реагента не всегда приводит к очевидным результатам. Таким образом, рассмотрение особенностей проведения реакции Вильсмейера-Хаака и обзор других методов формилирования производных пиримидина вызывает несомненный интерес.

**Целью** работы является обзор методов формилирования и рассмотрение особенностей реакции Вильсмейера-Хаака для производных 1,3-диазины.

**Материалы и методы.** В качестве источников информации использовали Интернет-ресурсы (Google Scholar, PubMed, SciFinder) и библиотечные базы данных (e-Library, Scopus, Web of Science).

**Результаты и обсуждения.** Наиболее изученным методом введения формильной группы в 1,3-диазиновую систему является синтез по Вильсмейеру-Хааку, особенно для производных, содержащих сильные электронодонорные заместители, например, гидроксигруппы или аминогруппы. Реактив Вильсмейера реагирует с такими системами по механизму электрофильного ароматического замещения.

L. Bell и соавт. [1] использовали реакцию Вильсмейера-Хаака в качестве препаративного метода для получения 2-амино-4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (**2**) из 2-амино-6-гидроксипиримидин-4(3H)-она (**1**) (схема 1). В смесь охлажденного на ледяной бане избытка оксихлорида фосфора (5,3 эквивалента) и диметилформамида (DMFA) порционно прибавляли субстрат (**1**), после чего грели реакционную массу на паровой бане. Суммарное время синтеза составило 6 часов,

практический выход целевого кристаллического продукта 53 %. Также из фильтрата при стоянии в качестве побочного продукта был выделен N-[4-хлоро-6-(диметиламино)-5-формил-2-пиримидинил]формамид (3). Необходимо отметить, что данный метод формилирования сопровождается замещением обеих гидроксигрупп в соединении 1.

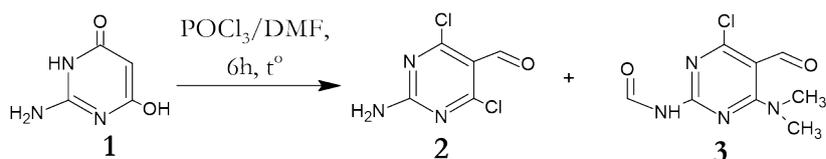


Схема 1. Формилирование 2-амино-6-гидроксипиримидин-4(3H)-она

V.D. Dhorajiya и B.Z. Dholakiya [2-3] предложили многокомпонентный синтез 5-ариламинометилден производных барбитуровой и тиобарбитуровой кислоты по реакции N-формилирования и конденсации Кнёвенагеля. Они нагревали смесь ароматического амина, муравьиной кислоты и барбитуровой (тиобарбитуровой) кислоты с обратным холодильником в течении 2-3 часов при температуре 60 °С, практические выходы полученных соединений составляли 63-78 %, в зависимости от используемого амина (схема 2).

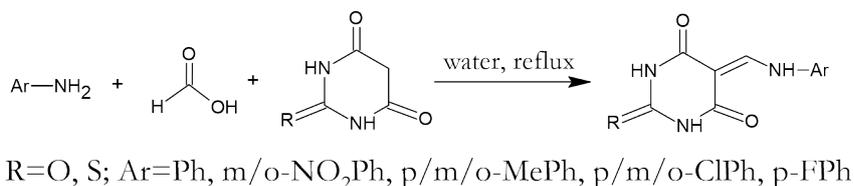


Схема 2. Многокомпонентный синтез производных барбитуровой и тиобарбитуровой кислоты

Santilli A.A и соавт. [4] получили 4,6-дихлор-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегид (4) из 4,6-дигидрокси-2-(метилсульфанил)пиримидина (5) в условиях реакции Вильсмейера-Хаака (схема 3). К охлажденному на ледяной бане избытку по отношению к субстрату оксихлорида фосфора (1:7,5) приливали ДМФА. К полученной смеси порционно добавляли соединение 5 и нагревали на паровой бане. Общее время реакции составило 7 часов 30 минут. Получили кристаллический продукт, практический выход составил 39 %. В результате формилирования по указанному методу обе гидроксигруппы в соединении 5 оказываются замещены на хлор.

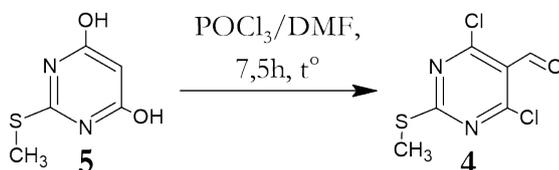


Схема 3. Формилирование 4,6-дигидрокси-2-(метилсульфанил)пиримидина

В работе Е.С. Офицеровой, И.П. Яковлева и соавт. [5] установлено, что при формилировании 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола (6) в условиях реакции Вильсмейера-Хаака в зависимости от соотношения хлорокиси фосфора к субстрату 6 получаются различные по строению продукты (схема 4). К суспензии субстрата 6 в бензоле прибавляли реагент Вильсмейера-Хаака и грели реакционную массу при температуре 70-80 °С. Суммарное время синтеза составило 6 часов. При соотношении соединение 6 : хлорокись фосфора (1:1) получали смесь продуктов монохлорформилпроизводного (7a) и дихлорформилпроизводного (7b). При увеличении количества хлорокиси фосфора до 30 %, выделяли смесь соединений 7a, 7b и дихлорпроизводного (7c). Дальнейшее увеличение избытка хлорокиси фосфора приводило к уменьшению количественного содержания соединения 7a в смеси и увеличению количественного содержания 7c (табл. 1).

Таблица 1 – Взаимодействие 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола (6) с реагентом Вильсмейера в различных условиях

№ опыта	Соотношение 6/POCl <sub>3</sub> , моль/моль	Продолжительность реакции, ч	Продукты реакции	Выход и соотношение продуктов реакции, %
1	1 : 1	6	7a + 7b	83 : 17
2	1:1.3	6	7a + 7b + 7c	15 : 70 : 15
3	1:1.5	6	7a + 7b + 7c	7 : 83 : 10
4	1:3	6	7b + 7c	95 : 5
5	1:7.25	6	7b + 7c	85 : 15
6	1:10	6	7b + 7c	79 : 21

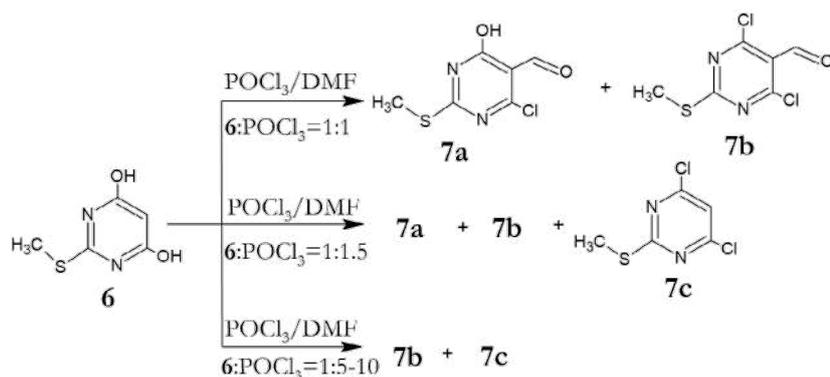


Схема 4. Формилирование 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола

Е.С. Офицерова, И.П. Яковлев и соавт. [6] синтезировали формильные производные [(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)сульфанил]ацетата (**8**) по методу Вильсмейера-Хаака в среде бензола и доказали, что параллельно с формилированием протекает нуклеофильное замещение одной или двух гидроксигрупп (схема 5). Установлено, что в соотношении субстрат **8** : хлорокись фосфора (1:1) реакция формилирования в данных условиях не протекает, при избытке оксихлорида фосфора равном 10-20 % основным продуктом реакции является монохлорформилпроизводное (**9a**), а при соотношении соединение **8** : оксихлоридфосфора (1:1,5) продуктом реакции является смесь соединений **9a**, дихлорформилпроизводного (**9b**) и дихлорпроизводного (**9c**). Дальнейшее увеличение избытка хлороксида фосфора приводит к исчезновению соединения **9a** в продуктах реакции, количественному уменьшению **9b** и увеличению **9c** (табл. 2).

Таблица 2 – Взаимодействие этил[(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)сульфанил]ацетата (**8**) с реагентом Вильсмейера в различных условиях

№ опыта	Соотношение <b>8</b> /POCl <sub>3</sub> , моль/моль	Продолжительность реакции, ч	Продукты реакции	Выход или соотношение продуктов реакции, %
1	1:1.3	2	9a	62
2	1:1.5	2	9a + 9b + 9c	37 : 38 : 23
3	1:3	2	9b + 9c	61 : 38
4	1:7.25	6	9b + 9c	40 : 60
5	1:10	6	9b + 9c	20 : 80

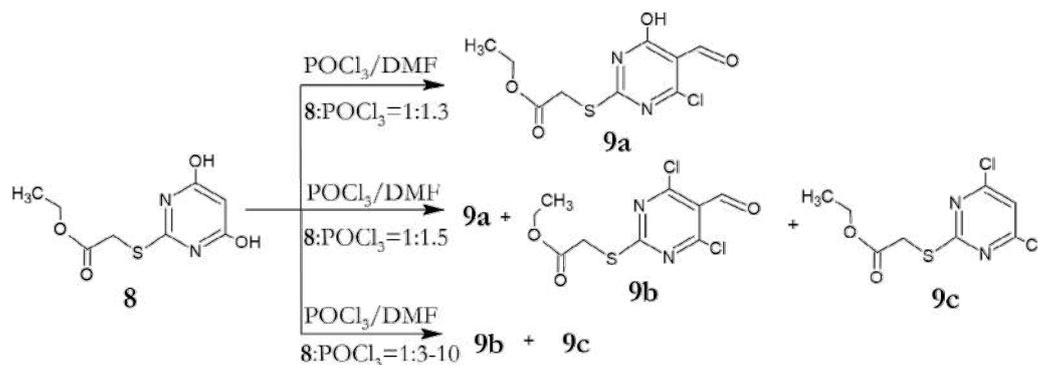


Схема 5. Формилирование этил[(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)сульфанил]ацетата

В работе А.Э. Потаповой и соавт. [7] описана методика получения пиримидинкарбальдегидов взаимодействием 2-замещенных 6-гидроксипиримидин-4(3H)-онов с реактивом Вильсмейера в абсолютном бензоле с практическими выходами 78-89 % (схема 6).

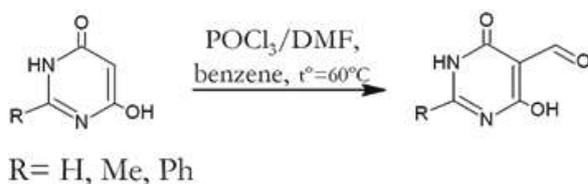


Схема 6. Формилирование 2-замещенных 6-гидроксипиримидин-4(3H)-онов

Hirota K. с соавт. [8] синтезировали 6-азидо-5-формил-1,3-диметилурацил из 6-азидо-1,3-диметилурацила, используя реактив Вильсмейера-Хаака, с выходом в 46 %.

В другой работе Hirota K. с соавт. [9] получили формильное производное 1,3-диметилурацила в условиях реакции Вильсмейера-Хаака. Общее время синтеза составило 1 час, практический выход 5-формил-1,3-диметилурацила составил 72 %. Следует отметить, что замещение гидроксигруппы на хлор не отмечалось.

Yoneda F. с соавт. [10] использовали реакцию Вильсмейера-Хаака для получения 5-формил-6-фенилтиоурацила из 6-фенилтиоурацила. Оксихлорида фосфора брали в двухкратном избытке по отношению к субстрату и грели 2 часа в среде ДМФА при температуре 90 °С. Практический выход составил 92 %. Замещения гидроксигруппы на хлор не наблюдалось.

**Заключение.** На основании рассмотренных методов формилирования пиримидинов, в особенности их гидроксипроизводных, можно сделать вывод о том, что наиболее часто используемым для этой цели оказывается синтез Вильсмейера-Хаака. Данный способ включает в себя помимо введения карбонильной группировки в пиримидиновое кольцо ещё и нуклеофильное замещение одной или нескольких гидроксигрупп на хлор. Однако применение этого метода ограничено в тех случаях, когда необходимо избежать замены гидроксигрупп, что в свою очередь требует разработки других подходов к получению формильных производных 1,3-дiazина.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 Химия

31.21.27 Гетероциклические соединения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bell L., McGuire H. M., Freeman G. A. Chemistry of 5-pyrimidinecarboxaldehydes // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1983. Vol. 20. N 1. P. 41-44. doi: 10.1002/jhet.5570200110
2. Dhorajiya B. D., Dholakiya B. Z. Green chemistry multicomponent protocol for formylation and Knoevenagel condensation for synthesis of (Z)-5-arylaminomethylene pyrimidine 2, 4, 6-trione derivatives in water // Green Chemistry Letters and Reviews. 2014. Vol. 7. N 1. P. 1-10. doi: 10.1080/17518253.2013.869839
3. Dhorajiya B. D., Dholakiya B. Z. Green chemistry multi-component approach for N-formylation and Knoevenagel condensation for synthesis of thiobarbiturates in aqueous system // Research on Chemical Intermediates. 2015. Vol. 41. P. 277-289. doi: 10.1007/s11164-013-1190-4
4. Santilli A. A., Kim D. H., Wanser S. V. Thieno [2, 3-d] pyrimidines. I. A new method for the preparation of esters and amides of thieno [2, 3-d] pyrimidine-6-carboxylic acids // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1971. Vol. 8. N 3. P. 445-453. doi: 10.1002/jhet.5570080315
5. Формилирование 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола в условиях реакции Вильсмейера – Хаака / Е.С. Офицерова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. N 1. С. 112-114.
6. Vilsmeier–Haack formylation of ethyl [(4,6-dihydroхуридин-2-yl)sulfanyl]acetate / E.S. Ofitserova [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. 2016. Vol. 52. N 9. P. 1374-1376.
7. Реакции 2-замещенных 6-гидрокси-4-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбальдегидов с некоторыми N-нуклеофилами / А. Э. Потапова [и др.] // Булгаровские сообщения. 2016. Т. 48. N 10. С. 87-92.
8. Pyrimidine Derivatives and Related Compounds. XLVI. Thermal and Photochemical Transformation of 5-Substituted 6-Azido-1, 3-dimethyluracils into Fused Pyrimidines such as Isoxazolo [3, 4-d] pyrimidines, Pyrazolo [3, 4-d]-pyrimidines, and Pyrimido[4, 5-d]-[1, 2, 3] triazine / K. Hirota [et al.] // Chemical and pharmaceutical bulletin. 1983. Vol. 31. N. 11. P. 3959-3966. doi: 10.1248/cpb.31.3959
9. Pyrimidines. 54. Ring transformation of 5-(2-carbamoylviny)l uracil derivatives to 5-carbamoylpyridin-2-ones / K. Hirota [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. 1985. Vol. 50. N 9. P. 1512-1516. doi: 10.1021/jo00209a030
10. Synthesis and properties of 1-Benzothiopyrano [2, 3-d]pyrimidine-2, 4-(3H)diones (10-thia-5-deazaflavins) / F. Yoneda [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1981. Vol. 18. N 7. P. 1329-1334. doi:10.1002/jhet.5570180711

## SUMMARY

### FORMYLATION OF 1,3-DIAZINE DERIVATES

**Dambaev A.V.**, student of 3 year of study (ORCID: 0009-0008-1701-6603)

Supervisors: **Kolesnik D.A.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-5527-6595); **Yakovlev I.P.**, Doctor of Chemical Sciences, Head of the Department of Organic Chemistry (ORCID: 0000-0003-1251-8782)  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197022, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation  
**E-mail:** aleksandr.dambaev@spcpcu.ru

This work provides an overview of methods for the formation of 1,3-diazine derivatives. Based on the above methods, we can conclude that the Vilsmeier-Haack reagent is most often required to introduce a carbonyl function into pyrimidine ring. However, this method includes, in addition to the introduction of a formyl group into the pyrimidine fragment, also the nucleophilic substitution of hydroxy groups with chlorine.

**Key words:** 1,3-diazine, electrophilic substitution, formylation, polyhydroхуrimidines

## REFERENCES

1. Bell L., McGuire H. M., Freeman G. A. Chemistry of 5-pyrimidinecarboxaldehydes // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1983. Vol. 20. N 1. P. 41-44. doi: 10.1002/jhet.5570200110
2. Dhorajiya B. D., Dholakiya B. Z. Green chemistry multicomponent protocol for formylation and Knoevenagel condensation for synthesis of (Z)-5-arylaminothymine pyrimidine 2, 4, 6-trione derivatives in water // Green Chemistry Letters and Reviews. 2014. Vol. 7. N 1. P. 1-10. doi: 10.1080/17518253.2013.869839
3. Dhorajiya B. D., Dholakiya B. Z. Green chemistry multi-component approach for N-formylation and Knoevenagel condensation for synthesis of thiobarbiturates in aqueous system // Research on Chemical Intermediates. 2015. Vol. 41. P. 277-289. doi: 10.1007/s11164-013-1190-4
4. Santilli A. A., Kim D. H., Wanser S. V. Thieno [2, 3-d] pyrimidines. I. A new method for the preparation of esters and amides of thieno [2, 3-d] pyrimidine-6-carboxylic acids // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1971. Vol. 8. N 3. P. 445-453. doi: 10.1002/jhet.5570080315
5. Formilirovanie 2-(metiltio)pirimidin-4,6-diola v usloviyah reakcii Vil'smejera – Haaka / E.S. Oficerova [et al.] // Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv. 2017. N 1. P. 112-114. (In Russ.)
6. Vilsmeier–Haack formylation of ethyl [(4,6-dihydroxypyrimidin-2-yl)sulfanyl]acetate / E.S. Ofitserova [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. 2016. Vol. 52. N 9. P. 1374-1376.
7. Reakcii 2-zameshchennyh 6-gidroksi-4-okso-1,6-digidropirimidin-5-karbal'degidov s nekotorymi N-nukleofilami / A. E. Potapova [et al.] // Butlerovskie soobshcheniya. 2016. Vol. 48. N 10. P. 87-92. (In Russ)
8. Pyrimidine Derivatives and Related Compounds. XLVI. Thermal and Photochemical Transformation of 5-Substituted 6-Azido-1, 3-dimethyluracils into Fused Pyrimidines such as Isoxazolo [3, 4-d] pyrimidines, Pyrazolo [3, 4-d]-pyrimidines, and Pyrimido[4, 5-d]-[1, 2, 3] triazine / K. Hirota [et al.] // Chemical and pharmaceutical bulletin. 1983. Vol. 31. N. 11. P. 3959-3966. doi: 10.1248/cpb.31.3959
9. Pyrimidines. 54. Ring transformation of 5-(2-carbamoylvinyl) uracil derivatives to 5-carbamoylpyridin-2-ones / K. Hirota [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. 1985. Vol. 50. N 9. P. 1512-1516. doi: 10.1021/jo00209a030
10. Synthesis and properties of 1-Benzothiopyrano [2, 3-d]pyrimidine-2, 4-(3H)diones (10-thia-5-deazaflavins) / F. Yoneda [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1981. Vol. 18. N 7. P. 1329-1334. doi:10.1002/jhet.5570180711

УДК 547.327

## ОБЗОР МЕТОДОВ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ БИСИМИДАМИДОВ

Деева С.М., студ. 4 курса

Руководители: Колесник Д.А., канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии (ORCID: 0000-0002-5527-6595)  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация  
E-mail: stefanida.deeva@spcru.ru

В работе представлен обзор методов синтеза биологически активных бисимидамидов. На основании рассмотренных методов получения различных по строению бисимидамидов можно сделать вывод, что одним из основных способов их синтеза является взаимодействие по Пиннеру. Однако весьма перспективным и простым в исполнении оказывается метод, в основе которого лежит активация амина сильным основанием.

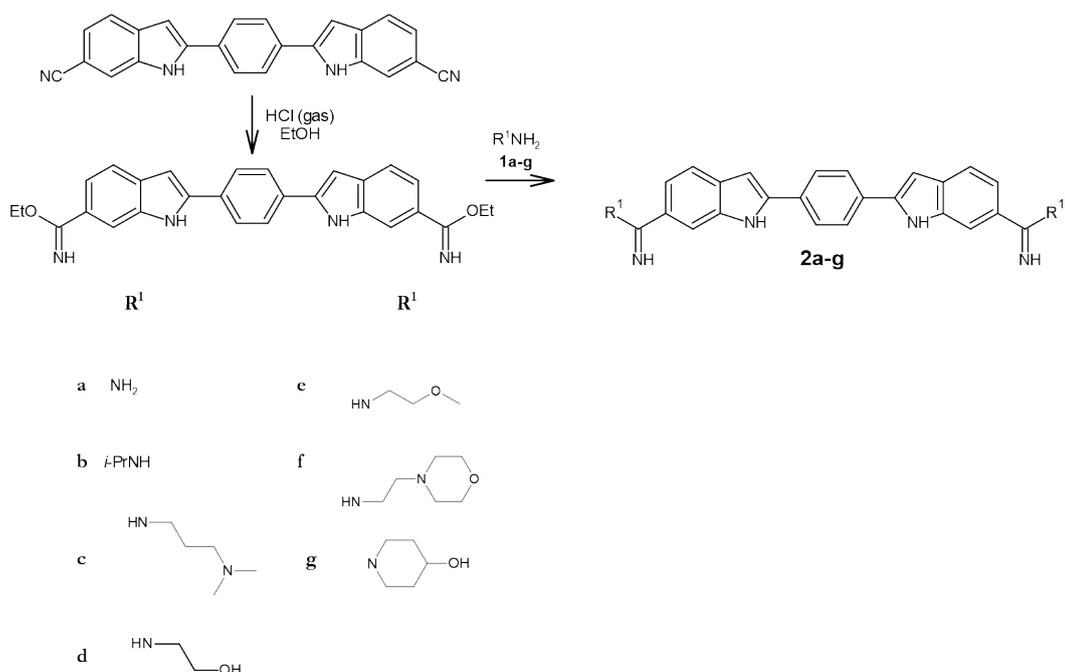
**Ключевые слова:** азотсодержащие соединения, бисимидамиды, синтез Пиннера, антифунгальная активность.

Бисимидамиды, а также их производные, обладают различными видами биологической активности, например, противовоспалительной, антифунгальной. Некоторые бисимидамиды способны ингибировать мутантные рибонуклеиновые кислоты (РНК), вызывающие миотоническую дистрофию 1 типа (ДМ1) [1, 2]. Таким образом, соединения, относящиеся к бисимидамидам, представляют несомненный интерес для многих исследователей. В первую очередь необходимо рассмотреть методы синтетического получения различных по строению бисимидамидов, что позволит оценить их достоинства и выявить возможные недостатки.

**Цель работы** – обзор методов синтеза биологически активных бисимидамидов.

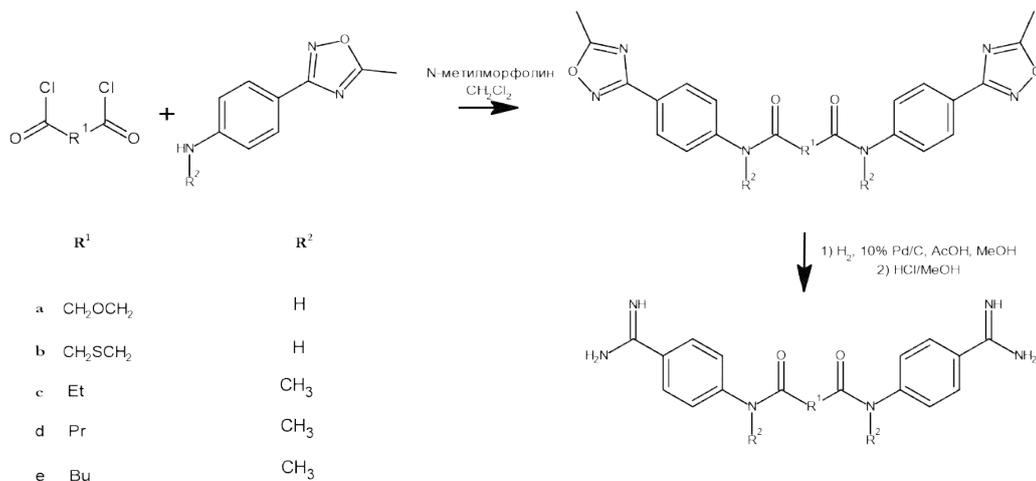
**Материалы и методы.** Обзор составлен на основании материалов библиотечных баз данных (e-Library, cyberLeninka) и Интернет-ресурсов (Google Scholar, ResearchGate).

**Результаты и обсуждения.** Одним из самых распространённых способов получения как моно-, так и бисимидамидов является синтез Пиннера [3-5]. Так, Nguyen и др. [5] из 2,2'-(1,4-фенилен)ди(1H-индол-6-карбонитрила) синтезировали ряд бисимидамидовых соединений, обладающих антифунгальной активностью. Исходное соединение обрабатывали сухим хлороводородом в среде абсолютного этанола, что приводило к образованию соответствующего имидата. Последний вступал в реакцию с различными аминами (рис. 1). Полученные соединения (2a-g) проявляют антифунгальную активность в отношении таких штаммов как *Candida albicans*, *Candida Krusei*, *Candida glabrata* и *Candida parapsilosis*.



**Рисунок 1. Синтез бис(индолкарбоксимидамидов)**

Maciejewska и др. [6] получили бис(бензолкарбоксимидамиды) путём каталитического восстановления бис(5-метил-1,2,4-оксадиазолов) (рис. 2). Данный метод синтеза является альтернативой реакции Пиннера и может широко использоваться для получения бис(бензолкарбоксимидамидов), особенно в случае наличия других чувствительных функциональных групп.



**Рисунок 2. Синтез бис(бензолкарбоксимидамидов)**

Известен и метод получения бисимидамидов через бисамиды [7-9]. Толпыгин и др. [7] синтезировали 1,3-фенилено-бис[{(2,6-диизопропилфенил)фенил}имидамид] в три стадии. На первой стадии м-фенилендиамин бензоилировали хлористым бензоилом в присутствии триэтиламина в среде дихлорметана при температуре 40 °С и получали  $\text{N},\text{N}'$ -(1,3-фенилен)дибензамид. На второй стадии к суспензии  $\text{N},\text{N}'$ -(1,3-фенилен)дибензамид в хлорбензоле прибавляли пентахлорид фосфора и перемешивали при 60 °С до окончания выделения хлороводорода. Целевое соединение получали путём перемешивания полученного имидохлорида с 2,6-диизопропиланилином в присутствии триэтиламина в среде толуола при 110 °С в течение 72 часов (рис. 3).

Окава и др. [8] запатентовали способ получения  $\text{N},\text{N}'$ -дибензил- $\text{N}'',\text{N}'''$ -ди-(β-фенилэтил)-1,1'-бисгликоль-амидиндиоксалата схожим синтезом, однако бисгликольамид подвергался действию фосгена в присутствии безводного пиридина, а последнюю стадию реакции с β-фенилэтиламиноом проводили в петролейном эфире при комнатной температуре (рис. 4).

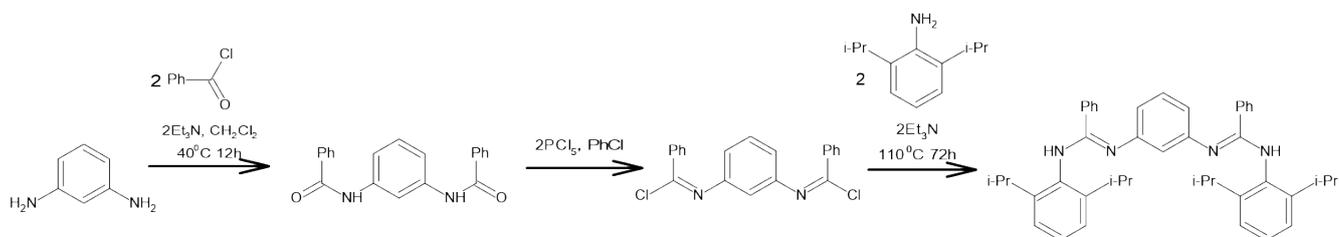


Рисунок 3. Синтез 1,3-фенилено-бис[2,6-диизопропилфенил]фенил}имидамида]

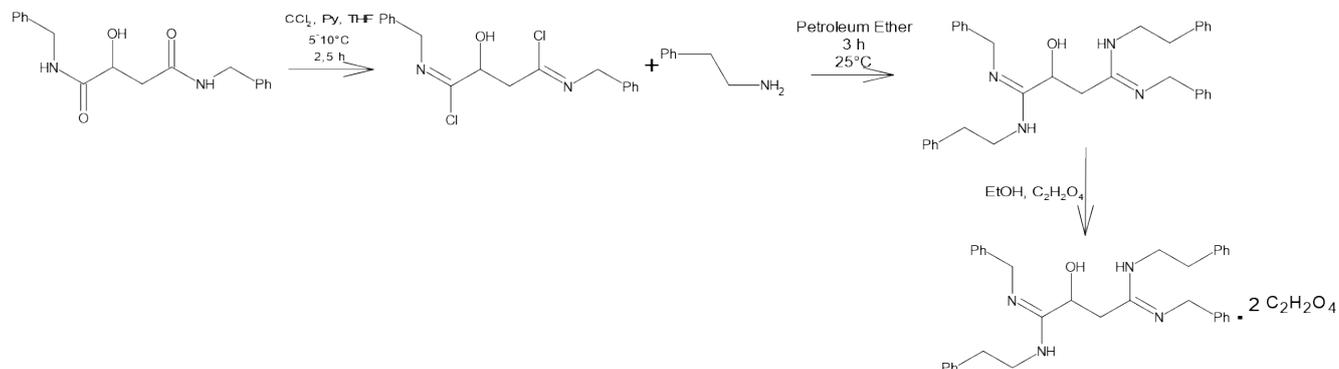


Рисунок 4. Синтез N,N'-дибензил-N'',N''''-ди-(β-фенилэтил)-1,1'-бисгликольамидиндиоксалата

Khalifa и др. [10] предложили синтез бисимидамидов, в основе которого лежит активация амина сильным основанием. При комнатной температуре амины депротонировали бутиллитием, затем реакционная масса обрабатывалась бензонитрилом. Стадии депротонирования и обработки бензонитрилом повторяли дважды (рис. 5). Полученные бисимидамиды (4a-d) подвергались очистке на хроматографической колонке. Авторы отмечают, что практический выход соединений в данном методе получения превышает практические выходы, характерные для синтеза Пиннера.

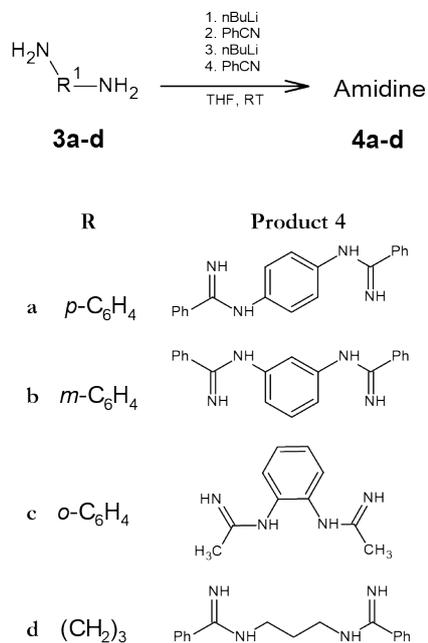


Рисунок 5. Синтез N-замещенных бисимидамидов

**Заключение.** На основании рассмотренных методов получения различных по строению бисимидамидов, можно сделать вывод, что одним из основных способов их синтеза является взаимодействие по Пиннеру. Однако весьма перспективным и простым в исполнении оказывается метод, в основе которого лежит активация амина сильным основанием.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 Химия

31.21.19 Общие синтетические методы

## ЛИТЕРАТУРА

1. Targeting Toxic RNAs that Cause Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1) with a Bisamidinium Inhibitor / C. Wong [et al.] // Journal of the American Chemical Society. 2014. Vol. 136(17). P. 6355-6361. doi.org/10.1021/ja5012146
2. Potent and broad-spectrum antibacterial activity of indole-based bisamidine antibiotics: synthesis and SAR of novel analogs of MBX 1066 and MBX 1090 / J. Willams [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2013. Vol. 21(24). P. 7790-7806. doi: 10.1016/j.bmc.2013.10.014
3. Analogs of Pentamidine as Potential Anti-Pneumocystis Chemotherapeutics / D. Maciejewska [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 48. P. 164-173. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.12.010
4. Synthesis, DNA Affinity, and Antiprotozoal Activity of Linear Dications: Terphenyl Diamidines / M. Ismail [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. 2006. Vol. 49(17). P. 5324-5332.
5. Synthesis and antifungal evaluation of head-to-head and head-to-tail bisamidine compounds / S. Nguyen [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2015. Vol. 23(17). P. 5789-5798. doi: 10.1016/j.bmc.2015.07.006
6. Development of highly active anti-Pneumocystis bisbenzamidines: insight into the influence of selected substituents on the in vitro activity / D. Maciejewska [et al.] // Med. Chem. Comm. 2017. Vol. 8(10). P. 2003-2011. doi: 10.1039/c7md00445a
7. Синтез нового объемного бисамидина с конформационно жестким мета-фениленовым мостиком и его дилитиевого производного [1,3-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>{NC(Ph)N(2,6-изо-Pr<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)}<sub>2</sub>Li<sub>2</sub>(TMEDA)<sub>2</sub> / А. О. Толпыгин [и др.] // Координационная химия. 2019. Т. 45. N 4. С. 235-241. doi.org/10.1134/s0132344x19040091
8. Патент СССР 254416. Способ получения замещенного производного бисамидина / К. Окава [и др.]. Оpubл. 07.10.1969. Бюл. N 31.
9. Synthesis and SAR of alkanediamide-linked bisbenzamidines with anti-trypanosomal and anti-pneumocystis activity / T. Huang [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2009. Vol. 19(20). P. 5884-5886.
10. Synthesis of N-substituted aryl amidines by strong base activation of amines / M. Khalifa [et al.] // Tetrahedron Letters. 2015. Vol. 56(27). P. 4109-4111. doi: 10.1016/j.tetlet.2015.05.029

## SUMMARY

### REVIEW OF METHODS FOR SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE BISIMIDAMIDES

Deeva S.M., 4<sup>th</sup> year student

Supervisors: **Kolesnik D.A.**, Ph.D., associate professor of the Department of Organic Chemistry (ORCID: 0000-0002-5527-6595)  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation  
**E-mail:** stefanida.deeva@spcpcu.ru

The work presents a review of approaches to the synthesis of biologically active bis-imidamides. Based on the considered methods of synthesis of various different structure of bis-imidamides, it can be concluded that one of the main ways of their synthesis is the Pinner reaction. But the method based on the activation of amines by strong base turns out to be very promising and easy to implement.

**Key words:** *nitrogen-containing components, bis-imidamides, Pinner reaction, antifungal activity.*

## REFERENCES

1. Targeting Toxic RNAs that Cause Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1) with a Bisamidinium Inhibitor / C. Wong [et al.] // Journal of the American Chemical Society. 2014. Vol. 136(17). P. 6355-6361. doi.org/10.1021/ja5012146
2. Potent and broad-spectrum antibacterial activity of indole-based bisamidine antibiotics: synthesis and SAR of novel analogs of MBX 1066 and MBX 1090 / J. Willams [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2013. Vol. 21(24). P. 7790-7806. doi: 10.1016/j.bmc.2013.10.014
3. Analogs of Pentamidine as Potential Anti-Pneumocystis Chemotherapeutics / D. Maciejewska [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 48. P. 164-173. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.12.010
4. Synthesis, DNA Affinity, and Antiprotozoal Activity of Linear Dications: Terphenyl Diamidines / M. Ismail [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. 2006. Vol. 49(17). P. 5324-5332.
5. Synthesis and antifungal evaluation of head-to-head and head-to-tail bisamidine compounds / S. Nguyen [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2015. Vol. 23(17). P. 5789-5798. doi: 10.1016/j.bmc.2015.07.006
6. Development of highly active anti-Pneumocystis bisbenzamidines: insight into the influence of selected substituents on the in vitro activity / D. Maciejewska [et al.] // Med. Chem. Comm. 2017. Vol. 8(10). P. 2003-2011. doi: 10.1039/c7md00445a
7. Синтез нового объемного бисамидина с конформационно жестким мета-фениленовым мостиком и его дилитиевого производного [1,3-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>{NC(Ph)N(2,6-изо-Pr<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)}<sub>2</sub>Li<sub>2</sub>(TMEDA)<sub>2</sub> / А. О. Толпыгин [и др.] // Координационная химия. 2019. Т. 45(4). P. 235-241. doi.org/10.1134/s0132344x19040091 (In Russ)
8. Патент СССР 254416. Способ получения замещенного производного бисамидина / К. Окава [и др.]. Оpubл. 07.10.1969. Бюл. N 31. (In Russ)
9. Synthesis and SAR of alkanediamide-linked bisbenzamidines with anti-trypanosomal and anti-pneumocystis activity / T. Huang [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2009. Vol. 19(20). P. 5884-5886.
10. Synthesis of N-substituted aryl amidines by strong base activation of amines / M. Khalifa [et al.] // Tetrahedron Letters. 2015. Vol. 56(27). P. 4109-4111. doi: 10.1016/j.tetlet.2015.05.029

## СИНТЕЗ НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ С ПРОИЗВОДНЫМИ ДИФЕНИЛГУАНИДИНА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Добрынина Т.В., студ. 4 курса

Руководители: Труханова Ю.А., асп. 2 года обучения;

Яковлев И.П., доктор хим. наук, профессор (ORCID: 0000-0003-1251-8782)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, лит А, Российская Федерация

Е-mail: tatyana.dobrynina@spcru.ru

Разработан химический синтез новых комплексов меди с *N*-ацилированными производными дифенилгуанидина. Методом РСА доказано их строение. Спрогнозирована биологическая активность полученных соединений с помощью компьютерной программы Pass-online и выявлены их потенциальные антифобическая, противовирусная, противоопухолевая, антиангинальная, противоишемическая, активности.

**Ключевые слова:** дифенилгуанидин, комплексы меди, янтарный ангидрид, фталевый ангидрид, биологическая активность.

Производные дифенилгуанидина обладают широким спектром биологической активности [1-4], также известна биологическая активность медных комплексов производных дифенилгуанидина [5]. Ранее на кафедре органической химии была изучена биологическая активность продуктов взаимодействия дифенилгуанидина с ангидридами дикарбоновых кислот, в результате исследования была выявлена анальгезирующая, нейропротекторная, антигипоксическая активности [6]. Нами был сделан литературный обзор и проведен прогноз Pass-online биологической активности медных комплексов изученных соединений. **Цель работы** – разработка методов получения комплексов меди (II) с продуктами взаимодействия дифенилгуанидина с янтарным и фталевым ангидридами, а также прогностическое исследование *in silico* биологической активности полученных соединений.

Синтез целевых молекул 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, гексан, проявление в УФ свете.

Рентгеноструктурное исследование проводилось с использованием оборудования ресурсного центра рентгеноструктурных методов исследования Санкт-Петербургского государственного университета. Рентгеноструктурное исследование проводили при 100(2) К на дифрактометре Rigaku XtaLAB Synergy-S (детектор типа HyPix-6000HE) с использованием  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$ ) излучения.

Реакцией 2,5-диоксо-*N',N''*-дифенилпирролидин-1-карбоксимидамида **1** с ацетатом меди (II) был получен бис-[метил-4-(*N',N''*-дифенилкарбамимидамидо)-4-оксобутаноато] меди **2** (схема 1). Наиболее подходящими условиями для протекания данной реакции является перемешивание реакционной массы при температуре 16-20 °С в среде метанола с катализацией метилатом натрия. Подобранные условия были использованы при получении комплекса меди с 1,3-диоксо-*N',N''*-дифенил-1,3-дигидро-[2H]-изондоло-2-карбоксимидамидом **3**, что также привело к хорошим результатам (схема 2). Общая методика синтеза: в метаноле растворяют 2 эквивалента лиганда, 1 эквивалент ацетата меди и добавляют 1,2 эквивалента металлического натрия. Реакционную массу перемешивают до полного выпадения осадка, затем продукт отфильтровывают, фильтрат растворяют в смеси хлороформ:метилхлорид:гексан и оставляют упариваться при комнатной температуре. Ход реакции контролировали методом ТСХ. Выход целевых продуктов составил от 65 до 82 %.

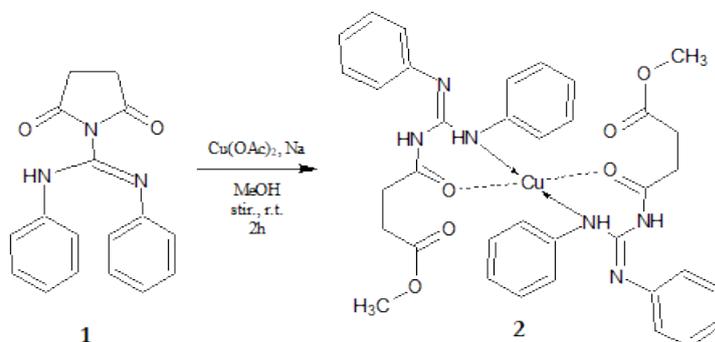


Схема 1. Получение бис-[метил-4-(*N',N''*-дифенилкарбамимидамидо)-4-оксобутаноата] меди **2**

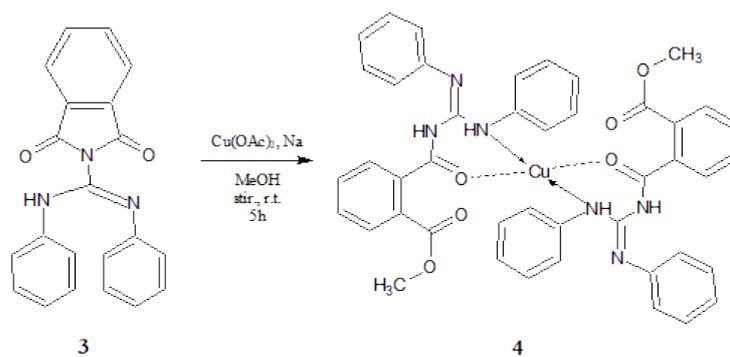


Схема 2. Получение бис-{метил 2-[(N',N''-дифенилкарбамимидамоил)карбамоил]бензоата} меди 4

Для бис-[метил 4-(N',N''-дифенилкарбамимидамо)-4-оксобутаноата] меди 2 (рис. 1) и бис-{метил 2-[(N',N''-дифенилкарбамимидамоил)карбамоил]бензоата} меди 4 (рис. 2) был проведен рентгеноструктурный анализ.

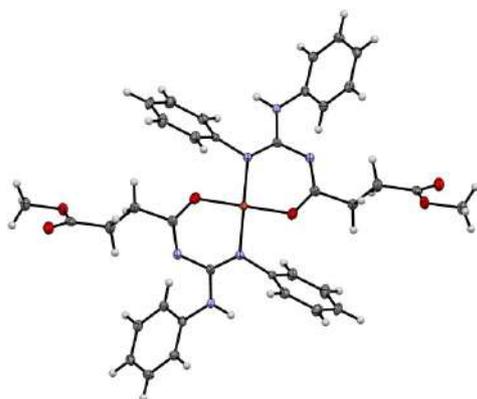


Рисунок 1. Структура соединения 2 по данным рентгеновской дифракции

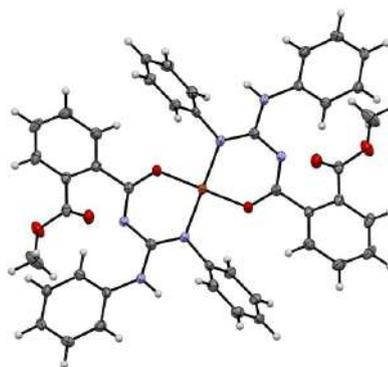


Рисунок 2. Структура соединения 4 по данным рентгеновской дифракции

Согласно скринингу биологической активности, основанному на программном обеспечении Pass-online, результаты для соединения 2 приведены в таблице 1, для соединения 4 в таблице 2.

Таблица 1 – Прогнозирование биологической активности соединения 2

Бис-[метил 4-(N',N''-дифенилкарбамимидамо)-4-оксобутаноата] медь		
Pa	Pi	Активность
0,782	0,015	Лечение мукозита
0,721	0,067	Лечение фобических расстройств
0,646	0,005	Противовирусная
0,614	0,004	Противовирусная (ВИЧ)
0,590	0,026	Лечение предопухолевых состояний

\*Pa (вероятность «быть активным») оценивает вероятность того, что исследуемое соединение относится к подклассу активных соединений (напоминает структуры молекул, которые наиболее типичны в подмножестве «активных веществ» в обучающем наборе PASS).

\*\*Pi (вероятность «быть неактивным») оценивает вероятность того, что исследуемое соединение относится к подклассу неактивных соединений (напоминает структуры молекул, которые наиболее типичны в подмножестве «неактивных» в обучающем наборе).

Было установлено, что бис-[метил-4-(N',N''-дифенилкарбамимидамо)-4-оксобутаноат] медь 2 с достаточно большой вероятностью может применяться для лечения мукозита (0,782), фобических расстройств (0,721), вирусных заболеваний (0,646), предопухолевых состояний (0,590).

Расчет величин острой токсичности при различных путях введения выполнен на модели острой токсичности в онлайн-сервисе GUSAR. Для соединения 2 острая токсичность для внутрибрюшинного пути введения составила 775,200 мг/кг, для перорального – 2886,000 мг/кг, для подкожного – 1793,000 мг/кг, что позволяет отнести соединение 2 к 5 классу токсичности.

**Таблица 2 – Прогнозирование биологической активности соединения 4**

Бис-{метил-2-[(N',N''-дифенилкарбамимидамидоил)карбамоил]бензоат} медь		
Pa	Pi	Активность
0,760	0,049	Лечение фобических расстройств
0,685	0,011	Антиангинальная
0,626	0,005	Противовирусная
0,613	0,004	Противовирусная (ВИЧ)
0,518	0,010	Противоишемическая

Для бис-{метил-2-[(N',N''-дифенилкарбамимидамидоил)карбамоил]бензоата} меди **4** была установлена высокая вероятность эффективности при лечении фобических расстройств (0,760), ангины (0,685), вирусных заболеваний (0,626), ишемии (0,518).

Острая токсичность для соединения **4** по расчетным данным составила для внутрибрюшинного пути введения 717,600 мг/кг, для перорального 3759,000 мг/кг, для подкожного – 2384,000 мг/кг, что соответствует 5 классу токсичности.

**Заключение:**

1. Разработан синтез новых комплексов меди с N-ацилированными производными дифенилгуанидина – бис-[метил-4-(N',N''-дифенилкарбамимидамидо)-4-оксобутаноат] меди **2** и бис-{метил-2-[(N',N''-дифенилкарбамимидамидоил)карбамоил]бензоат} меди **4**;

2. С использованием рентгеноструктурного анализа доказано строение полученных соединений;

3. Для новых молекул проведен прогноз биологической активности и острой токсичности, выявлено, что данные соединения имеют высокий потенциал использования в лечении фобических расстройств, мукозита, вирусных заболеваний, ишемии и предопухольных состояний и относятся к 5-му классу токсичности.

**ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ**

31.21.29 Элементоорганические соединения

31.21.00 Органическая химия

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Synthesis and pharmacological evaluation of N, N'-diarylguanidines as potent sodium channel blockers and anticonvulsant agents / N. L. Reddy [et al.] // Journal of medicinal chemistry. 1998. Vol. 41(17). P. 3298-3302. DOI: 10.1021/JM980134B

2. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of conformationally constrained analogues of N,N'-diaryl- and N-aryl-N-alkylguanidines as potent inhibitors of neuronal Na<sup>+</sup> channels / M. C. Maillard [et al.] // Journal of medicinal chemistry. 1998. Vol. 41(16). P. 3048-3061. DOI: 10.1021/jm980124a

3. Biological Evaluation of Newly Synthesized Biaryl Guanidine Derivatives to Arrest  $\beta$ -Secretase Enzymatic Activity Involved in Alzheimer's Disease / S. Ali [et al.] // BioMed Research International. 2020. N. 8934289. DOI: 10.1155/2020/8934289

4. Sazewski F. Biological activities of guanidine compounds, 2008–2012 update // Expert opinion on therapeutic patents. 2013. Vol. 23(8). P. 965-995. DOI: 10.1517/13543776.2013.788645

5. Synthesis, structural characterization and in vitro biological screening of some homoleptic copper (II) complexes with substituted guanidines / G. Murtaza [et al.] // European journal of medicinal chemistry. 2012. Vol. 48. P. 26-35. DOI: 10.1016/j.ejmech.2011.11.029.

6. Synthesis and antihypoxic activity of new diphenylguanidine derivatives / Y. A. Trukhanova [et al.] // Chemical Data Collections. 2022. V. 42(100954). DOI: 10.1016/j.cdc.2022.100954

**SUMMARY**

**SYNTHESIS OF NEW COPPER COMPLEXES WITH DIPHENYLGUANIDINE DERIVATIVES AND PREDICTION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY**

**Dobrynina T.V.**, 4<sup>th</sup> year student

Scientific supervisors: **Truhanova J.A.**, post-graduate student of 2 year of study;

**Yakovlev I.P.**, Doctor of Chemical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0003-1251-8782)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** tatyana.dobrynina@spccpu.ru

The synthesis of new copper complexes with N-acylated diphenylguanidine derivatives – bis-[methyl-4-(N',N''-diphenylcarbамимидамидо)-4-оксобутаноат] copper, bis- {methyl-2-[(N',N''-дифенилкарбамимидоил)карбамоил]бензоат} copper have been developed. The structures were revealed by X-ray diffraction analysis (XRD). Using the computer program Pass-online, the potential of antiphobic, antiviral, antitumor, antianginal, anti-ischemic activities of the synthesized compounds were revealed.

**Key words:** *diphenylguanidine, copper complexes, succinic anhydride, phthalic anhydride, biological activity.*

## REFERENCES

1. Synthesis and pharmacological evaluation of N, N'-diarylguanidines as potent sodium channel blockers and anticonvulsant agents / N. L. Reddy [et al.] // Journal of medicinal chemistry. 1998. Vol. 41(17). P. 3298-3302. DOI: 10.1021/JM980134B
2. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of conformationally constrained analogues of N,N'-diaryl- and N-aryl-N-aralkylguanidines as potent inhibitors of neuronal Na<sup>+</sup> channels / M. C. Maillard [et al.] // Journal of medicinal chemistry. 1998. Vol. 41(16). P. 3048-3061. DOI: 10.1021/jm980124a
3. Biological Evaluation of Newly Synthesized Biaryl Guanidine Derivatives to Arrest  $\beta$ -Secretase Enzymatic Activity Involved in Alzheimer's Disease / S. Ali [et al.] // BioMed Research International. 2020. N 8934289. DOI: 10.1155/2020/8934289
4. Saczewski F. Biological activities of guanidine compounds, 2008–2012 update // Expert opinion on therapeutic patents. 2013. Vol. 23(8). P. 965-995. DOI: 10.1517/13543776.2013.788645
5. Synthesis, structural characterization and in vitro biological screening of some homoleptic copper (II) complexes with substituted guanidines / G. Murtaza [et al.] // European journal of medicinal chemistry. 2012. Vol. 48. P. 26-35. DOI: 10.1016/j.ejmech.2011.11.029.
6. Synthesis and antihypoxic activity of new diphenylguanidine derivatives / Y. A. Trukhanova [et al.] // Chemical Data Collections. 2022. Vol. 42(100954). DOI: 10.1016/j.cdc.2022.100954

УДК 615.322

### МЕТОДЫ АНАЛИЗА ТРИТЕРПЕНОИДОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СОДЕРЖАНИЯ В ЭКСТРАКТАХ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Ефремов М.И., асп. 3 года обучения (ORCID: 0009-0004-6709-2226),

Краснова В.В., асп. 2 года обучения (ORCID: 0009-0003-0332-4107)

Руководитель: Георгиева К.С., ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии  
(ORCID: 0000-0002-8632-1408)

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Медицинский факультет  
428034, Чебоксары, Московский просп., 45, Российская Федерация

E-mail: mpolaria@mail.ru

В работе представлены современные методики определения тритерпеноидов в растительном сырье. Подробно описаны методы ядерного магнитного резонанса, экстракции и хроматоспектрофотометрический метод оценки терпеновых соединений.

**Ключевые слова:** *тритерпеноиды, хроматография.*

Тритерпеноиды – это кислородосодержащие органические соединения, широко встречающиеся в растительном мире, углеродный скелет которых образован из изопреновых звеньев. Особенностью данной группы является то, что они под воздействием света, кислорода воздуха и паров воды могут видоизменяться, путем перегруппировки углеродного скелета. Терпеноиды растительного происхождения имеют широкий спектр действия на организм человека и поэтому играют большую роль при разработке новых лекарственных средств. Кроме этого, некоторые тритерпеновые сапонины могут оказывать и нежелательные действия на организм. В связи с этим необходимо систематизировать методики количественного определения тритерпеноидов в лекарственном сырье.

Исследователи отмечают, что даже незначительное изменение структуры и конформации тритерпеноида может существенно изменить её биологическую активность. Поэтому актуально в настоящее время получение сведений о пространственном строении природных соединений, а также информации об их конформационной жесткости или конформационной лабильности. Среди различных физико-химических методов структурного и конформационного анализа биологических соединений спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) занимает одно из ведущих мест. Основным преимуществом ЯМР является высокая разрешительная способность и возможность проведения исследований в условиях максимального приближения к условиям функционирования живых организмов.

Технология представляет собой сложный измерительно-вычислительный комплекс, содержащий помимо магнита и радиоэлектронных блоков один или несколько компьютеров, обладающие большим объемом оперативной памяти и дисками высокой емкости.

В основу методики ЯМР заложены импульсные методики возбуждения и регистрации сигналов с последующим быстрым преобразованием, что дает возможность подтвердить наличие в сырье тритерпеноидов или иных сходных групп.

Получаемая спектральная информация перед ее отображением в виде стандартного спектра подвергается сложной математической обработке. В методике ЯМР есть много возможностей определить химическое строение веществ, конформации молекул, эффекты взаимного влияния, внутримолекулярные превращения. Метод спектроскопии ЯМР постоянно развивается и настоящее время позволяет индивидуализировать методы проведения исследования тритерпеноидов с помощью корреляционных методов спектроскопии и анализа их результатов для различных групп органических и биоорганических соединений, отличающихся между собой характером проявления и величинами спектральных и релаксационных характеристик.

Экстракция является наиболее базисным методом выделения отдельных компонентов и, соответственно, определения состава растительного сырья. Экстракция – это извлечение вещества из раствора или сухой смеси с помощью растворителя, практически не смешивающегося с исходной смесью. Методика может быть однократной, многократной или непрерывной. Простейшим способом экстракции тритерпеноидов из раствора является однократная или многократная промывка экстрагентом в делительной воронке.

Например, для получения бетулина из коры березы путем экстракции могут быть использованы различные растворители: диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, толуол и т.д. После этого полученный экстракт обрабатывают 20 %-ным раствором щелочи. При экстракции white-спиртом выход сухих остатков и массовая доля в них бетулина при обработке щелочью составляет 14,3 % от веса абсолютно сухой бересты (а.б.с.) с долей бетулина 88-95 %; метил-трет-бутиловым эфиром – 20 % от веса а.б.с.; диэтиловым эфиром – 11 % от веса а.б.с.; толуолом – 8,3 % от веса а.б.с.

Также при обследовании тритерпеноидов широко используется хроматоспектрофотометрический метод. Данный метод основан на сочетании возможностей хроматографа и масс-спектрометра, использующийся для количественного и качественного определения отдельных компонентов в сложных смесях. Проходя через хроматограф, проба разделяется на компоненты, а масс-спектрометр отвечает за их идентификацию и анализ. Например, при анализе сапонинов в основе лежит свойство тритерпеноидов давать окрашенные соединения при взаимодействии с кислотой серной концентрированной. В качестве стандарта чаще всего используется 0,005 % раствор эсцина (02320 Fluka) в 95 % этаноле. Измерения проводятся с помощью регистрирующего спектрофотометра путем измерения оптической плотности раствора при длине волны  $325 \pm 3$  нм.

Кроме выше приведенных методов исследования тритерпеноидов в растительном сырье существуют и другие методы, основанные на применении биологических и физических свойств этих соединений. К таким методам относятся определение гемолитического, рыбьего индекса и пенного числа. Основа этих методов заключается в том, что для определения количества тритерпеноидов нужно предположить, что гемолитическое действие прямо пропорционально количеству вещества в растворе.

При данных исследованиях используют понятие «гемолитический индекс (HI)», который характеризует наименьшую концентрацию настоя (1:10), которая вызывает полный гемолиз эритроцитов, рассчитанная на единицу исследуемого вещества. Гемолитический индекс варьирует, например, у солодки – 250-300, а у семян каштана – 6000. Но при проведении исследования необходимо иметь свой стандарт – раствор чистого сапонина.

Существенным недостатком методики, основанной на повышенной токсичности этих соединений для холоднокровных животных, является, в первую очередь, невысокая надежность и невозможность строгого классифицирования класса тритерпеноидов.

Существует большое разнообразие химических методов для определения тритерпеноидов в растительном сырье. К ним относятся гравиметрические, фотометрические, титриметрические, колориметрические и спектрофотометрические методы.

В работе показано, что существует достаточно большое количество методов исследования состава лекарственного сырья и определения содержания в нем тритерпеноидов. Выбор конкретной методики зависит от исследуемой группы терпеноидов, решения конкретных поставленных задач, материально-технической оснащенности лаборатории и допустимого предела точности получаемого результата.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15. Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

УДК 615.281.8

#### КОМПЬЮТЕРНЫЙ СКРИНИНГ КАТАЛОГА MAYBRIDGE SCREENING COLLECTION ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ ГЕМАГГЛЮТИНИНА Н<sub>1</sub> ВИРУСА ГРИППА А

**Константинов Ф.О.**, асп. 1 года обучения, м.н.с. сектора молекулярного моделирования и биоинформатики

Руководитель: **Урбан В.А.**, к.б.н., с.н.с. сектора молекулярного моделирования и биоинформатики

Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси

220072, г. Минск, ул. Академическая, 27, Республика Беларусь

**E-mail:** frantskanstantinau@gmail.com

В ходе работы был выполнен виртуальный скрининг (молекулярный докинг) новых потенциальных ингибиторов слияния вируса гриппа А, отобрано 3 соединения-лидера, проанализированы их параметры ADMET.

**Ключевые слова:** молекулярный докинг, вирус гриппа А, медицинская химия.

По различным оценкам мировая смертность от ОРВИ, ассоциированной с гриппом, составляет от 300 до 650 тысяч смертей ежегодно. Наиболее эпидемиологически значимыми являются штаммы гриппа А серотипа Н1. Существующие противовирусные препараты нацелены на быстро мутирующие домены нейраминидазы, протонного канала М<sub>2</sub>,

РНК-полимеразы, что обуславливает быстрое возникновение резистентности и сезонную эффективность вакцин. Эти факты в совокупности делают актуальной проблему разработки агентов, нацеленных на мутационно консервативные участки белков вируса. Одним из таких участков является стволовая область гемагглютинина.

**Цель работы** – идентификация *in silico* эффективных низкомолекулярных ингибиторов слияния вируса гриппа А, действующих на стволовую область гемагглютинина Н1.

**Задачи работы:**

1. Подготовка лигандов: генерация конформеров, таутомеров и протонирование.
2. Подготовка структуры белка: протонирование, генерация решётки для докинга.
3. Высокопроизводительный виртуальный скрининг.
4. Докинг со стандартной точностью (SP, standard precision).
5. Докинг высокой точности (XP, extra precision).
6. Анализ параметров ADMET.

**Методы.** Виртуальный скрининг проводили с использованием программного пакета Maestro Schrödinger [2]. Структуры молекул в формате SDF подготавливали с использованием программы LigPrep, генерировали конформеры, таутомеры, моделировали протонирование при pH=7,0 с использованием EPIK. Структуру белка заимствовали из комплекса гемагглютинина с ингибитором JNJ4796 (PDB ID: 6CF7) [3]. Мономер гемагглютинина подготавливали с использованием программы Protein Preparation Wizard, удаляли молекулы воды, углеводные компоненты, моделировали протонирование при pH=7,0. На основании подготовленной модели была сгенерирована решётка для докинга, включающая в себя целевой сайт связывания (остатки цепей HA<sub>1</sub>: His18, Thr318, His38-Leu42; HA<sub>2</sub>: Thr41-Leu56, Gly20, Trp21) размером 15Å\*15Å\*15Å. Применяли стандартные параметры докинга в программе Glide. Проводили три этапа докинга: высокопроизводительный виртуальный скрининг с отбором 10 % всех позиций стыковки; докинг высокой точности с моделированием гибкости лиганда и штрафом в случае неплоских конформаций амидных связей с отбором 10 % соединений с высокими значениями оценочной функции; докинг высокой точности с учетом гибкости лиганда и штрафом в случае неплоских конформаций амидных связей с отбором 10 % соединений с наилучшим значением оценочной функции. Для отбора соединений по результатам докинга критерием служила оценка докинга референсного соединения JNJ4796 [3] в том же сайте связывания, которая составила -6,0 ккал/моль. Анализ фармакокинетики и токсичности осуществляли с использованием сервиса SwissADME [1]. Использовали критерии лекарственности Липински, Гёзе, Вебера, Эгана и Мюгге: молекулярная масса (MW), количество доноров и акцепторов водородных связей (NoH, H-don, NoH/OH), количество атомов (atoms), топологическая площадь полярной поверхности (TPSA), молекулярная рефракция (MR), количество вращающихся связей (Rotors); предупреждения о нарушении критериев фармацевтической химии; оценка синтетической доступности от 1 до 10, где 1 – доступно для синтеза, 10 – синтез практически неосуществим; предсказания возможности проникновения через гематоэнцефалический барьер, пассивной адсорбции в желудочно-кишечном тракте, эффлюкса из центральной нервной системы за счёт активности Р-гликопротеина.

**Результаты.** На основании оценки докинга и параметров фармакокинетики и токсичности были отобраны следующие соединения, данные представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Характеристики хит-соединений**

Номер соединения в каталоге Maybridge	31908	23315	47195
PubChem CID	15673422	6975841	7048831
Структурная формула			

Молярная масса, г/моль	602.6	400.3	354.4
Проникновение через ГЭБ	-	-	-
Пассивная адсорбция в ЖКТ	-	+	+
Является субстратом Р-гликопротеина	+	+	-
Нарушения критериев подобия на лекарство	<b>Lipinski:</b> M>500, NorO>10 <b>Ghose:</b> MW>480, MR>130, #atoms>70 <b>Veber:</b> Rotors>10, TPSA>140 <b>Egan:</b> TPSA>131.6 <b>Muegge:</b> MW>600, TPSA>150, Rotors>15	<b>Veber:</b> Rotors>10	<b>Lipinski:</b> NHorOH>5 <b>Egan:</b> TPSA>131.6 <b>Muegge:</b> H-don>5
Нарушения критериев медицинской химии	MW>350, Rotors>7	MW>350, Rotors>7	MW>350
Оценка синтетической доступности	5.24	3.21	3.79
Оценка докинга GlideScore	-7.1	-6.5	-6.5

На рисунках 1-3 представлены структуры комплексов гемагглютинина Н1–лиганда 31908, Н1–лиганда 23315, Н1–лиганда 47195.

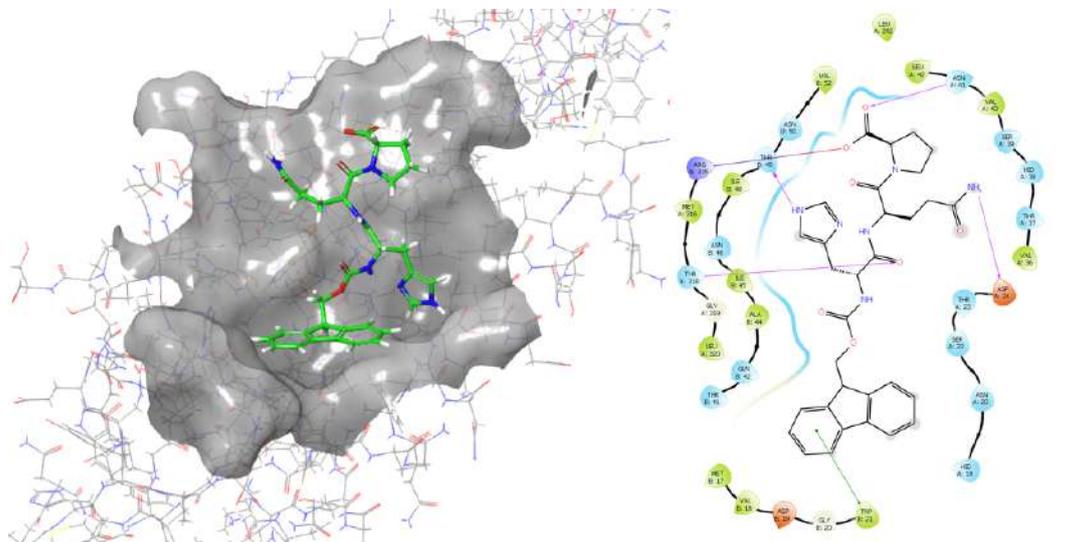


Рисунок 1. Расположение молекулы 31908 в сайте связывания гемагглютинина после докинга и ключевые взаимодействия белок-лиганда

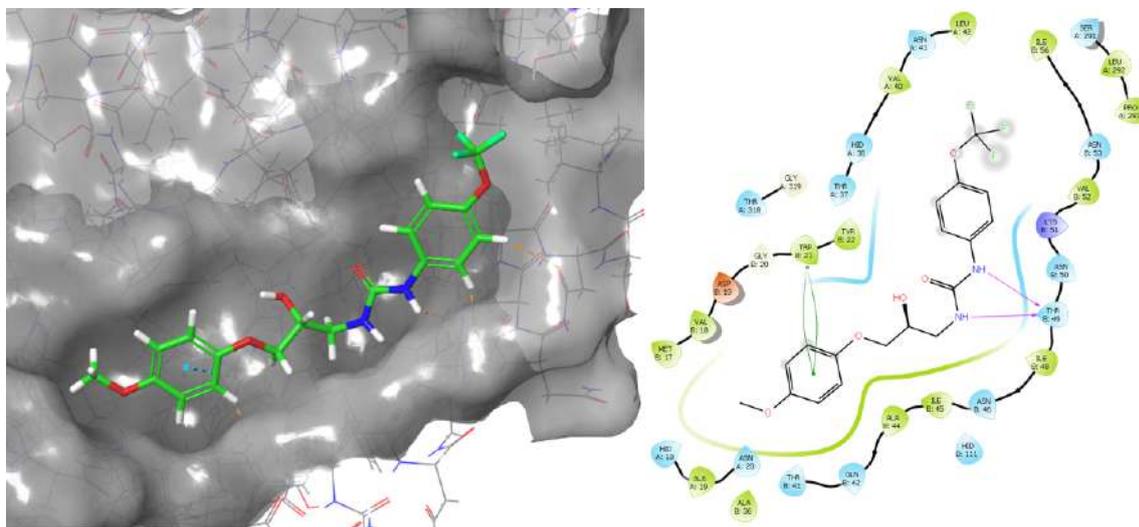


Рисунок 2. Расположение молекулы 23315 в сайте связывания гемагглютинина после докинга и ключевые взаимодействия белок-лиганда

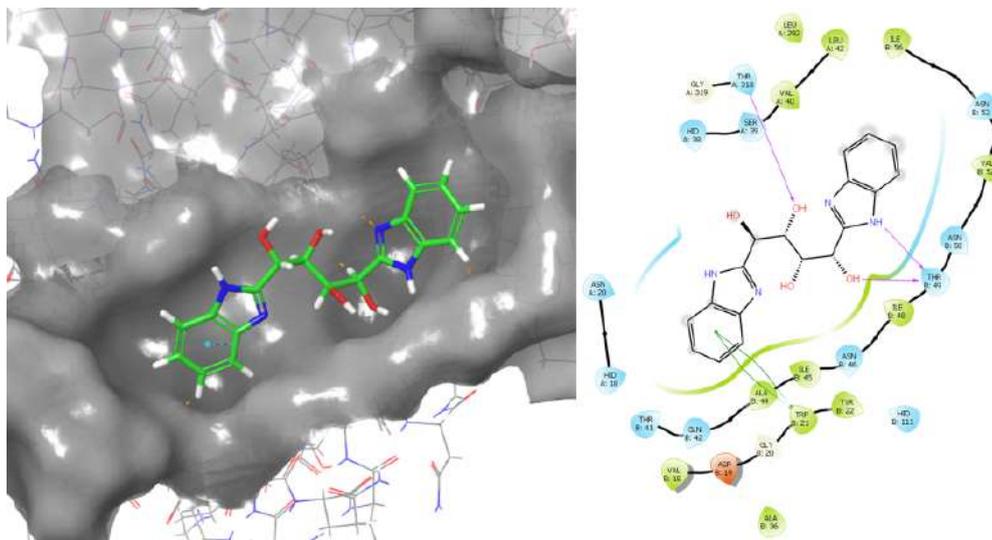


Рисунок 3. Расположение молекулы 47195 в сайте связывания гемагглютинаина после докинга и ключевые взаимодействия белок-лиганда

Ключевые взаимодействия лиганда 31908 с мишенью –  $\pi$ -стекинг с Trp21, водородные связи с Thr318, Arg315, Asn41, Asp24.

Ключевые взаимодействия лиганда 23315 с мишенью –  $\pi$ -стекинг с Trp21, водородные связи с Thr49.

Ключевые взаимодействия лиганда 47195 с мишенью –  $\pi$ -стекинг с Trp21, водородные связи с Thr318, Thr49.

**Заключение.** Выявлены хит-соединения, обладающие *in silico* высоким средством к стволовой области гемагглютинаина вируса гриппа А, которые являются потенциальными ингибиторами слияния вирусных частиц с клетками. Требуется дальнейшая модификация для улучшения параметров фармакокинетики с сохранением высокого средства к сайту связывания и доступности синтеза. Ключевыми взаимодействиями лигандов оказались  $\pi$ -стекинг с Trp21, водородные связи с Thr318, которые были обнаружены у каждого из трёх избранных лигандов.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена по заданию 1.32. «Осуществить компьютерное структурно-обоснованное конструирование низкомолекулярных ингибиторов вирусов гриппа А и провести их тестирование» подпрограммы «Молекулярные и клеточные биотехнологии-2» Государственной программы научных исследований Республики Беларусь «Биотехнологии-2», 2021-2025 гг.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules // Scientific Reports. 2017. Vol. 7(42717). DOI: 1038/srep42717
2. Extra Precision Glide: Docking and Scoring Incorporating a Model of Hydrophobic Enclosure for Protein-Ligand Complexes / R. A. Friesner [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. 2006. Vol. 49(21). P. 6177-6196. DOI: 10.1021/jm051256o
3. Small-Molecule Fusion Inhibitor of Influenza Virus Is Orally Active in Mice / M. J. P. Van Dongen [et al.] // Science. 2019. Vol. 363(6431). DOI: 10.1126/science.aar6221

#### SUMMARY

#### COMPUTER SCREENING OF THE MAYBRIDGE SCREENING COLLECTION CATALOG FOR IDENTIFICATION OF LOW MOLECULAR INHIBITORS OF HEMAGGLUTININ H1 INFLUENZA VIRUS

Konstantinov F.O., 1<sup>st</sup> year postgraduate student, junior researcher

Supervisor: Urban V.A., Ph.D., Senior Researcher in the Sector of Molecular Modeling and Bioinformatics

Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus

220072, Minsk, st. Akademicheskaya, 27, Republic of Belarus

E-mail: frantskanstantin@yandex.by

During the work, virtual screening (molecular docking) of new potential influenza A virus fusion inhibitors was performed, 3 leading compounds were selected, and their ADMET parameters were analyzed.

**Key words:** *molecular docking, influenza A virus, medicinal chemistry.*

## REFERENCES

1. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules // Scientific Reports. 2017. Vol. 7(42717). DOI: 1038/srep42717
2. Extra Precision Glide: Docking and Scoring Incorporating a Model of Hydrophobic Enclosure for Protein–Ligand Complexes / R. A. Friesner [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. 2006. Vol. 49(21). P. 6177-6196. DOI: 10.1021/jm051256o
3. Small-Molecule Fusion Inhibitor of Influenza Virus Is Orally Active in Mice / M. J. P. Van Dongen [et al.] // Science. 2019. Vol. 363(6431). DOI: 10.1126/science.aar6221

УДК 547.874

### СИНТЕЗ И АНТИФУНГАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2,4-ДИАРИЛ-6-АЛКИЛ-1,3,5-ТРИАЗИНА

Левшукова П.О., асп. 3 курса (ORCID: 0000-0001-6229-0339),

Тунгускова А.А., студ. 5 курса ФФ (ORCID: 0009-0007-3352-1485)

Руководители: Куваева Е.В., канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-1894-884X),

Колесник Д.А., канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-5527-6595),

Яковлев И.П., докт. хим. наук, заведующий кафедрой органической химии (ORCID: 0000-0003-1251-8782)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: levshukova.polina@pharminnotech.com

Производные 1,3,5-триазина – важный класс гетероциклических соединений, на основе которых созданы и создаются новые лекарственные препараты. Поэтому 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.

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

Производные 1,3,5-триазина – важный класс гетероциклических соединений, на основе которых созданы и создаются новые лекарственные препараты [1]. Среди них известны противомикробные средства (поназурил), стимуляторы дыхания (алмигрин), недеполяризующие миорелаксанты (изоциурония бромид), антипротозойные средства. Ряд производных 1,3,5-триазина широко используется в сельском хозяйстве ввиду своих гербицидных и фунгицидных свойств (прометрин, атразин). Поэтому 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.

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

**Материалы и методы.** Новые целевые соединения (III а-г) были получены в результате рециклизации 2,5-замещенных-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов (I а-г) бензамидином гидрохлоридом (II) в присутствии эквимольного количества пропилата натрия в среде кипящего пропанола в течение 2-4 ч с последующей обработкой реакционной массы 10 % раствором гидроксида натрия и выделением целевого продукта из суспензии [2].

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 синтезированных веществ было доказано <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопией. Скрининг биологической активности проводили с помощью программного обеспечения PASS online 2022 [3].

**Результаты и обсуждение.** Целевые соединения – 2-(4-нитрофенил)-4-фенил-6-этил-1,3,5-триазин (соединение III а), 2-фенил-4-(4-хлорфенил)-6-этил-1,3,5-триазин (соединение III б), 2-(4-метилфенил)-4-фенил-6-этил-1,3,5-триазин (соединение III в), 2-(4-метоксифенил)-4-фенил-6-этил-1,3,5-триазин (соединение III г) были получены с выходом 81 %, 77 %, 65 % и 61 % соответственно. Данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C полученных продуктов (рис.) представлены в таблицах 1 и 2.

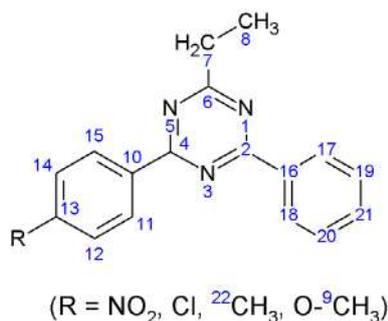


Рисунок. Общая структурная формула новых производных 1,3,5-триазина с нумерацией атомов

**Таблица 1 – Данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H (ΔМСO-d<sub>6</sub>)**

Соед.	Данные спектров ЯМР H <sup>1</sup> (ΔМСO-d <sub>6</sub> ), δ, м.д.				
	CH <sub>3</sub> -C <sup>7</sup>	CH <sub>3</sub> -C <sup>13</sup>	CH <sub>2</sub>	Ar	CH <sub>3</sub> -O
III а	1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	-	2,92 (q, J = 7.6 Hz, 2H)	8.65 – 8.56 (m, 2H); 8.42 – 8.33 (m, 2H); 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 7.62 (t, J = 7.3 Hz, 1H); 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H)	-
III б	1.37 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	-	2.89(q, J = 7.5 Hz, 2H)	8.64 – 8.57 (m, 2H); 8.45 – 8.36 (m, 2H); 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 7.61 (t, J = 7.3 Hz, 1H); 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H)	-
III в	1.38 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	2.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	2.87(q, J = 7.5 Hz, 2H)	8.66 – 8.55 (m, 2H); 8.43 – 8.37 (m, 2H); 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 7.63 (t, J = 7.3 Hz, 1H); 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H)	-
III г	1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	-	2.85(q, J = 7.5 Hz, 2H)	8.68 – 8.56 (m, 2H); 8.47 – 8.38 (m, 2H); 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 7.66 (t, J = 7.3 Hz, 1H); 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H)	3.79 (s, 3H)

**Таблица 2 – Данные спектров ЯМР <sup>13</sup>C (ΔМСO-d<sub>6</sub>)**

Соед-е	Данные спектров ЯМР C <sup>13</sup> (ΔМСO-d <sub>6</sub> ), δ, м.д.							
	C <sup>9</sup>	C <sup>8</sup>	C <sup>22</sup>	C <sup>7</sup>	C <sup>10</sup> -C <sup>20</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>4</sup>	C <sup>6</sup>
III а	-	11.47	-	32.08	124.22-150.36	168.88	181.09	179.64
III б	-	11.56	-	31.98	124.02-150.67	168.90	181.14	179.67
III в	-	11.65	11.02	31.95	125.09-151.67	169.93	181.17	179.82
III г	55.24	11.58	-	31.92	124.96-151.45	169.56	181.05	179.71

В результате скрининга отобрано несколько видов перспективных штаммов грибов, в отношении которых могут проявлять активность синтезированные соединения с вероятностью «Ра» (табл. 3).

**Таблица 3 – Данные компьютерного скрининга биологической активности**

Штамм	«Ра»
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0.569-0.621
<i>Mucor</i>	0.378-0.419
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0.280-0.316
<i>Penicillium marneffeii</i>	0.213-0.274

Целевые соединения (III а-г) обладают антифунгальной активностью в отношении *Saccharomyces cerevisiae*. Определение минимально ингибирующих концентраций (МИК) проводили методом серийных разведений. В качестве препарата сравнения был выбран флуконазол (МИК=2 мкг/мл), который широко используется в медицинской практике.

Полученные данные свидетельствуют о том, что соединение III (а) проявляет меньшую, чем флуконазол, активность в отношении к *Saccharomyces cerevisiae*, III (б, в) находятся на уровне с препаратом сравнения, а соединение III (г) превосходит его по активности (МИК=1,7 мкг/мл) (табл. 4).

**Таблица 4 – Результаты определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) синтезированных соединений III (а-г) в отношении *Saccharomyces cerevisiae***

Соединение	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
III а	4,3 мкг/мл
III б	3,3 мкг/мл
III в	2,5 мкг/мл
III г	1,7 мкг/мл

**Заключение.** Были получены новые производные 1,3,5-триазина – 2-(4-нитрофенил)-4-фенил-6-этил-1,3,5-триазин, 2-фенил-4-(4-хлорфенил)-6-этил-1,3,5-триазин, 2-(4-метилфенил)-4-фенил-6-этил-1,3,5-триазин и 2-(4-метоксифенил)-4-фенил-6-этил-1,3,5-триазин. Их строение доказано с помощью ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-спектроскопии. Результаты компьютерного скрининга позволили определить потенциальную биологическую активность. Подтверждена антифунгальная активность полученных соединений в отношении *Saccharomyces cerevisiae*.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 Химия

31.21.27 Гетероциклические соединения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Дата обращения 11.10.2023).
2. 2,4-Диарил-6-алкил-1,3,5-триазины и способ их получения: патент № 2812149 С1 Российская Федерация. С07D 251/24 (2006.01) N 2023114893 / Полина Олеговна Левшукова [и др.]. Заявл. 06.06.2023. Опубл. 23.01.2024. Бюл. N 3.
3. PASS Online 2022. Way2Drug : web-resurs Available at: [www.way2drug.com/PASSOnline](http://www.way2drug.com/PASSOnline) (Accessed 01.12.2023).

## SUMMARY

### SYNTHESIS AND ANTIFUNGAL ACTIVITY NEW DERIVATIVES OF 2,4-DIARYL-6-ALKYL-1,3,5-TRIAZINE

Levshukova P.O., post-graduate student of 3 year of study (ORCID: 0000-0001-6229-0339),

Tunguskova L.A., 5<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0007-3352-1485)

Supervisors: Kuvaeva E.V., Ph.D., associate professor (ORCID: 0000-0002-1894-884X),

Kolesnik D.A., Ph.D., associate professor (ORCID: 0000-0002-5527-6595),

Yakovlev I.P., Sc.D., Head of the Department of Organic Chemistry (ORCID: 0000-0003-1251-8782)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** levshukova.polina@pharminnotech.com

1,3,5-triazine derivatives are an important class of heterocyclic compounds on the basis of which new drugs have been created and are being created. Among them, antimicrobial agents (ponazuril), respiratory stimulants (almitrin), non-depolarizing muscle relaxants (isocyuronium bromide), and antiprotozoal agents are known. A number of 1,3,5-triazine derivatives are widely used in agriculture due to their herbicidal and fungicidal properties (prometrin, atrazine). Therefore, the preparation of new compounds based on a 1,3,5-triazine core, as well as the study of their biological activity, is a promising direction in the pharmaceutical industry and medicine.

**Key words:** 1,3,5-triazine, antifungal activity, recycling of heterocyclic systems, in silico, computer screening, 4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones.

## REFERENCES

1. State register of medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Accessed 11.10.2023). (In Russ).
2. 2,4-Diaril-6-alkil-1,3,5-triaziny i sposob ih poluchenija: patent 2812149 S1 Rossijskaja Federacija, C07D 251/24 (2006.01) N 2023114893 / Polina Olegovna Levshukova [et at.] zajavl. 06.06.2023; opubl. 23.01.2024. Bjul. N 3.
3. PASS Online 2022. Way2Drug : web-resurs Available at: [www.way2drug.com/PASSOnline](http://www.way2drug.com/PASSOnline) (Accessed 01.12.2023).

УДК 615.015.11

## СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДИАМИНФОСФИН ОКСИДОВ

Лобова А.М.<sup>1</sup>, маг. 2 года обучения

Руководители: Егорова А.В.<sup>1,2</sup>, канд. хим. наук, старший научный сотрудник, Егоров Д.М.<sup>1</sup>, канд. хим. наук, доцент

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)

190013, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 24-26/49, Российская Федерация

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский федеральный исследовательский центр (ФИЦ РАН)

197110, Санкт-Петербург, ул. Корпусная, д. 18, Российская Федерация

**E-mail:** anlbv9500@mail.ru

В данной работе представлен селективный синтез ряда (E)-(2-хлоро-2-фенилэтинил) (диамин)фосфин оксидов на базе реакции дихлорангидрида хлорэтинилфосфоновой кислоты (ДХА). По результатам виртуального скрининга в программе Pass-Online получен прогноз спектра высокой биологической активности синтезированных соединений, что представляет интерес для апробации в фармакологии.

**Ключевые слова:** (E)-(2-хлоро-2-фенилэтинил)(диамин)фосфин оксиды, N-функционализированные фосфонаты, гетероциклические амины, биологическая активность, фармакология.

Пятичленные и шестичленные гетероциклические соединения являются хорошо зарекомендованными и имеют широкий спектр биологических свойств. Азотистые гетероциклы имеют важное значение из-за их биологического, химического и практического значения. Они массово исследуются в биологических процессах, включающих противораковые, противовоспалительные, антибактериальные, противовирусные и противоопухолевые свойства. Такие соединения доказали свою значимость в медицинской химии и являются важными фармакофорами в химии и медицине. В связи с этим актуальным является изучение реакций с гетероциклическими соединениями, в ходе которых продукты имели бы высокую биологическую активность.

В ходе данной работы был представлен синтез новых фосфонатов на базе реакции N-гетероциклов с ДХА. Выбранный ангидрид вызвал интерес, т.к. ранее на кафедре органической химии он уже был изучен и модифицирован методом получения, а также конечный продукт имеет высокий выход.

**Цель работы:** получение новых N-функционализированных фосфонатов, обладающих высокой биологической активностью.

**Задачи:**

1. Подобрать условия проведения синтеза (E)-(2-хлоро-2-фенилэтинил) (диамин)фосфин оксидов (1-4) на базе реакции N-гетероциклов с ДХА.
2. Получить путем перекристаллизации N-функционализированные фосфонаты.
3. Провести предикторный анализ биологической активности в программе Pass-Online для получения предварительных результатов.

**Материалы и методы.** Синтез (E)-(2-хлоро-2-фенилэтинил)(диамин)фосфин оксидов (1-4) осуществлялся в лабораторных условиях с использованием химических реактивов без дополнительной очистки. Было установлено, что взаимодействие ДХА с гетероциклическими аминами протекает селективно в условиях реакции Тодда-Атертона при пониженной температуре с использованием системы  $\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ .

Протекание реакции контролировали по данным ЯМР-спектроскопии на ядрах  $^{31}\text{P}$ , а структуру полученных соединений устанавливали на ядрах  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  в  $\text{CDCl}_3$ .

Прогнозирование биологической активности продуктов реакции осуществляли в программе Pass-Online.

**Результаты и обсуждения.** Целевые соединения – (E)-(2-хлоро-2-фенилэтинил) (диамин)фосфин оксиды (1-4) – были получены реакцией нуклеофильного замещения в среде растворителя четыреххлористого углерода и при использовании триэтиламина, являющегося акцептором образующейся  $\text{HCl}$ . Необходимое условие протекания данной реакции – низкая температура ( $5^\circ\text{C}$ ), позволяющая избежать побочной реакции элиминирования. Схема получения продуктов (1-4) представлена на рисунке. Используемые N-гетероциклы представлены в таблице 1.

Получение чистых N-функционализированных фосфонатов, представляющих собой белые порошки, затруднено тем, что после реакции образуется желтое маслянистое вещество, которое является примесью. Для очистки продукта проводилась перекристаллизация в смеси гексан:бензол. Характеристические сигналы  $^{31}\text{P}$  целевых соединений также представлены в таблице 1.

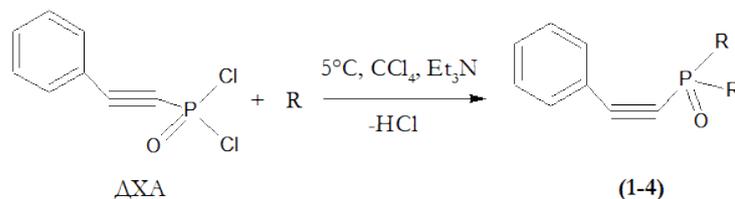


Рисунок. Схема синтеза (E)-(2-хлоро-2-фенилэтинил)(диамин)фосфин оксидов (1-4)

Таблица 1 – Тип заместителя (R) и характеристический сигнал  $^{31}\text{P}$  продуктов

№	R	$^{31}\text{P}$ , м.д.
1		1,17
2		4,70
3		5,09
4		4,96

Прогнозирование биологической активности синтезированных органических соединений проводилось с помощью программного пакета PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Было выявлено, что синтезированные соединения (1-4), возможно, проявляют биологическую активность с высокой вероятностью. Результаты прогнозирования представлены в таблице 2.

**Таблица 2 – Рассчитанная вероятность биологической активности синтезированных соединений (1-4)**

Соединение	Pa	Тип активности
1	0.991	Лечение психосексуальной дисфункции
	0.897	Противоопухолевые (не Ходжкинские лимфомы)
	0.892	Противозачаточные средства
2	0.949	Лечение гинекологических заболеваний
	0.882	Противоопухолевый
	0.866	Противоопухолевые (не Ходжкинские лимфомы)
	0.818	Лечение фобических расстройств
3	0.990	Лечение психосексуальной дисфункции
	0.879	Противозачаточные средства
	0.762	Противоопухолевые (не Ходжкинские лимфомы)
4	0.919	Лечение гинекологических заболеваний
	0.832	Противоопухолевые (не Ходжкинские лимфомы)
	0.784	Противоопухолевый

**Заключение.** В ходе данной работы получены новые (*E*)-(2-хлоро-2-фенилэтил) (диамин)фосфин оксиды с высокой степенью чистоты. Проведенные расчеты возможной биологической активности показали, что синтезированные N-функционализированные фосфонаты (1-4) представляют интерес для апробации в фармакологии.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 Химия  
31.21.00 Органическая химия  
31.21.27 Гетероциклические соединения

УДК 547.458

#### СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕКТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Магдиев С.Х., студ. 1 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:** sabir.magdiev@spcpu.ru

Рассмотрены методы проведения гидролиза для стандартизации пектиновых полисахаридов, получены пектиновые кислоты и их производные, предложен метод проведения комбинированного гидролиза, приведена оценка реакционной способности гидролизованных образцов.

**Ключевые слова:** *пектин, ферментативный гидролиз, щелочной гидролиз, кислотный гидролиз, комбинированный гидролиз, карбоксиметилирование.*

Пектиновые полисахариды представляют собой сложные биополимеры, содержащие амидированные и/или этерифицированные метанолом карбоксильные группы. Их разнообразная структура позволяет использовать их в различных отраслях промышленности, включая пищевую и медицинскую.

Особый интерес представляют пектины, не содержащие амидных и сложноэфирных групп, которые можно получить с помощью химической или ферментативной деградации.

Информация о гидролизе, как методе стандартизации пектинов, в научной литературе ограничена, а данные о реакционной способности пектиновых кислот отсутствуют. Разработка технологий активации пектина гидролизом и превращение его в активное состояние с высоким содержанием функционально активных карбоксильных групп представляет значительный теоретический и практический интерес [1]. Выделение участков с наиболее упорядоченной структурой из молекул моносахаров с помощью направленного гидролиза позволит получить вещества с более низкой молекулярной массой, обладающие потенциалом для разработки новых лекарственных средств: проявляющие противоопухолевую

активность в отношении рака толстого кишечника и молочной железы, мелкоклеточной миеломы и гемангиосаркомы; оказывающие резорбтивное действие [2], а также представляющие интерес для анализа пектиновых полисахаридов [3, 4].

**Целью** работы является синтез и исследование пектиновых кислот и их производных. Для ее достижения требовалось решить следующие **задачи**:

- Ознакомиться с основными методами проведения гидролиза;
- Получить пектиновые кислоты и их соли с помощью соответствующего гидролиза;
- Изучить влияние строения полученных производных пектиновой кислоты на их физико-химические свойства;
- Исследовать реакционную способность выделенных поликислот.

Выделяют следующие методы проведения гидролиза:

- Ферментативный;
- Щелочной;
- Кислотный;
- Комбинированный.

Ферментативный гидролиз, считаемый наилучшим методом проведения гидролиза без деградации полисахарида, осуществляется с помощью пектолитических ферментов, таких как полигалактуроназа, пектацелиаза и пектинэстераза. Эти ферменты катализируют разрушение гликозидных и сложноэфирных связей в пектинах [1, 4]. Несмотря на то, что процесс происходит при относительно низких температурах, у ферментативного гидролиза есть недостатки: высокая стоимость, обусловленная использованием ферментных препаратов, длительность процесса, а также необходимость очистки полисахарида от остатков ферментов.

Гидролиз в присутствии щелочи считается одним из наиболее простых способов проведения процесса. Осуществляется в присутствии гидроксидов щелочных металлов и растворов аммиака. Сам процесс основан на отщеплении метоксильных групп [1]. Недостатки метода включают в себя необходимость постоянного добавления щелочи для поддержания скорости процесса, что приводит к увеличению расхода реагентов и ухудшению органолептических характеристик продукта. Кроме того, щелочной гидролиз имеет невысокую селективность по сравнению с кислотным гидролизом, что приводит к образованию нейтральных моносахаридов (арабинозы, галактозы) в конечном продукте.

Кислотный гидролиз проводится с использованием сильных минеральных кислот. Под воздействием кислот молекулы пектина легко превращаются в пектиновую кислоту, которая активно взаимодействует с ионами тяжелых металлов и радионуклидами, образуя водонерастворимые полимерные комплексы. В кислой среде гликозидная связь в молекуле галактуронида более устойчива, чем гликозидная связь нейтральных моносахаридов, входящих в молекулу пектина. При кислотном гидролизе разрушаются связи между цепочкой полиуронида и ответвлениями нейтральных моносахаридов. Кроме того, в процессе кислотного гидролиза балластные вещества расщепляются с такой же скоростью, как и эфирные связи, что приводит к образованию пектина с более высоким содержанием полигалактуроновой кислоты [5] по сравнению с другими методами.

Материалы и методы. ИК спектры продуктов реакций регистрировали в таблетках калия бромидом на ИК Фурье-спектрометре ФСМ-1201. Качественное и количественное определение сложноэфирных групп в образцах осуществляли гидроксамовым методом и методом обратного титрования щелочью соответственно. Определение количества азота проводили методом сжигания с использованием реактива Несслера. Оптическую плотность растворов образцов при анализе азота измеряли на фотоколориметре КФК-2. Кондуктометрическое титрование растворов проводили с помощью кондуктометра АНИОН-4100.

*Получение Na-формы пектиновой кислоты.* Гидролиз товарных пектинов проводили в 0,1 н. растворе щелочи в течение 48 часов при комнатной температуре. Конечный продукт осаждали этиловым спиртом и центрифугировали. Осадок промывали ацетоном и сушили в течение 2 ч при 61 °С в вакууме (20 – 25 мм рт. ст.).

*Получение H-формы пектиновой кислоты.* Гидролиз товарных пектинов проводили в растворах 0,1 н. минеральных кислот и в 0,2 н. уксусной кислоте в течение 3 ч на водяной бане при 90 °С. К полученному раствору пектиновой кислоты добавляли 6 н. раствор щелочи до достижения pH 8 с целью частичного превращения H-формы в соль (увеличения растворимости в воде образцов) и нейтрализации избытка кислоты. Осаждали добавлением этилового спирта и отделяли от маточного раствора центрифугированием. Осадок тщательно промывали ацетоном и сушили в течение 2 ч при 61 °С в вакууме.

*Получение Na-формы карбоксиметилпектиновой кислоты (КМПК-Na).* Карбоксиметилирование осуществляли в два этапа:

I этап. В трехгорлую колбу с механической мешалкой и капельной воронкой загружали от 1 до 2 г пектиновой кислоты (соли), добавляли 25 (50) мл изопропилового спирта (ИПС), выдерживали на водяной бане при 55 °С 10 минут. Затем через капельную воронку прикапывали 6 (12) мл 30 % раствора NaOH (свежеприготовленного), добавляли 0,96 (1,91) г монохлоруксусной кислоты (МХУК), выдерживали при 55 °С 1 час и добавляли еще 0,96 (1,91) г МХУК (избыток 4 моль/моль полисахарида). После этого выдерживали реакционную массу еще 2 часа. По окончании выдержки декантировали верхний водно-изопропанольный слой.

II этап. К полисахариду добавляли 6 (12) мл свежеприготовленного 30 % раствора гидроксида натрия и нагревали до 55 °С при перемешивании. Далее к реакционной массе добавляли порциями раствор 2,86 (5,73) г МХУК в 25 (50) мл ИПСа (избыток 6 моль/моль полисахарида). Выдерживали 3 часа. Верхний слой сливали, полисахарид растворяли в горячей 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, доводили pH раствора до 8 и осаждали спиртом. Продукт отфильтровывали, сушили в вакууме при 61 °С.

## Определение карбоксильных групп методом кондуктометрического титрования

### Пектин в Na-форме

Точную навеску вещества (25–30 мг) растворяли в необходимом количестве дистиллированной воды и полученный раствор титровали на кондуктометре 0,1 н. раствором HCl (точно титрованным). По данным титрования строили кондуктограмму и графически определяли точки эквивалентности титрования.

### Пектин в H-форме

Точную навеску вещества (25–30 мг) замачивали в 3 мл точно титрованного раствора 0,1 н. NaOH и оставляли на 12–24 часа, добавляли необходимое количество дистиллированной воды и полученный раствор титровали на кондуктометре 0,1 н. раствором HCl (точно титрованным). По данным титрования строили кондуктограмму и графически определяли точки эквивалентности титрования.

### Карбоксиметилпектин в Na (КМПК-Na)

Определение молекулярной массы монозвена карбоксиметилпектина проводили по методике, описанной выше.

**Качественное определение сложных эфиров гидроксамовым методом.** В мерную пробирку на 10 мл вносили 10 мг исследуемого образца, добавляли 0,4 мл свежеприготовленного щелочного раствора гидроксилamina, полученного смешением 1 объема 4 н. раствора гидроксилamina гидрохлорида и 2 объемов 6 н. раствора NaOH и выдерживали 40 минут при 50–55 °С. К смеси приливали 1 мл 14 % HCl, 0,5 мл 10 % раствора хлорида железа (III) в 0,1 н. HCl и доводили объем очищенной водой до 10 мл. Раствор сравнения – те же компоненты без полисахарида. Наличие от светло- до темно-коричневой окраски у растворов испытуемых образцов свидетельствуют о присутствии сложноэфирных групп в полисахариде, что говорит о неполноте прохождения гидролиза. В противном случае гидролиз прошел успешно.

**Количественное определение сложных эфиров методом обратного титрования щелочью.** Титрование осуществляли в два этапа:

I этап. Точную навеску вещества (25–30 мг) растворяли в 350 мл дистиллированной воды, затем добавляли 1 мл 0,1 н. HCl. Полученный раствор титровали раствором 0,1 н. NaOH на кондуктометре АНИОН-4100. Затем добавляли 2 мл 0,1 н. раствора NaOH и в течение 24 часов при комнатной температуре проводили гидролиз сложноэфирных связей.

II этап. К гидролизату добавляли несколько мл 0,1 н. раствор HCl до pH 5. Образовавшийся раствор снова титровали щелочью. По полученным данным строили интегральные кривые титрования, а точки эквивалентности определяли построением линий тренда с максимальным уровнем аппроксимации.

**Количественное определение азота с использованием реактива Несслера.** Точную навеску вещества (10 мг) вносили в термостойкую пробирку и добавляли 0,2 мл смеси для сжигания, полученной смешением 4 г сульфата калия, 0,33 г оксида селена (IV), 0,15 мл концентрированной соляной кислоты, 25 мл концентрированной серной кислоты и 25 мл воды. Затем пробирку помещали в песчаную баню и нагревали при температуре 340 °С до обесцвечивания раствора. В дальнейшем содержимое пробирки охлаждали до комнатной температуры, добавляли 4–5 капель перекиси водорода и выдерживали еще 30 мин в песчаной бане при температуре 340 °С. После охлаждения пробирки до комнатной температуры, ее содержимое количественно переносили в мерную колбу на 50 мл и доводили дистиллированной водой до метки. Из полученного раствора брали аликвоты (5–20 мл), переносили их в мерные колбы на 25/50 мл, добавляли по 3 мл 1 н. NaOH, 20 мл дистиллированной воды, 0,5 мл реактива Несслера и доводили объем до метки дистиллированной водой. Смесь выдерживали 30 минут в темном месте для появления окраски. Далее измеряли оптическую плотность на фотокolorиметре КФК-2 при длине волны 364 нм, кювета 10 мм.

Раствор сравнения содержал те же компоненты только без полисахарида.

**Результаты и их обсуждение.** Гидролиз пектинов проводили по следующим схемам (рис. 1 и рис. 2):

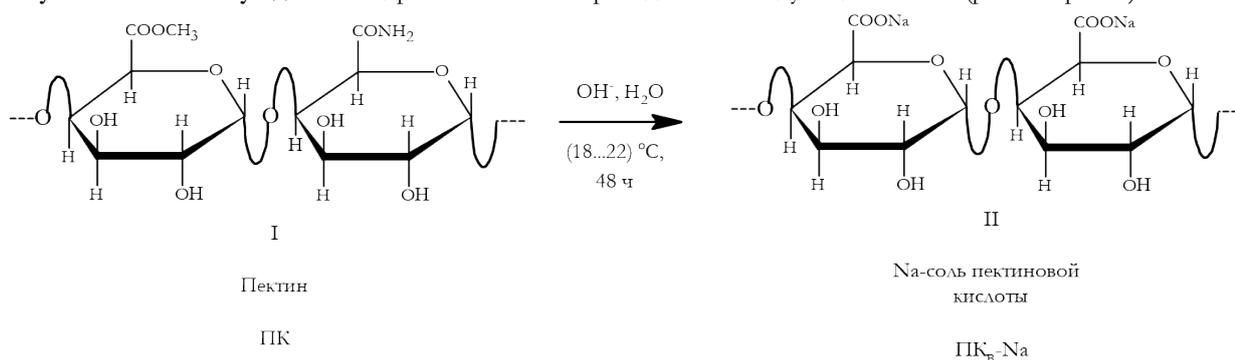


Рисунок 1. Синтез Na-формы пектиновой кислоты

В ИК спектрах образцов товарных пектинов были обнаружены полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям карбоксильной группы, карбоксилат-иону уроновой кислоты, а также амидным и сложноэфирным группам. В результате щелочного гидролиза в образцах уменьшилась интенсивность полос амидных групп, пики сложноэфирных групп исчезли, а карбоксильная группа полностью превратилась в карбоксилат-ион.

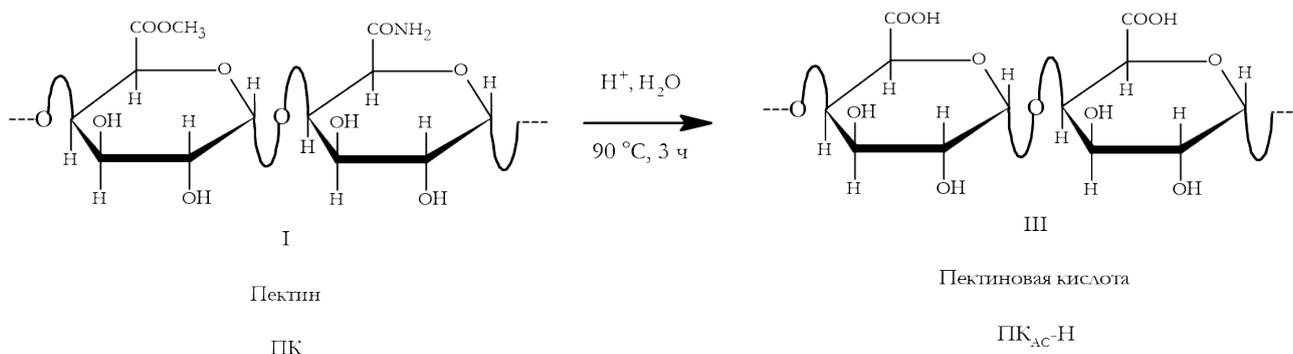


Рисунок 2. Синтез Н-формы пектиновой кислоты

Количество амидных и сложноэфирных групп определялись спектрофотометрическим методом с использованием реактивов Несслера, гидроксамовым и кондуктометрическим методами, а общее количество замещенных карбоксильных групп – кондуктометрическим титрованием. Образцы были характеризованы по эквивалентной молекулярной массе, приходящейся на одну карбоксильную группу.

Полученные результаты сведены в таблицу 1.

В образцах пектина № 1 практически не было обнаружено амидных и сложноэфирных групп, в то время как в образцах пектина № 2 сложноэфирные группы отсутствовали, но избавиться полностью от амидных групп не удалось (около 40 % амидных групп остаются в молекуле полисахарида). Выход продукта в обоих случаях не превышал 80 %. Растворимость гидролизованных образцов по сравнению с товарными пектинами увеличилась, а способность образовывать гели уменьшилась. Молекулярная масса варьировалась в широких диапазонах от образца к образцу, что, вероятно, связано с недостаточной эффективностью щелочи в удалении нейтральных моносахаридов из пектиновой кислоты, что делает этот метод неудобным для стандартизации пектиновых полисахаридов.

Из литературы известно, что при кислотном гидролизе получается продукт с оптимальным содержанием пектиновой кислоты за счет разрушения связей между полнуронидной цепью и нейтральными моносахаридами. Поэтому был проведен гидролиз товарных пектинов в кислой среде (рис. 1). В ИК спектрах образцов кислотного гидролиза были обнаружены полосы поглощения, аналогичные тем, что наблюдались у пектинов прошедшие щелочной гидролиз. Наблюдается перевод образцов из Н-формы в форму соли за счет нейтрализации раствора 6 н. раствором на стадии их выделения.

Таблица 1 – Характеристика продуктов щелочного гидролиза товарных пектинов (0,1 н. NaOH, 48 ч)

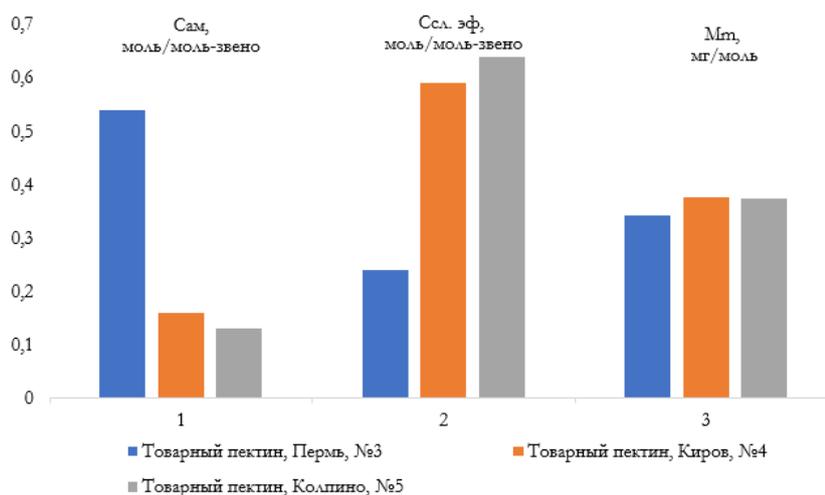
№	Характеристика товарных пектинов				Характеристика продуктов гидролиза				
	$\nu_{ам}^*$ , ммоль	$C_{ам}^{**}$ , ммоль/моль-звена	$C_{сл.эф.}^{**}$ , ммоль/моль-звена	$M_n^{***}$ , мг/ммоль	$\nu_{ам}^*$ , ммоль ***	$\nu_{сл.эф.}^*$ , ммоль	$M_n^{***}$ , мг/ммоль	Выход, %	
1	0,0062	0,12	0,31	473	н/о	н/о	237	71,3	
							197		
							287		
							266		
2	0,0120	0,25	0,48	312	0,0053 (44,2 %)	н/о	209	78,5	
							211		
							220		
							217		
					0,0050 (41,7 %)	н/о	243	65,5	
							210		
							206		73,7
							205		
0,0049 (40,8 %)	н/о								

\* количество амидных и сложноэфирных групп, содержащиеся в навеске образца 10 мг

\*\* число амидных и сложноэфирных групп, в расчете на моносахаридное звено полимера, моль/моль-звена

\*\*\* молекулярная масса эквивалента монозвена полигалактуроновой кислоты в Н-форме – 174 мг/ммоль, в Na-форме – 198 мг/ммоль

\*\*\*\* в скобках указаны проценты негидролизованых групп, %.

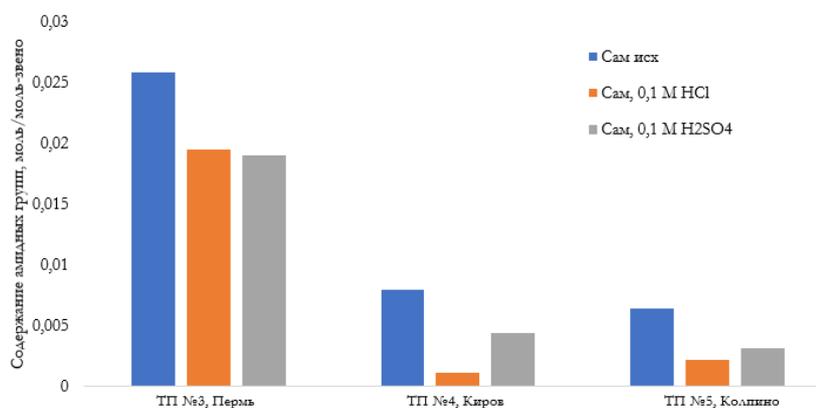


$C_{ам}$  и  $C_{сл.эф}$  – число амидных и сложноэфирных групп, в расчете на моносахаридное звено полимера, моль/моль-звено  
 $M_{тн}$  – молекулярная масса эквивалента монозвена полигалактуроновой кислоты в Н-форме – 174 мг/ммоль,  
 в Na-форме – 198 мг/ммоль

**Рисунок 3. Характеристика товарных пектинов**

Процесс гидролиза одинаково зависит как от природы пектина, так и от концентрации и типа используемой кислоты. В качестве объектов исследования были использованы 3 вида пектинов (рис. 3). В товарном пектине № 3 содержится примерно в три раза больше амидных групп по сравнению с другими товарными пектинами, а количество сложноэфирных групп в нем – в три раза меньше. Молекулярная масса монозвеньев свидетельствует о том, что содержание «заблокированных» уроновых кислот во всех трех полисахаридах примерно одинаково.

За счет увеличения концентрации кислот процесс гидролиза становится менее полным, что, скорее всего, можно объяснить образованием прочных гелей за счет водородных связей между цепями полисахарида, приводящих к ухудшению однородности среды и ограничению доступа карбоксильных групп для реакции. Наименьшее содержание амидных групп было обнаружено при использовании наиболее разбавленного раствора кислоты, однако удалось избавиться лишь только от части сложноэфирных групп и балластных веществ (рис. 4).



**Рисунок 4. Содержание амидных групп гидролизованных пектинов**

С целью получения чистой пектиновой кислоты нами был разработан метод последовательного щелочно-кислотного гидролиза, который проходил в два последовательных этапа:

- Щелочной гидролиз (0,1 н. NaOH, 48 часов);
- Кислотный гидролиз (0,1 н. HCl, 3 часа).

Характеристика продуктов, подвергнутых действию комбинированного метода, приведена в таблице 2.

**Таблица 2 – Характеристика продуктов щелочно-кислотного гидролиза пектинов с концентрацией 0,1 н. NaOH на первом этапе; при отсутствии воды в реакционной массе и концентрации 0,1 н. HCl на втором этапе**

Образец	Описание	$\nu_{ам}^*$ , ммоль ***	$\nu_{сл.эф.}^*$ , ммоль	$M_{тн}^{**}$ , мг/ммоль	Выход, %
Товарный пектин, Пермь, № 3	Аморфный порошок кремового цвета	0,0012 (5,1 %)	н/о	230	69,0
				229	

Образец	Описание	$\nu_{ам}^*$ , ММОЛЬ ***	$\nu_{сл.эф.}^*$ , ММОЛЬ	Мм**, МГ/ММОЛЬ	Выход, %
Товарный пектин, Киров, № 4	Аморфный порошок кремового цвета	н/о	н/о	211	58,5
				207	
Товарный пектин, Колпино, № 5	Аморфный порошок светло-коричневого цвета	н/о	н/о	208	68,4
				212	
		н/о	н/о	206	64,5
				202	

\* количество амидных и сложноэфирных групп, содержащиеся в навеске образца 10 мг

\*\* молекулярная масса эквивалента монозвена полигалактуроновой кислоты в H-форме – 174 мг/ммоль, в Na-форме – 198 мг/ммоль

\*\*\* в скобках указаны проценты негидролизированных групп, %.

После последовательного гидролиза удалось полностью избавиться от заместителей уроновой кислоты, при этом различие в молекулярных массах монозвеньев полученных веществ и пектиновой кислоты не превышает 5 %.

Для исследования реакционной способности полученных комбинированным методом кислот проводили алкилирование образцов.

Модификацию пектина осуществляли по следующей схеме (рис. 5):

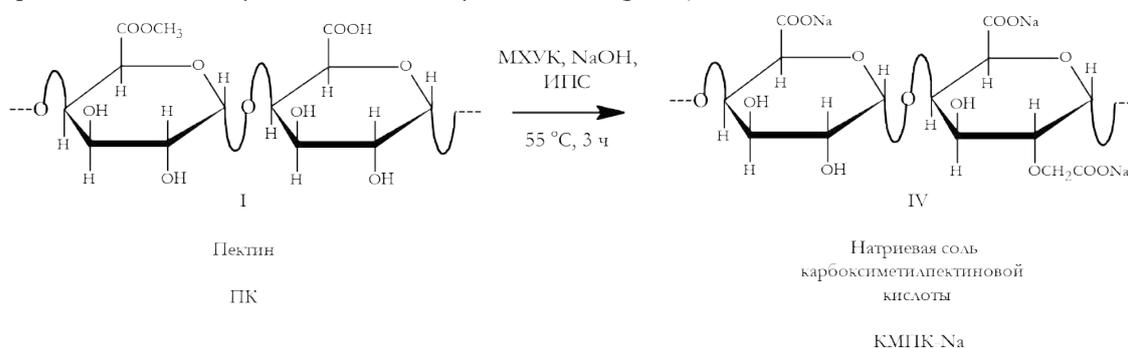


Рисунок 5. Синтез карбоксиметилпектиновой кислоты

Карбоксиметилирование проводили по методике, описанной выше.

В ИК спектрах образцов после гидролиза наблюдается смещение полосы поглощения карбоксилат-иона вправо по сравнению со спектрами пектиновой кислоты. Также изменяется интенсивность поглощения в диапазоне 1100–1050 см<sup>-1</sup>, что связано с образованием простой эфирной связи.

Сравнение реакционной способности пектинов товарных и подвергнутых последовательному щелочно-кислотному гидролизу дается в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты карбоксиметилирования пектиновых кислот двухэтапным методом (55 °С, 3 ч, 30 % р-р NaOH)

Образец	Описание	Степень замещения
Товарный пектин, Пермь, № 3	Аморфный порошок кремового цвета	0,25
		0,58
Продукт гидролиза, Пермь, № 3	Аморфный порошок кремового цвета	0,44
		0,42
Товарный пектин, Киров, № 4	Аморфный порошок светло-желтого цвета	0,17
		0,10
Продукт гидролиза, Киров, № 4	Аморфный порошок светло-желтого цвета	0,45
		0,47
Товарный пектин, Колпино, № 5	Аморфный порошок кремового цвета	0,45
		0,40
Продукт гидролиза, Колпино, № 5	Аморфный порошок кремового цвета	0,49
		0,48

В ходе исследования было выявлено значительное различие в содержании карбоксиметильных групп между товарными и подвергнутыми гидролизу пектинами. В первом случае содержание этих групп колеблется в широком диапазоне (от 0,10 до 0,58 моль/моль-звено), а выход продукта не превышает 30 %, а плохая растворимость образцов затрудняет анализ и дальнейшую модификацию.

Образцы КМПК-На, полученные из гидролизованных продуктов, показали высокую сходимость результатов от 0,42 до 0,49 моль/моль-звено, а их выход составил 75 %.

Таким образом, был успешно осуществлен синтез пектиновой кислоты и ее производных путем применения различных методов гидролиза. Среди них комбинированный метод показал наилучшие результаты. Была проведена оценка реакционной способности степеней замещения карбоксиметилпектиновых кислот, полученных из исходных и гидролизованных пектинов. Пропецившие гидролиз образцы продемонстрировали высокую сходимость результатов и немалый выход продукта.

#### 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. Шишкова О. В., Жучков А. А. Кислотный гидролиз как способ активирования пектиновых веществ растительного сырья // Научные Записки ОрелГИЭТ. 2014. N 1. С. 400-404.
2. Ковалев В. В., Коленченко Е. А., Макарова К. Е. Исследование кислотного гидролиза высокоэтерифицированного и низкоэтерифицированного пектинов // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010. N 2. С. 62-66.
3. Kinetic of the hydrolysis of pectin galacturonic acid chains and quantification by ionic chromatography / H. Garna [et al.] // Food Chemistry. 2006. Vol. 96(3). P. 477-484. DOI:10.1016/j.foodchem.2005.03.002
4. Разработка метода стандартизации низкомолекулярных пектинов / Е. В. Хожаенко [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. N 2. С. 83-87.
5. Бетева Е. А., Кочеткова А. А., Гернет М. В. Пектин, его модификации и применение в пищевой промышленности // Пищевая пром-сть. 1992. N 7. С. 32-39.

#### SUMMARY

##### SYNTHESIS AND STUDY OF PECTIC ACID

**Magdiev S.H.**, 1<sup>st</sup> year graduate student

Academic adviser: **Taradeiko T.I.**, Ph.D., Senior Lecturer  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
179376, St. Petersburg, Prof. Popov St., 14, Russian Federation  
**E-mail:** sabir.magdiev@spcpu.ru

The methods of conducting hydrolysis for standardization of pectin polysaccharides were considered, pectic acids and their derivatives were obtained, combined hydrolysis method was proposed, an assessment of the reactivity of hydrolyzed samples was provided.

**Key words:** *pectin, enzymatic hydrolysis, alkaline hydrolysis, acid hydrolysis, combined hydrolysis, carboxymethylation.*

#### REFERENCES

1. Shishkova O. V., Zhuchkov A. A. Kislотноy gidroliz kak sposob aktivirovaniya pektinovyh veshhestv rastitel'nogo syr'ya // Nauchnye Zapiski OrelGIeT. 2014. N 1. P. 400-404. (In Russ).
2. Kovalev V. V., Kolenchenko E. A., Makarova K. E. Issledovanie kislотноgo gidroliza vysokojeterificirovannogo i nizkojeterificirovannogo pektinov // Pacific Medical Journal. 2010. N 2. P. 62-66. (In Russ)
3. Kinetic of the hydrolysis of pectin galacturonic acid chains and quantification by ionic chromatography / H. Garna [et al.] // Food Chemistry. 2006. Vol. 96(3). P. 477-484. DOI:10.1016/j.foodchem.2005.03.002
4. Razrabotka metoda standartizacii nizkomolekuljarnyh pektinov / E. V. Hozhaenko [et al.] // Pacific Medical Journal. 2014. N 2. P. 83-87. (In Russ)
5. Beteva E. A., Kochetkova A. A., Gernet M. V. Pektin, ego modifikatsiya i primeneniye v pishchevoy promyshlennosti // Pishchevaya prom-st'. 1992. N 7. P. 32-39. (In Russ)

**ЖИЗНЕННЫЙ ПУТЬ ЛЕОНИДА БОРИСОВИЧА ДАШКЕВИЧА**

Молчанова П.Г., студ. 2 курса, Малышева С.А., студ. 2 курса

Руководитель: Кириллова Е.Н., к.х.н., доцент (ORCID: 0000-0003-1275-0477)  
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, Российская Федерация  
**E-mail:** molchanova.polina@spcpcu.ru

В Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете трудились многие ученые, профессора, чья жизнь и судьба напрямую была связана с историей вуза. Их энтузиазму и стремлению обязана наша отечественная фармация. В статье на основе неопубликованных архивных документов описана биография, профессиональная, научная и общественная деятельность Леонида Борисовича Дашкевича – профессора, доктора химических наук, внесшего большой вклад в развитие отечественной химии, долгие годы работавшего заведующим кафедрой органической химии Ленинградского химико-фармацевтического института.

**Ключевые слова:** *Дашкевич Л.Б., ЛХФИ, кафедра органической химии, недоокись углерода.*

Леонид Борисович Дашкевич родился 19 января 1920 года в Киеве в семье служащего. В 1925 году его семья переехала в Ленинград. После окончания института в 1941 году военкомат направил его на обучение в Военную академию химической защиты им. К.Е. Ворошилова. 16 декабря 1943 г. после окончания полного курса инженерного факультета ему была присвоена квалификация военного инженера-химика. Награжден орденом Отечественной войны 2-ой степени, медалью «За победу над Германией», медалью «За боевые заслуги», «За трудовое отличие» знаком «За доблесть и отвагу в Отечественной войне», награжден знаком «Отличник здравоохранения» и другими.

Глава в жизни Л. Б. Дашкевича, связанная с ЛХФИ, началась ноябре 1945 года. Старший техник-лейтенант по предписанию ОК ЛенВО №3269 был направлен для прохождения дальнейшей службы на должность старшего преподавателя кафедры военно-медицинской подготовки ЛХФИ, где читал самостоятельный курс химии и индикации отравляющих веществ, а затем после демобилизации в 1947 году переведен на кафедру органической химии. В 1964 году Леонид Борисович стал и.о. заведующего кафедрой органической химии (19.10.64 г., приказ № 125-к) и руководил работой кафедры органической химии до сентября 1979 года. 15.11.1967 г. Леониду Борисовичу было присвоено ученое звание профессора по кафедре «Органическая химия». В течение пяти лет с 1967 года по 1972 год Леонид Борисович в должности проректора по учебной работе руководил учебным процессом института. После объединения кафедры биологической химии с кафедрой органической химии Дашкевич Л.Б., избранный по конкурсу, с 1976 года руководил работой кафедры органической химии с курсом биохимии. С 19.01.81 г. по приказу № 42-к Дашкевич Л.Б. переходит на работу в Отдел научно-исследовательской работы (ОНИР) на должность старшего научного сотрудника.

Наряду с успехами в преподавательской деятельности результаты научной работы Л.Б. Дашкевича чрезвычайно интересны. В декабре 1952 года он защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук. Кандидатская диссертация была посвящена исследованию в области оптической активности органических соединений, докторская – исследованию в области недоокиси углерода. Степень доктора химических наук присвоена ему 11.03.67 г. Основная научная работа Леонида Борисовича в дальнейшем проводилась в направлении исследования и синтеза биологически активных соединений, а именно с получением веществ, реакционной способностью и синтезом соединений с использованием недоокиси углерода, что позволяло с успехом проводить малонирование соединений с подвижным атомом водорода и получить биологически активные гетероциклические соединения ряда замещенных диоксопиримидинов, диоксотиазинов и диоксооксазинов, а также ациклических производных малоновой кислоты.

Полный список научных трудов составляет более 200 наименований, включая 22 авторских свидетельства СССР и 2 авторских свидетельства Народной Республики Болгарии. Он неоднократно выступал с научными докладами на институтских, республиканских, союзных и международных конференциях и симпозиумах.

Леонид Борисович постоянно повышал свой идейно-политический уровень. В течение 41-го года работы в институте он не только участвовал в подготовке специалистов, но и принимал активное участие в общественной и партийной работе, выполняя партийные и общественные поручения. В течении 5 лет, с 1946 по октябрь 1950 года, он был избран секретарем партийной организации института, с 1950 г. по 1953 г. был заместителем секретаря партийного бюро ЛХФИ, затем неоднократно избирался членом партбюро института. С 1981 года после перевода на должность старшего научного сотрудника ОНИР, стал партгрупоргом ОНИРа, а также председателем товарищеского суда и Совета ветеранов ЛХФИ. Имеет благодарности по институту и благодарность Министра ММП СССР.

Л.Б. Дашкевич не только совершенствовался сам, но и помогал совершенствоваться другим: под его руководством защищено более 22 кандидатских и 2 магистерские диссертации.

Леонид Борисович Дашкевич является выдающейся фигурой в науке. Этой статьей мы бы хотели показать, насколько значим его вклад и в деятельность нашего университета. ... ноября 1987 года Л.Б. Дашкевича не стало.

**Заключение.** Л.Б. Дашкевич является основоположником получения гетероциклических соединений на основе недоокиси углерода в России. Школой Л.Б. Дашкевича подготовлено свыше двадцати специалистов высшей квалификации в области синтетической органической химии.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 Химия  
31.21.00 Органическая химия  
31.21.27 Гетероциклические соединения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сравнительная реакционная способность недоокиси углерода / Л. Б. Дашкевич // Труды ЛХФИ. 1962. Вып. 16. С. 39-46.
2. Недокись углерода в органическом синтезе / Л. Б. Дашкевич, В. Е. Бейлин // Успехи химии. 1967. Т. 36. С. 947-964. doi.org/10.1070/rc1967v036n06abeh001642
3. Несимметричные серосодержащие замещенные диамиды малоновой кислоты. Строение и фармакологические свойства / Л. М. Манойлова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 1977. Т. 11. N 10. С. 85-89.

## SUMMARY

### LIFE JOURNEY OF LEONID BORISOVICH DASHKEVICH

Molchanova P.G.,<sup>2nd</sup> year student, Malysheva S.A., <sup>2nd</sup> year student

Supervisor: Kirillova E.N., Ph.D., associate professor (ORCID: 0000-0003-1275-0477)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** molchanova.polina@spcpu.ru

Many scientists, professors, whose life and fate were directly connected with the history of the university worked at St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. Our national pharmacy owes to their enthusiasm and aspiration. In the article on the basis of unpublished archival documents describes the biography, professional, scientific and social activities of Leonid Borisovich Dashkevich – professor, doctor of chemical sciences, who made a great contribution to the development of national chemistry, for many years worked as head of the Department of Organic Chemistry of the Leningrad Chemical-Pharmaceutical Institute.

**Key words:** *Dashkevich L.B., LCPI, Department of Organic Chemistry, carbon suboxide.*

## REFERENCES

1. Sravnitel'naya reakcionnaya sposobnost' nedokisi ugleroda / L. B. Dashkevich // Trudy LHF. 1962. Vol.16. P. 39-46. (In Russ)
2. Carbon Suboxide in Organic Synthesis / L. B. Dashkevich, V. G. Beilin // Russian Chemical Reviews. 1967. Vol. 36. P. 391-400. (In Russ) doi.org/10.1070/rc1967v036n06abeh001642
3. Asymmetrical Sulfur-Containing Substituted Diamides of Malonic Acid. Structure and Pharmacological Properties / L. M. Manoilova [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Journal. 1977. Vol. 11. N 10. P. 85-89. (In Russ)

УДК 547.458.1

## СИНТЕЗ СУЛЬФОЭТИЛХИТОЗАНА

Новикова В.П.<sup>1,2</sup>, маг. 2 года обучения

Руководители: Дубашинская Н.В.<sup>2</sup>, к. фарм. наук, с.н.с. (ORCID: 0000-0002-4399-9374),

Скорик Ю.А.<sup>2</sup> к.х.н., доцент (ORCID: 0000-0002-9731-6399)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)

190013, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 24-26/49 литера А, Российская Федерация

<sup>2</sup>Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук

199004, Санкт-Петербург, В. О. Большой пр., д. 31, Российская Федерация

**E-mail:** novikova.veronika.ya@gmail.com

Получение водорастворимых сульфосодержащих производных хитозана представляет интерес для разработки биополимерных систем доставки лекарственных средств. В данной работе изучена реакция низкомолекулярного хитозана с винилсульфонатом натрия в водной среде с целью получения сульфоэтилхитозана с различной степенью замещения.

**Ключевые слова:** *сульфоэтилхитозан, полисахариды, винилсульфонат натрия.*

Биополимер хитозан обладает уникальным сочетанием физико-химических и биологических свойств, благодаря чему широко используется для различных биомедицинских целей. Химическая модификация хитозана может как улучшить существующие свойства полимера, так и придать новые. Например, использование хитозана в биомедицинских целях ограничено его нерастворимостью при физиологическом значении pH. Для улучшения растворимости можно использовать химическую модификацию хитозана с помощью анионных групп, которая превращает катионный хитозан в полиамфолит [1, 2]. Среди амфифильных производных хитозана особое внимание привлекает хитозан, модифицированный

сульфогруппами, благодаря его структурному сходству с молекулами внеклеточного матрикса. Введение в хитозан гидрофильной сульфозетильной группы делает его перспективным для разработки систем доставки лекарственных веществ, а также позволяет применять его в качестве антикоагулянта, антибактериального, противовирусного средства, полимерного комплексообразователя [3-5].

Сульфозетилхитозан получали алкилированием водорастворимого низкомолекулярного хитозана (молекулярная масса 14 кДа, степень дезацетилирования 97 %) винилсульфонатом натрия в водном растворе (рис. 1). Условия реакции и соотношения реагентов представлены в таблице. Продукт выделяли из реакционной смеси диализом против дистиллированной воды в течение 3 суток, после чего сушили лиофильно.

Степень замещения сульфозетилхитозана (DS) рассчитывали из  $^1\text{H}$  ЯМР спектров (рис. 2) по следующей формуле:

$$DS = \frac{I - 6}{4},$$

где I – интегральная интенсивность сигналов протонов в области 3,5–4,5 мД,

6 – количество протонов хитозана в области 3,5–4,5 мД,

4 – количество протонов в сульфозетильном заместителе.

Рассчитанные степени замещения представлены в таблице.

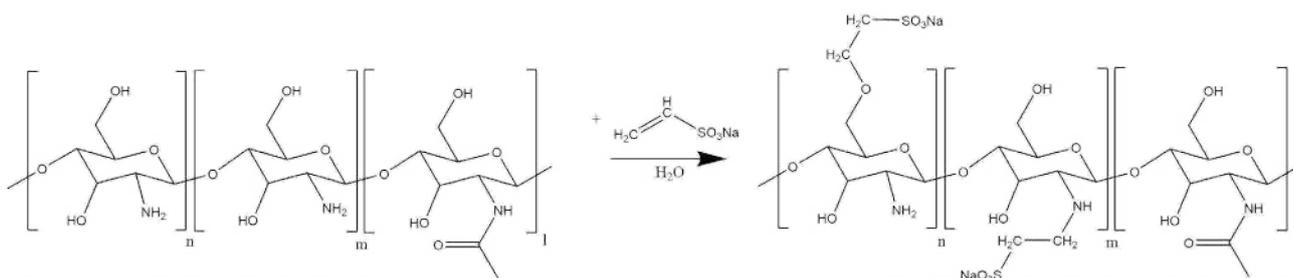


Рисунок 1. Схема получения сульфозетилхитозана реакцией хитозана с винилсульфонатом натрия

Таблица – Условия синтеза и степень замещения сульфозетилхитозанов.

Номер образца	Продолжительность реакции, ч	Мольное соотношение хитозан:винилсульфонат	Степень замещения (DS)
1	1	1:1	0,26
2	1	1:2	0,39
3	1	1:4	0,43
4	2	1:4	0,55
5	10	1:4	0,60

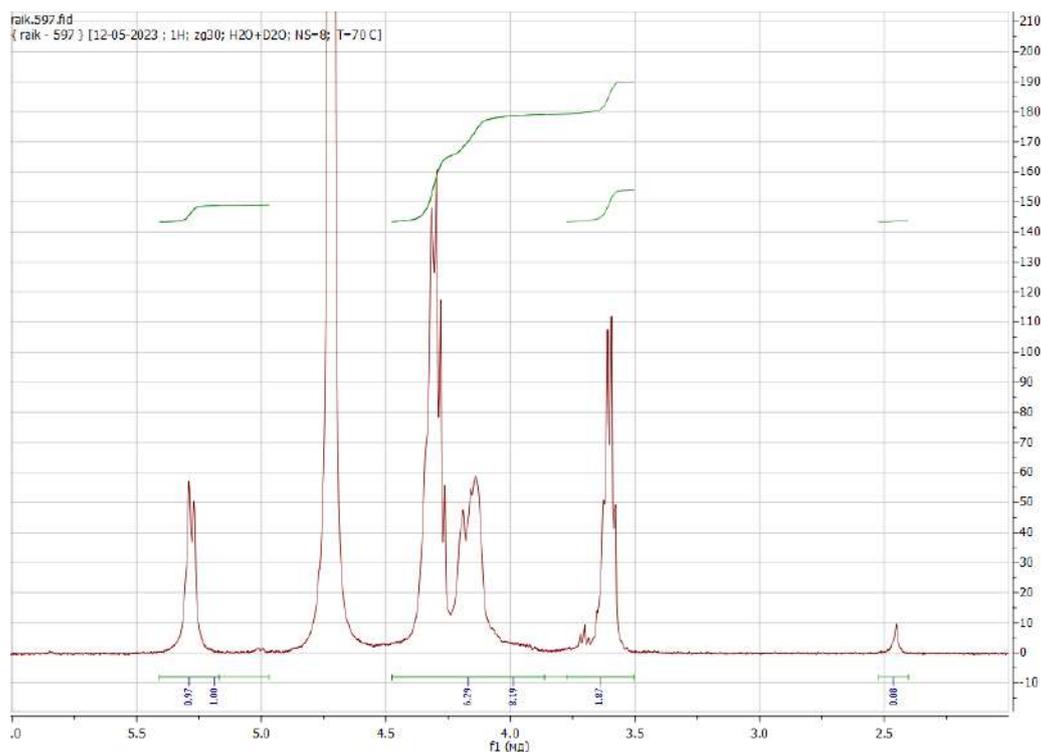


Рисунок 2. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сульфозетилхитозана (образец 4)

Таким образом, в данной работе разработана простая и удобная в использовании методика получения низкомолекулярного сульфэтилированного хитозана с контролируемой степенью замещения. Синтез осуществляется в мягких условиях, без использования токсичных растворителей, не приводит к деструкции макромолекул хитозана и не изменяет степень его ацетилирования.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда и Санкт-Петербургского научного фонда (проект №23-23-10005).

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.25.19 Синтез высокомолекулярных соединений. Физико-химические основы синтеза высокомолекулярных соединений

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

#### ЛИТЕРАТУРА

1. O,N-(2-sulfoethyl)chitosan: Synthesis and properties of solutions and films / V. A. Petrova [et al.] // Carbohydrate polymers. 2017. Vol. 157. P. 866–874. doi: 10.1016/j.carbpol.2016.10.058.
2. Chemical properties of N-2-sulfoethyl chitosan with average degree of substitution / V. A. Petrova [et al.] // Polymer Science Series. 2014. Vol. 56. P. 490–495. doi: 10.1134/S1560090414040083.
3. Sulfated chitin and chitosan as novel biomaterials / R. Jayakumar [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. 2007. Vol. 40(3). P. 175–81. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2006.06.021.
4. Regioselective syntheses of sulfated polysaccharides: Specific anti-HIV-1 activity of novel chitin sulfates / S.-I. Nishimura [et al.] // Carbohydrate Research. 1998. Vol. 306. P. 427–433. doi: 10.1016/s0008-6215(97)10081-7.
5. Comparative study of reactivity of cellulose, chitosan, and chitin–glucan complex in sulfoethylation / L. A. Nud'ga [et al.] // Russian Journal of Applied Chemistry. 2001. Vol. 74. P. 145–148. doi: 10.1023/A:1012776807384.

#### SUMMARY

#### SYNTHESIS OF SULFOETHYLATED CHITOSAN

Novikova V.P.<sup>1,2</sup>, 2<sup>nd</sup> year master student

Supervisors: Dubashynskaya N.V.,<sup>2</sup> Ph.D, Senior Researcher (ORCID: 0000-0002-4399-9374),

Skorik Y.A.,<sup>2</sup> Ph.D, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-9731-6399)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University)

190013, St. Petersburg, Moskovsky pr., 26, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Macromolecular Compounds Russian Academy of Sciences

199004, St. Petersburg, V. O. Bolshoy ave., 31, Russian Federation

**E-mail:** novikova.veronika.ya@gmail.com

The preparation of water-soluble sulfoethyl chitosan derivatives is of interest for the development of biopolymeric drug delivery systems. In this work, we studied the reaction of low molecular weight chitosan with sodium vinyl sulfonate in aqueous medium to obtain sulfoethyl chitosan with different degrees of substitution.

**Key words:** *sulfoethyl chitosan, polysaccharides, sodium vinyl sulfonate.*

#### REFERENCES

1. O,N-(2-sulfoethyl)chitosan: Synthesis and properties of solutions and films / V. A. Petrova [et al.] // Carbohydrate polymers. 2017. Vol. 157. P. 866–874. doi: 10.1016/j.carbpol.2016.10.058.
2. Chemical properties of N-2-sulfoethyl chitosan with average degree of substitution / V. A. Petrova [et al.] // Polymer Science Series. 2014. Vol. 56. P. 490–495. doi: 10.1134/S1560090414040083.
3. Sulfated chitin and chitosan as novel biomaterials / R. Jayakumar [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. 2007. Vol. 40(3). P. 175–81. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2006.06.021.
4. Regioselective syntheses of sulfated polysaccharides: Specific anti-HIV-1 activity of novel chitin sulfates / S.-I. Nishimura [et al.] // Carbohydrate Research. 1998. Vol. 306. P. 427–433. doi: 10.1016/s0008-6215(97)10081-7.
5. Comparative study of reactivity of cellulose, chitosan, and chitin–glucan complex in sulfoethylation / L. A. Nud'ga [et al.] // Russian Journal of Applied Chemistry. 2001. Vol. 74. P. 145–148. doi: 10.1023/A:1012776807384.

## СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

## 2,2'-БЕНЗОЛ-1,4-ДИИЛБИС(4-ГИДРОКСИ-5-ФЕНИЛ-6Н-1,3-ОКСАЗИН-6-ОНА)

Новикова М.П., студ. 4 курса, Носова Н.А., маг. 1 года обучения

Руководитель: Колесник Д.А., канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-5527-6595)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: marina.novikova@spcru.ru

В ходе проведенных исследований синтезирован новый 2,2'-бензол-1,4-диилбис(4-гидрокси-5-фенил-6Н-1,3-оксазин-6-он) и изучены его реакции с некоторыми нуклеофильными реагентами. С применением компьютерной программы Pass-online получен прогноз биологической активности синтезированных соединений.

**Ключевые слова:** 1,3-оксазин-6-он; рециклизация; фенилгидразин; 2,2'-бензол-1,4-диилбис(4-гидрокси-5-фенил-6Н-1,3-оксазин-6-он).

Производные 1,3-оксазина могут быть использованы при разработке новых лекарственных средств, так как обладают широким спектром биологической активности: антиоксидантной, противоопухолевой, антимикробной, антибактериальной [1-3]. Ранее на кафедре органической химии СПХФУ была разработана методика синтеза биспроизводных 1,3-оксазина [4], а также изучены реакции монопроизводных с нуклеофильными реагентами [5]. Дальнейшее исследование данного класса соединений является актуальной задачей органической химии.

**Цель работы** – получение нового 2,2'-бензол-1,4-диилбис(4-гидрокси-5-фенил-6Н-1,3-оксазин-6-она) и его взаимодействия с фенилгидразином и метанолом.

**Материалы и методы.** Синтез целевого продукта был проведён на кафедре органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета.

Подтверждение структуры полученных соединений проведено с помощью методов спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ . Тонкослойную хроматографию для доказательства индивидуальности соединений и полноты прохождения реакции выполняли на пластинках Silufol-UV-254, элюент – этилацетат, проявление в УФ свете.

**Результаты и обсуждение.** Синтез 2,2'-бензол-1,4-диилбис(4-гидрокси-5-фенил-6Н-1,3-оксазин-6-она) **3** осуществляли путём взаимодействия хлорангирида фенилмалоновой кислоты **1** и диамида терефталевой кислоты **2** при кипячении в среде бензола в течение 50 часов (схема 1).

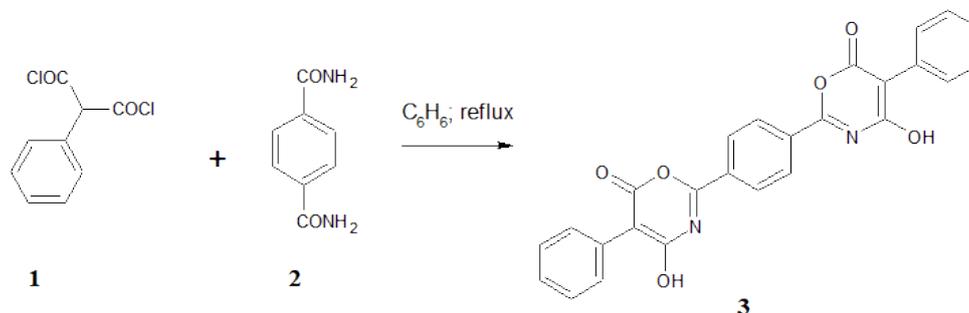


Схема 1. Синтез 2,2'-бензол-1,4-диилбис(4-гидрокси-5-фенил-6Н-1,3-оксазин-6-она)

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д. присутствуют сигналы протонов  $\text{C}^{\text{Ph}}$  7.30 t (2H,  $^3\text{J} = 7.4$  Hz), 7.40 t (4H,  $^3\text{J} = 7.6$  Hz), 7.57 d (4H,  $^3\text{J} = 7.3$  Hz), сигнал ароматических протонов  $\text{C}^{\text{Ar}}$  8.38 s (4H), а также сигнал протона OH группы 13.05 s (2H).

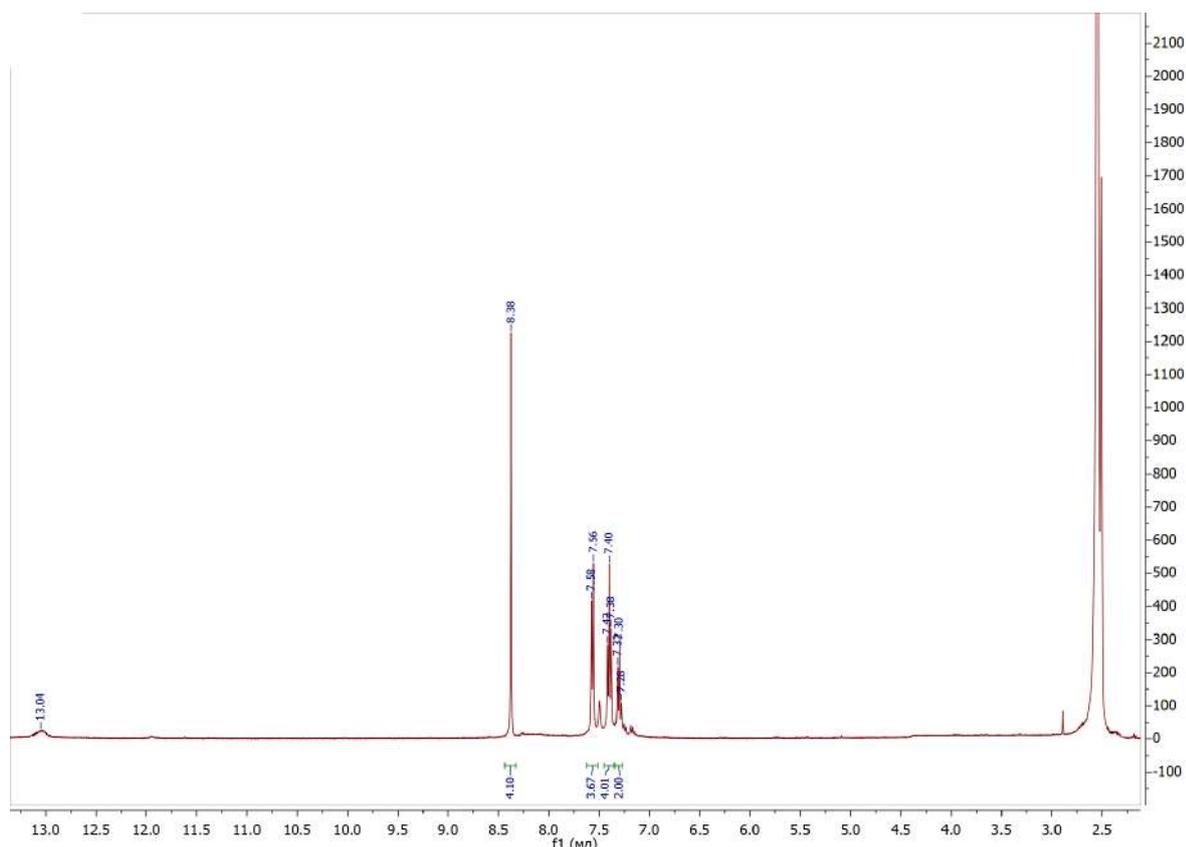


Рисунок. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц) соединения 3

Реакцию с фенилгидразином проводили в среде метанола при кипячении в течении 24 часов. Данное взаимодействие происходит с разрывом связи  $\text{C}^2\text{-O}$  оксазинового цикла и приводит к образованию соответствующего производного бис 1,2,4-триазола (схема 2). Взаимодействие 2,2'-бензол-1,4-диилбис(4-гидрокси-5-фенил-6Н)-1,3-оксазин-6-она с метанолом проводилось при температуре кипения последнего в течение 24 часов (схема 2) и приводило к получению диметил 3,3'-(терeftалоилбис(азандирил))бис(3-оксо-2-фенилпропаноату).

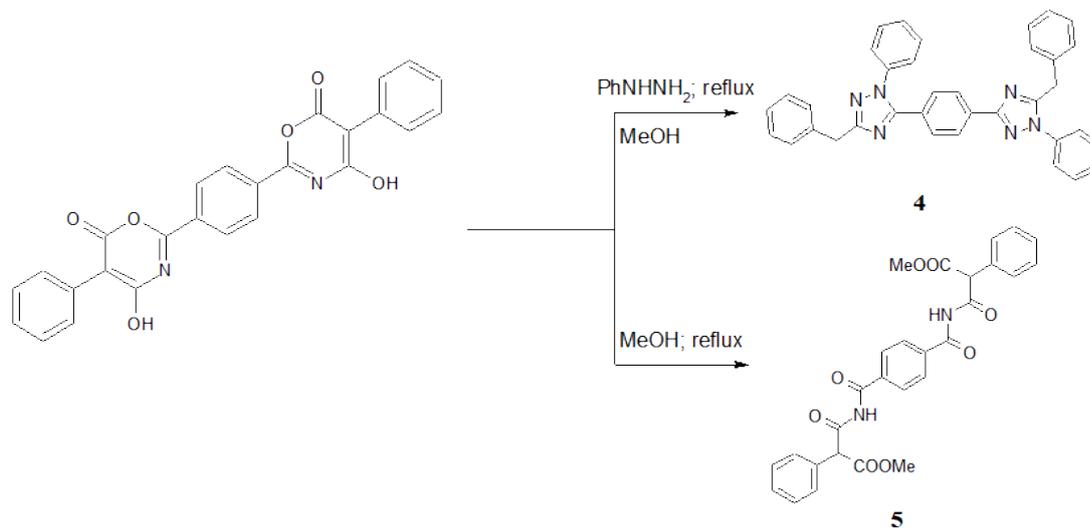


Схема 2. Взаимодействие 2,2'-бензол-1,4-диилбис(4-гидрокси-5-фенил-6Н)-1,3-оксазин-6-она с фенилгидразином и метанолом

Строение соединений 3-5 доказано с помощью метода спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ .

**Таблица – Данные компьютерного скрининга биологической активности**

Соединение	Биологическая активность	Вероятность Ра
3	Ингибитор аспульвинондиметилаллантрансферазы	0,915
4	Ингибитор 5-О-(4-кумароил)-D-хинат-3'-монооксигеназы	0,727
5	Лечение фобических расстройств	0,902

**Заключение.**

1. Синтезирован новый 2,2'-бензол-1,4-диилбис(4-гидрокси-5-фенил-6Н-1,3-оксазин-6-он).
2. Проведены реакции полученного соединения с фенилгидразином и метанолом.
3. Доказано строение и индивидуальность полученных соединений с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и ТСХ.
4. Был проведён скрининг биологической активности полученных соединений с помощью программы Pass-online.

**ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ**

31.00.00 Химия

31.21.00 Органическая химия

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Synthesis, carbonic anhydrase inhibitory activity and antioxidant activity of some 1,3-oxazine derivatives / R. Qamar [et al.] // Drug Development Research. 2018. Vol. 79(7). P. 352-361. DOI: 10.1002/ddr.21464
2. Medicinal chemistry of oxazines as promising agents in drug discovery / D. S. Zinad [et al.] // Chemical Biology & Drug Design. 2020. Vol. 95(1). P. 16-47. DOI: 10.1111/cbdd.13633
3. Synthesis and antimicrobial activity of 4-hydroxy-2-[5-nitrofuranyl]-6H-1,3-oxazine-6-ones / N. M. Chernov [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2017. Vol. 51(8). P. 644-647. DOI: 10.1007/s11094-017-1668-2
4. Взаимодействие диамидов фталевых кислот с малонилдихлоридами – новый путь синтеза бис(4-гидрокси-6н-1,3-оксазин-6-онов) / Р. О. Ищенко [и др.] // Бултеровские сообщения. 2012. Т. 29. С. 63-65.
5. Reactions of 4-hydroxy-5-methyl(phenyl)-2-styryl-6H-1,3-oxazine-6-ones with nucleophiles / A. V. Komarov [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. 2003. Vol. 73. P. 1936-1941.

**SUMMARY**

**SYNTHESIS AND CHEMICAL PROPERTIES  
OF 2,2'-BENZENE-1,4-DIYLBIS(4-HYDROXY-5-PHENYL-6H-1,3-OXAZINE-6-ONE)**

**Novikova M.P.**, 4<sup>th</sup> year student, **Nosova N.A.**, 1<sup>st</sup> year undergraduate student  
Supervisor: **Kolesnik D.A.**, Ph.D., associate professor (ORCID: 0000-0002-5527-6595)  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation  
**E-mail:** marina.novikova@spcpu.ru

During the research, a new 2,2'-benzene-1,4-diylbis(4-hydroxy-5-phenyl-6H-1,3-oxazine-6-one) was synthesized, and its reactions with some nucleophilic agents were studied. Using the Pass-online computer program, a forecast of the biological activity of synthesized compounds was obtained.

**Key words:** 1,3-oxazine-6-one; recycling; phenylhydrazine; 2,2'-benzene-1,4-diyl bis(4-hydroxy-5-phenyl-6H-1,3-oxazine-6-one).

**REFERENCES**

1. Synthesis, carbonic anhydrase inhibitory activity and antioxidant activity of some 1,3-oxazine derivatives / R. Qamar [et al.] // Drug Development Research. 2018. Vol. 79(7). P. 352-361. DOI: 10.1002/ddr.21464
2. Medicinal chemistry of oxazines as promising agents in drug discovery / D. S. Zinad [et al.] // Chemical Biology & Drug Design. 2020. Vol. 95(1). P. 16-47. DOI: 10.1111/cbdd.13633
3. Synthesis and antimicrobial activity of 4-hydroxy-2-[5-nitrofuranyl]-6H-1,3-oxazine-6-ones / N. M. Chernov [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2017. Vol. 51(8). P. 644-647. DOI: 10.1007/s11094-017-1668-2
4. Vzaimodejstvie diamidov ftalevyh kislot s malonildihloridami – novyj put' sinteza bis(4-gidroksi-6n-1,3-oksazin-6-onov) / R. O. Ishchenko [et al.] // Butlerovskie soobshcheniya. 2012. Vol. 29. P. 63-65. (In Russ)
5. Reactions of 4-hydroxy-5-methyl(phenyl)-2-styryl-6H-1,3-oxazine-6-ones with nucleophiles / A. V. Komarov [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. 2003. Vol. 73. P. 1936-1941.

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ *in silico* ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ  
ПРОИЗВОДНОГО ДИПИРРОЛО[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]БЕНЗОДИАЗЕПИНА**

**Подчуфарова В.А.**, студ. 4 курса, **Зиновьева А.А.**, асп. 4 года обучения (ORCID: 0000-0002-3386-2630)

Руководитель: **Левицкая О.В.**, к.х.н., доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии  
(ORCID: 0000-0002-7982-535X), **Борисова Т.Н.**, к.х.н., доцент кафедры органической химии  
(ORCID: 0000-0003-4532-3762)

Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

**E-mail:** valeria.podchufarova@yandex.ru

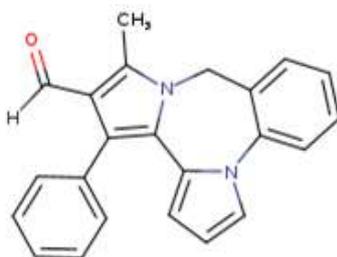
В настоящей работе проведено прогнозирование физико-химических свойств производного дипирролобензодиазепина, синтезированного *de novo*, а также изучена возможность исследуемого соединения выступать в роли ингибитора бромодоменосодержащего белка Bdf1 *Candida albicans*, что может обуславливать противогрибковую активность.

**Ключевые слова:** молекулярный докинг, противогрибковая активность, *Candida albicans*.

Лечение грибковых инфекций является актуальной проблемой современной медицины. *Candida albicans* – один из наиболее частых возбудителей оппортунистических инфекций, представляющий серьезную угрозу при приеме антибиотиков широкого спектра действия, инфекции Covid-19, а также у иммунокомпрометированных пациентов. Инфекции, вызванные *C. albicans* можно разделить на две группы: неинвазивные и инвазивные (системные) [1]. Наибольшую опасность представляет развитие системного кандидоза: ежегодный уровень заболеваемости составляет от 2 до 14 случаев на 100 000 человек, уровень смертности – от 40 до 55 % [2]. В настоящее время существует несколько основных групп лекарственных препаратов для лечения кандидозов: азолы, полиены и эхинокандины. Ограничением в применении данных групп препаратов является формирование резистентности (флуконазол), токсичность (амфотерицин В), а также высокая стоимость (эхинокандины) [3]. Развитие устойчивости характерно при использовании антимикотиков с целью профилактики в послеоперационном периоде или с целью лечения рецидивирующих инфекций [2, 4]. Таким образом, разработка новых групп противогрибковых препаратов является актуальной задачей современной фармации.

Применение подходов *in silico* позволяет существенно сократить время и финансовые затраты на разработку лекарственных средств [5]. Одной из возможных лекарственных мишеней, обуславливающих подавление роста *C. albicans*, является бромодоменосодержащий белок Bdf1. Бромодомен является белковым модулем, принимающим участие в экспрессии генов. Bdf1 содержит два бромодомена BD1 и BD2, нарушение работы которых приводит к ингибированию метаболических процессов клеток гриба [6]. В настоящей работе для производных дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепина (ДБПА), синтезированных ранее [7], проведено *in silico* прогнозирование физико-химических характеристик, а также потенциальной ингибирующей активности относительно Bdf1.

Целью настоящей работы является прогнозирование физико-химических и фармакокинетических свойств производных ДБПА, а также возможности данного соединения выступать в качестве ингибитора бромодоменосодержащего белка Bdf1 *C. albicans*.



**Рисунок 1. Структурная формула метил-13-фенил-9H-дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4] бензодиазепин-12-карбальдегида**

В ходе выполнения работы были поставлены следующие задачи: выбор наиболее перспективного производного ДБПА на основании прогноза физико-химических и фармакокинетических свойств, анализ биомишеней для организма *C. albicans*, подготовка белка и лиганда, валидация методики (нативный докинг), проведение докинга исследуемого лиганда, а также анализ аминокислотных остатков, обеспечивающих связывание лигандов в активном центре белка-мишени.

Материалы и методы. Прогноз физико-химических и фармакокинетических свойств осуществлялся с помощью ресурса <http://www.click2drug.org/> (Swiss Institute of Bioinformatics). Трехмерные закристаллизованные структуры лигандов с рецепторами загружены из базы данных Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>). Программное обеспечение Лаборатории вычислительных систем и прикладных технологий программирования НИВЦ МГУ использовано для оптимизации и подготовки структур белка и лиганда (APLITE, SOLGRID), а также докинга (SOL) [8]. Визуализация результатов докинга и описание активного центра белка проводилась с помощью модуля Flare программы CRESSET (Litlington, Cambridgeshire, UK; <http://www.cresset-group.com/>).

Результаты и обсуждение. Результаты QSAR (quantitative structure–activity relationship) -прогнозирования физико-химических характеристик для производного ДБПД – 11-Метил-13-фенил-9*H*-дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*d*][1,4] бензодиазепин-12-карбальдегида (соединение 1a) представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Физико-химические характеристики 11-Метил-13-фенил-9*H*-дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4] бензодиазепин-12-карбальдегида** (MW – молекулярная масса, LogP – липофильность, логарифм распределения в системе октанол-вода, LogKp – коэффициент проницаемости, TPSA (topological polar surface area) – топологическая полярная площадь поверхности)

MW, г/моль	LogP	LogKp, см/с	Растворимость в воде (по ГФ РФ15)	TPSA, Å <sup>2</sup>	Число Csp <sup>3</sup> атомов	Число торсионных связей
338.40	3.91	-5.58	практически нерастворим	26.93	0.09	2

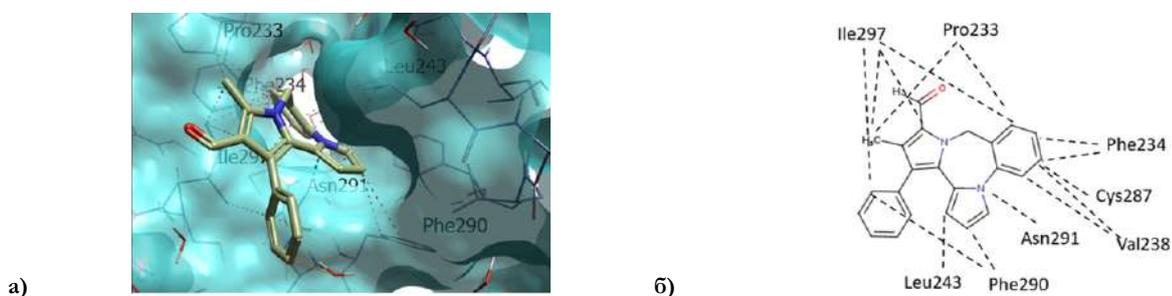
Спрогнозированные показатели указывают на возможность наружного и местного применения исследуемого соединения вследствие высокой липофильности и значения коэффициента проницаемости (LogKp), определяющего возможность транспорта соединений через эпидермис млекопитающих [9]. Соответствие эмпирическим правилам Липински и Вебера, а также фильтру А.К.Ghose позволяет предположить для соединения 1a высокую «лекарственноподобность».

Экспериментально доказанная противогрибковая активность на уровне МИК (минимальная ингибирующая концентрация) = 8 мкг/мл для соединения 1a [7] позволила провести в PDB поиск возможных биомишеней для организма *C. albicans*. Для проведения молекулярного докинга была выбрана структура бромодоменсодержащего белка Bdf1 (PDB ID: 5N17), в связи с участием в регуляции транскрипции и ремодуляции хроматина *C. albicans*. Организм человека также содержит белки семейства BET, строение которых несколько отличается от Bdf1. В связи с чем возможна разработка селективных ингибиторов Bdf1. Структура 5N17 имеет высокое разрешение – 1.60 Å, а сокристаллизованный нативный ингибитор (Kd=4800nM) обладает структурным сходством с исследуемым лигандом.

Подготовка Bdf1, вырезанного из 5N17, включала следующие этапы: удаление нативного ингибитора, протонирование белка при pH 7,4 с помощью программы APLITE, оптимизация с использованием силового поля MMFF94; определение координат и построение сетки потенциалов активного центра (22Åx22Åx22Å) проведено в программе SOLGRID.

Валидация выбранного экспериментального протокола проводилась на основании результатов нативного докинга в программе SOL для которого скоринг-функция составила -4.3 ккал/моль, кластеризация 100 %.

Молекулярный докинг исследуемого соединения 1a проводился в программе SOL, использующей генетический алгоритм глобальной оптимизации. Позиционирование молекулы проводилось в заранее рассчитанной сетке потенциалов активного центра белка Bdf1 с учетом эффекта десольватации при связывании лиганда. Лучшее положение предполагаемого ингибитора соответствовало наименьшему значению целевой энергетической скоринг-функции -4.5 ккал/моль, а кластеризация составила 98 %, что свидетельствует об успешности докинга (рис. 2).



**Рисунок 2. Позиционирование (а) и аминокислоты, обеспечивающие взаимодействия (б) 11-Метил-13-фенил-9*H*-дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4] бензодиазепин-12-карбальдегида в активном центре бромодоменсодержащего белка Bdf1 *C. albicans***

Для подтверждения успешности позиционирования исследуемого производного ДБПД в активном центре целевого белка установлены взаимодействия с соответствующими аминокислотами на расстоянии 6Å от центра молекул (рис. 2, б). Совпадения аминокислотных остатков, обеспечивающих взаимодействия лиганда закристаллизованной структуры и прогнозируемого положения исследуемой молекулы (табл. 2) позволяют утверждать, что экспериментально установленная фунгицидная активность производного 11-Метил-13-фенил-9*H*-дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*d*][1,4] бензодиазепин-12-карбальдегида связана с ингибирующим взаимодействием с бромодоменсодержащим белком Bdf1 *C. albicans*.

**Таблица 2 – Взаимодействия нативного лиганда и 11-Метил-13-фенил-9*H*-дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4] бензодиазепин-12-карбальдегида с аминокислотными остатками активного центра бромодоменсодержащего белка Bdf1 *C. albicans***

Нативный лиганд		11-Метил-13-фенил-9 <i>H</i> -дипирроло[1,2- <i>a</i> :2',1'- <i>c</i> ][1,4] бензодиазепин-12-карбальдегид	
Структура в составе молекулы	Аминокислоты белка	Структура в составе молекулы	Аминокислоты белка
Дибензотиазепиновая система	Phe290 (гидрофобные взаимодействия) Pro233 (гидрофобные взаимодействия)	Метильная группа	Pe297 (гидрофобные взаимодействия) Pro233 (Steric clash)
Карбонильная группа тиазепинона	Asn291 (водородная связь) Молекула воды (НОН505) (водородная связь)	Дипирролобензодиазепиновый скаффолд	Asn291 (водородная связь) Phe290(гидрофобные взаимодействия) Leu243* (гидрофобные взаимодействия) Pe 297 (гидрофобные взаимодействия)
Атом серы (дибензотиазепиновое кольцо)	Pe297 (гидрофобные взаимодействия)	Бензольное кольцо дипирролобензодиазепинового скаффолда	Phe234 (Steric clash) Cys287 (гидрофобные взаимодействия) Val238 (гидрофобные взаимодействия) Pro233 (гидрофобные взаимодействия) Pe297 (гидрофобные взаимодействия) Молекула воды (НОН505) (Steric clash)
		Фенильная группа	Pe297 (гидрофобные взаимодействия) Asn291 (Steric clash) Молекула воды (НОН 520) (Steric clash)

Дальнейшая оптимизация молекулы 11-Метил-13-фенил-9*H*-дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4] бензодиазепин-12-карбальдегида позволит получить структуру, обладающую большей фармакологической активностью и улучшенными фармакокинетическими характеристиками.

**Заключение.** В настоящей работе проведен анализ возможных биомишеней организма *C. albicans*. Прогнозирование *in silico* физико-химических и фармакокинетических свойств производных дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепина, а также ранее установленная противогрибковая активность позволили выделить целевое соединение – 11-Метил-13-фенил-9*H*-дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4] бензодиазепин-12-карбальдегид. Проведение успешного молекулярного докинга, а также совпадение аминокислотных остатков активного центра биомишени, в частности Phe290, Pro233, Asn291, Pe297, нативного лиганда и исследуемой молекулы свидетельствуют о взаимосвязи экспериментально установленной противогрибковой активности с ингибированием бромодоменсодержащего белком Bdf1.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

34.15.63 Молекулярная фармакология и токсикология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lopes J. P., Lionak M. S. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans* // *Virulence*. 2022. Vol. 13(1). P. 89–121. DOI: 10.1080/21505594.2021.2019950
2. Invasive candidiasis: current clinical challenges and unmet needs in adult populations / A. Soriano [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Vol. 78(7). P. 1569–1585. DOI: 10.1093/jac/dkad139
3. Network Analysis Guided Designing of Multi-Targeted Anti-Fungal Agents: Synthesis and Biological Evaluation / M. Singh [et al.] // *Journal of Molecular Structure*. 2023. N 134128. DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.134128
4. Abdimajid A. M., Xin-liang L., Faycal A. M. Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates// *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 2019 N. 3585136. DOI: 10.1155/2019/3585136
5. The Light and Dark Sides of Virtual Screening: What Is There to Know? / A. Gimeno [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20(6). N 1375. DOI: 10.3390/ijms20061375
6. Selective BET bromodomain inhibition as an antifungal therapeutic strategy / F. Miettton [et al.] // *Nature Communications*. 2017. Vol. 8. N 15482 DOI: 10.1038/ncomms15482
7. Synthesis Of Dipyrrolbenzo[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]diazepine Scaffold Via Three-Component Reaction/ A. Zinoveva [et al.] // *Asian Journal of Organic Chemistry* 2024. N. e202400010. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajoc.202400010>
8. Supercomputing, Docking and Quantum Mechanics in Quest for Inhibitors of Papain-like Protease of SARS-CoV-2 A / V. Sulimov [et al.] // *Lobachevskii Journal of Mathematics*. 2021. Vol. 42(7). P. 1571–1579. DOI: 10.1134/S1995080221070222
9. Potts R. O., Guy R. H. Predicting skin permeability // *Pharmaceutical Research*. 1992. Vol 9. P. 663-9 DOI: 10.1023/a:1015810312465

## SUMMARY

### IN SILICO MODELING OF ANTIFUNGAL ACTIVITY OF DIPYRROLO[1,2-*A*:2',1'-*C*][1,4]BENZODIAZEPINE DERIVATIVE

Podchufarova V.A., 4<sup>th</sup> year student, Zinovieva A.D., 4<sup>th</sup> year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-3386-2630)

Supervisor: Levitskaya O.V., PhD, senior researcher (ORCID: 0000-0002-7982-535X),

Borisova T.N. senior researcher (ORCID: 0000-0003-4532-3762)

Peoples Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University)

6 Miklukho-Maklaya St., 117198, Moscow, Russian Federation

E-mail: valeria.podchufarova@yandex.ru

This work presents the results of physicochemical properties prediction of dipyrrolobenzodiazepine derivative that was synthesized *de novo*. The ability of the investigated compound to inhibit *Candida albicans* bromodomain-containing protein Bdf1, was also studied. Inhibition of *Bdf1* is suggested to contribute to antifungal activity.

**Key words:** *molecular docking, antifungal activity, Candida albicans.*

## REFERENCES

1. Lopes J. P., Lionak M. S. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans* // *Virulence*. 2022. Vol. 13(1). P. 89–121. DOI: 10.1080/21505594.2021.2019950
2. Invasive candidiasis: current clinical challenges and unmet needs in adult populations / A. Soriano [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Vol. 78(7). P. 1569–1585. DOI: 10.1093/jac/dkad139
3. Network Analysis Guided Designing of Multi-Targeted Anti-Fungal Agents: Synthesis and Biological Evaluation / M. Singh [et al.] // *Journal of Molecular Structure*. 2023. N. 134128. DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.134128
4. Abdimajid A. M., Xin-liang L., Faycal A. M. Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates// *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 2019 N. 3585136. DOI: 10.1155/2019/3585136
5. The Light and Dark Sides of Virtual Screening: What Is There to Know? / A. Gimeno [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20(6). N 1375. DOI: 10.3390/ijms20061375
6. Selective BET bromodomain inhibition as an antifungal therapeutic strategy / F. Mietton [et al.] // *Nature Communications*. 2017. Vol. 8. N 15482 DOI: 10.1038/ncomms15482
7. Synthesis Of Dipyrrolobenzo[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]diazepine Scaffold Via Three-Component Reaction/ A. Zinoveva [et al.] // *Asian Journal of Organic Chemistry* 2024. N. e202400010. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajoc.202400010>
8. Supercomputing, Docking and Quantum Mechanics in Quest for Inhibitors of Papain-like Protease of SARS-CoV-2 A / V. Sulimov [et al.] // *Lobachevskii Journal of Mathematics*. 2021. Vol. 42(7) P. 1571–1579. DOI: 10.1134/S1995080221070222
9. Potts R. O., Guy R. H. Predicting skin permeability // *Pharmaceutical Research*. 1992. Vol 9. P. 663-9 DOI: 10.1023/a:1015810312465

УДК 54:547.8

### ТАНДЕМНЫЙ СИНТЕЗ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*A*]ПИРИДИНОВ ИЗ ХРОМОНСОДЕРЖАЩИХ АКРИЛОНИТРИЛОВ И ЦИАНАКРИЛАТОВ

Пыпа Ю.В., маг. 2 года обучения, Кустин Р.П., асп. 4 года обучения

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

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

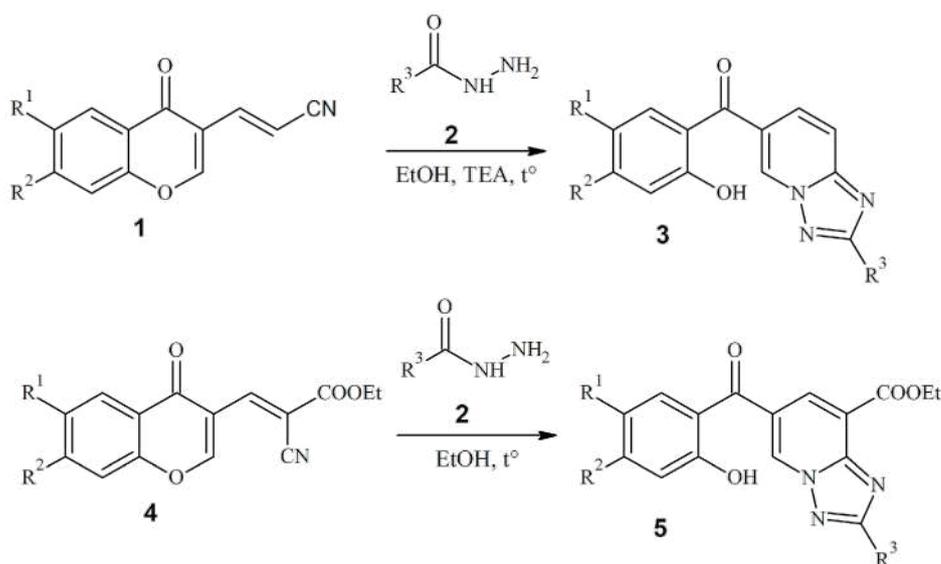
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: yuliya.pyra@spcru.ru

Рассмотрена реакция производных хромонакрилонитрилов с рядом дигидразидов двухосновных карбоновых кислот. Выявлено, что взаимодействие дигидразидов с хромонсодержащими цианакрилатами приводит к соответствующим симметричным триазолопиридинам, а при проведении аналогичных опытов с хромонилакрилонитрилами необходимые продукты реакции удается выделить только с ограниченным кругом субстратов.

**Ключевые слова:** 3-винилхромон, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин, дигидразид, реакция ANRORC.

В ранее опубликованных статьях 3-винилхромоны были описаны в качестве удобных и многогранных субстратов, которые возможно использовать как строительные блоки для синтеза широкого спектра разнообразных гетероциклических структур [1, 2]. За счет строения хромонов с винильным фрагментом, имеющим в своей структуре сразу 5 электрофильных центров, стало возможным получение нескольких классов гетероциклических соединений. Последующие исследования показали, что использование гидразидов позволяет получить ряд триазолопиридинов **3**, **5**, при этом возможно вводить в реакцию как хромоны различного строения, так и гидразиды с большой вариативностью остатка одноосновной карбоновой кислоты (рис. 1). [3] Целью настоящего исследования является изучение применимости данного синтеза в реакции с дигидразидами двухосновных карбоновых кислот.



$R^1, R^2 = \text{Cl, H(a)}; \text{F, H(b)}; \text{Br, H(b)}; \text{H, H(c)}; \text{CH}_3, \text{H(d)}; \text{OCH}_3, \text{H(e)}; \text{CH}_3, \text{CH}_3(\text{f}); \text{H, CH}_3(\text{g})$

$R^3 = \text{CH}_3(\text{a}), \text{adamantane}(\text{b}), \text{C}_5\text{H}_{11}(\text{c}), \text{iBu}(\text{d}), \text{piv}(\text{e}), \text{p-MePh}(\text{f}), \text{p-MeOPh}(\text{g}), \text{p-ClPh}(\text{h}), \text{o-MePh}(\text{i}), \text{o-ClPh}(\text{j}), \text{o-MeOPh}(\text{k}), \text{Ph}(\text{l}), \text{m-MePh}(\text{m}), \text{m-ClPh}(\text{n}), \text{p-NO}_2\text{Ph}(\text{o}), \text{p-NH}_2\text{Ph}(\text{p}), \text{o,m-diMePh}(\text{r}), \text{o,p-diClPh}(\text{q}), \text{4-pyridyl}(\text{s}), \text{3-pyridyl}(\text{s}), \text{2-furyl}(\text{t}), \text{2-thienyl}(\text{u})$

Рисунок 1. Схема взаимодействия винилхромонов 1, 4 с гидразидами 2

В качестве субстратов были выбраны винилхромоны **1d**, **5d** и ряд дигидразидов **6a-d**. В случае соединения **5d** реакция велась при кипячении в спирте, дигидразид вводился в реакцию в 0,5 эквивалентном соотношении, время реакции 1,5-3 часа. 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.

При реакции с хромонилациетонитрилом **1d** дополнительно в качестве катализатора добавлялся триэтиламин (0,2 эквивалента), время реакции варьировалось от 3 до 5 часов. Контроль конца реакции и выделение аналогично (рис. 2).

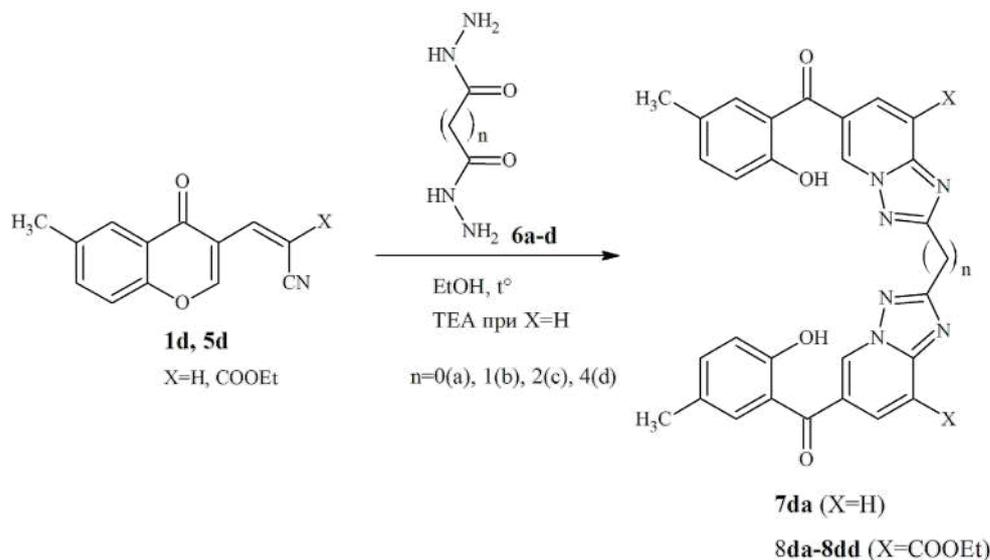


Рисунок 2. Схема взаимодействия винилхромонов 1d и 5d с дигидразидами 6a-d

При анализе полученных сухих веществ было выявлено, что в случае субстрата **5d** удается получить ряд веществ **8da-8dd** с выходами 41–62 %. В случае использования вещества **1d** в чистом виде с нормальным выходом удается выделить продукт реакции с этандигидразидом **6a**, с остальными бинуклеофилами выходы крайне низкие, продукт не выделяется в чистом виде.

Рассмотрим механизмы реакций. Первая нуклеофильная атака в обоих случаях проходит одинаково, после чего образуются интермедиаты **A** и **C**. Далее, в случае цианоакрилата **5d**, поскольку нитрильная группа имеет закрепленную конфигурацию, свободно проходит вторая атака. Наличие сложноэфирной группы у соединения **5d** увеличивает электрофильность соединения, способствует атаке по нитрильной группе и образованию пиридинового кольца. Конфигурация в интермедиате **C** препятствует второй атаке и не позволяет замкнуть цикл. Для того чтобы нитрильная группа

стала доступна, необходимо дополнительное взаимодействие с триэтиламином, в ходе которого происходит получение соединения **C\***. Также выбранные дигириды затрудняют реакцию, поскольку с удлинением цепи увеличивается конформационная подвижность, а у карбонильных атомов углерода уменьшается электрофильность.

Исходя из всего вышеперечисленного можно сделать вывод, что в случае использования нитрила **1d**, реакция имеет ряд ограничений при заданных условиях. Поэтому из всех проведенных опытов, взаимодействие с оксалилдигиридом, имеющим самую жесткую структуру и наиболее электрофильные карбонильные углероды, позволяет получить продукт реакции. В случае цианоакрилата большинство проблем пропадает и становится возможным получить целый ряд веществ.

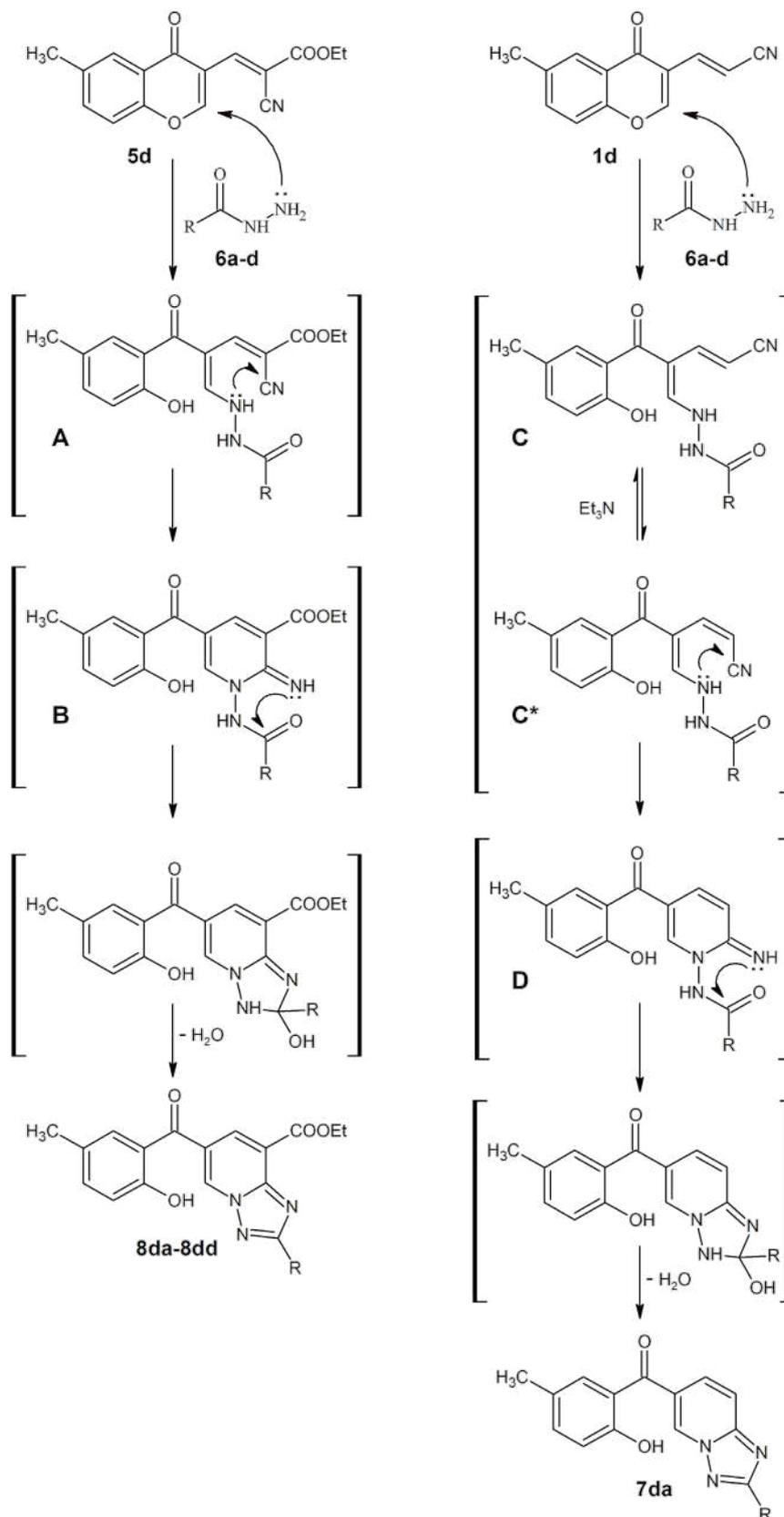


Рисунок 3. Механизмы реакций винилхромонов с гидразидами

Таким образом, было изучено взаимодействие 3-винилхромонов с дигидразидами, в ходе реакции установлено, что особенности строения хромонолакрилонитрилов препятствуют получению необходимых продуктов при заданных условиях, а цианоакрилаты позволяют получать новые триазолопиридины без принципиального изменения методики.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 Химия

31.21.27 Гетероциклические соединения

### ЛИТЕРАТУРА

1. Reactions of ethyl 3-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)prop-2-enoates with 1,2-binucleophiles / R. P. Kustin [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. 2022. Vol. 92(9). P. 1604-1609. DOI: 10.1134/S1070363222090031
2. Fluorescent 5H-Pyrano[3,2-c]chromenes: Synthesis, Photophysical Properties and Sensing of Nucleophilic Anions / N. M. Chernov [et al.] // ChemistrySelect. 2024. Vol. 9(4). P. e202304580. DOI: 10.1002/slct.202304580
3. Tandem ring-opening/double ring-closing synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyridines from chromone-containing acrylonitriles / N. M. Chernov [et al.] // Advanced Synthesis & Catalysis. 2024. Vol. 366. P. 277-284. DOI: 10.1002/adsc.202300934

### SUMMARY

#### TANDEM SYNTHESIS OF [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PYRIDINES FROM CHROMONE-CONTAINING ACRYLONITRILES AND CYANOACRYLATES

**Pyra Y.V.**, 2<sup>st</sup> year master's student, **Kustin R.P.**, 4<sup>th</sup> 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.pyra@spcpcu.ru

The reaction of chromonacrylonitrile derivatives with a number of dihydrazides of dibasic carboxylic acids was considered. It was revealed that the interaction of dihydrazides with chromone-containing cyanoacrylates leads to the corresponding symmetric triazolopyridines, and when similar experiments are carried out with chromonylacrylonitriles, the necessary reaction products can be isolated only with a limited range of substrates.

**Key words:** 3-vinylchromone, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, dihydrazide, ANRORC reaction.

### REFERENCES

1. Reactions of ethyl 3-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)prop-2-enoates with 1,2-binucleophiles / R. P. Kustin [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. 2022. Vol. 92(9). P. 1604-1609. DOI: 10.1134/S1070363222090031
2. Fluorescent 5H-Pyrano[3,2-c]chromenes: Synthesis, Photophysical Properties and Sensing of Nucleophilic Anions / N. M. Chernov [et al.] // ChemistrySelect. 2024. Vol. 9(4). P. e202304580. DOI: 10.1002/slct.202304580
3. Tandem ring-opening/double ring-closing synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyridines from chromone-containing acrylonitriles / N. M. Chernov [et al.] // Advanced Synthesis & Catalysis. 2024. Vol. 366. P. 277-284. DOI: 10.1002/adsc.202300934

УДК 547.814.5

#### МЕТОДИКА ПОЛУЧЕНИЯ ГЕНИСТЕИНА ИЗ ДЕЗОКСИБЕНЗОИНА, ПРЕДВАРИТЕЛЬНО СИНТЕЗИРОВАННОГО В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ГУБЕНА-ГЁША

**Раевский В.М.**, студ. 3 курса

Руководитель: **Дударев В.Г.**, кандидат химических наук, доцент (ORCID: 0000-0002-8003-3173)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** xemVR@mail.ru

Взаимодействием 4-гидроксифенилацетонитрила с безводным флороглюцином в присутствии кислоты Льюиса и избытка хлористого водорода произведен синтез 2-(4-гидроксифенил)-1-(2,4,6-тригидроксифенил)этан-1-она по реакции Губена-Гёша. Подбор растворителя и катализатора позволил достичь более высокого выхода и снизить опасность процесса. Полученный продукт использован для формилирования по Вильсмайеру-Хааку и последующей циклизации. Выход полученного в результате 4',5,7-тригидроксиизофлавона (генистеина) сильно возрастает с увеличением избытка эфира трифторида бора.

**Ключевые слова:** генистеин, дезоксибензоин, реакция Губена-Гёша, реакция Вильсмайера-Хаака.

Генистеин (4',5,7-тригидроксиизофлавоны, CAS 446-72-0) – изофлавоны, который содержится в соевых бобах и играет гормоноподобную роль (фитоэстроген) в регуляции клеток растения. Генистеин показывает широкий спектр биологической активности в экспериментах *in vivo* и *in vitro*: проявляет антиоксидантную, эстрогенную активность, ингибирует

белковую тирозинкиназу, осуществляет регуляцию гена p53, предотвращающего апоптоз, является иммуносупрессантом. Генистеин влияет на оксидантный стресс и сопутствующие заболевания, исследуются такие виды фармакологической активности, как противораковая, антидиабетическая, иммуностимулирующая, радиозащитная, защита от ультрафиолетовой радиации, снижение уровня жиров, лечение глазных заболеваний [9].

Целью работы являлось исследование и модернизация дезоксибензоиновой схемы синтеза генистеина. Для достижения поставленной цели необходимо было оценить влияние различных катализаторов и растворителей в реакции Губена-Гёша между флороглюцином и 4-гидроксифенилацетонитрилом, а также влияние избытка эфирата трифторида бора на ход реакции синтеза генистеина.

## Материалы и методы

### 2-(4-Гидроксифенил)-1-(2,4,6-тригидроксифенил)этан-1-он («дезоксибензоин»):

Смешивали 2 г (0,1 моль) 4-гидроксифенилацетонитрила, 2,2 г (0,105 моль) безводного флороглюцина, 10 мл безводного 1,4-диоксана и 0,18 мл (0,05 моль) эфирата фторида бора (III). Через полученный раствор пропускали ток сухого хлористого водорода при температуре 15-20 °С до насыщения, реакционную массу оставляли на ночь при той же температуре. Отфильтровывали осадок гидрохлорида кетимина, промывали 30 мл 1,4-диоксана и кипятили 4 часа с 10 мл 2 % раствора HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали при 110 °С. Выход 3,89 г (76%), желтые игольчатые кристаллы  $T_{пл} = 257-258$  °С (лит. 258-259 °С, метанол [8]).

**Генистеин:** 1 г (0,0038 моль) «дезоксибензоина» растворяли в 60 мл диметилформамида и прикапывали 5,8 мл (0,35 моль) эфира трифторида бора (III), поддерживая температуру 45-50 °С. Полученный раствор прикапывали при температуре 45-50 °С к суспензии хлорида диметилхлорметиленаммония, приготовленной из 1,18 г (0,1 моль) хлорида фосфора (V) и 10 мл диметилформамида при 55 °С [1]. Через 1 ч полученный вязкий раствор прикапывали к 100 мл воды, нагретой до 80 °С, и перемешивали 30 мин при этой температуре. После охлаждения до комнатной температуры осадок генистеина отфильтровывали, промывали водой, высушивали при 110 °С и дважды кристаллизовали из этанола. Выход 0,618 г (60 %), светло-бежевый мелкокристаллический порошок  $T_{пл} = 297-298$  °С (лит. 295 °С, разл. [1])

## Результаты и обсуждение

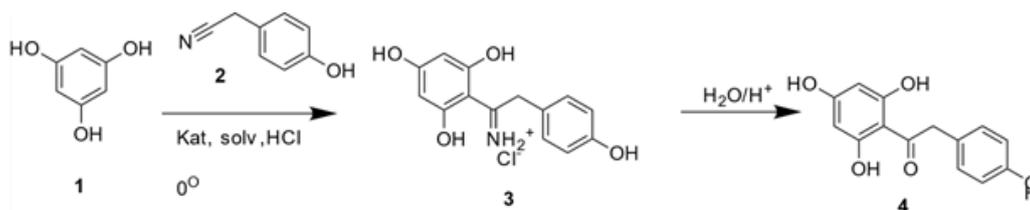


Схема 1

Согласно данным литературы [3] ключевым полупродуктом синтеза генистеина является 2-(4-гидроксифенил)-1-(2,4,6-тригидроксифенил)этан-1-он («дезоксибензоин» 4), который получают реакцией Губена-Гёша. В данной реакции проходит взаимодействие 4-гидроксифенилацетонитрила 2 с безводным флороглюцином 1 в присутствии кислоты Льюиса и избытка хлористого водорода. В большинстве работ реакцию проводят в очень взрыво- и пожароопасном диэтиловом эфире, обладающем сильным физиологическим действием при вдыхании. В качестве кислоты Льюиса чаще всего используется  $ZnCl_2$ , недостатком которого является плохая растворимость в реакционной среде и необходимость предварительного обезвоживания путем плавления, поэтому было решено сравнить ход реакции с эфираом трифторида бора (III).

Таблица 1 – Результаты реакции Губена-Гёша 4-гидроксифенилацетонитрила с безводным флороглюцином

№ опыта	Катализатор	Растворитель	Мольное отношение катализатор / нитрил	Выход, %	
				гидрохлорида кетимина	дезоксибензоина
1	-	1,4-диоксан	-	50	48
2	$ZnCl_2$	Диэтиловый эфир	0,5	60	68
3	$BF_3 \cdot OEt_2$	1,4-диоксан	0,25	66	68
4	$BF_3 \cdot OEt_2$	1,4-диоксан	0,1	76	77
5	$BF_3 \cdot OEt_2$	1,4-диоксан	0,5	78	75
6	$ZnCl_2$	1,4-диоксан	0,5	75	70
7	$BF_3 \cdot OEt_2$	1,4-диоксан	1,0	95	80
8	$BF_3 \cdot OEt_2$	Диэтиловый эфир	0,1	65	62
9	$BF_3 \cdot OEt_2$	Диэтиловый эфир	0,25	75	75

Результаты экспериментов показывают, что эфираом трифторида бора (III) дает несколько больший выход целевого дезоксибензоина 4, чем  $ZnCl_2$  (табл.1), а результаты, полученные в 1,4-диоксане и диэтиловом эфире, сопоставимы.

Одним из наиболее доступных вариантов синтеза генистеина является формилирование метиленовой группы дезоксибензоина **4** под действием хлорида N,N'-диметил(хлорметилен)аммония, легко получаемого из диметилформамида и PCl<sub>5</sub> (схема 2).

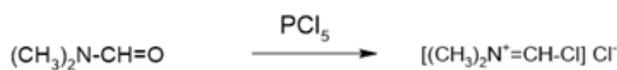


Схема 2

В качестве катализатора используют избыток эфирата трифторида бора (III), который одновременно дезактивирует ароматические кольца в реакциях формилирования, образуя комплекс с гидроксигруппами (схема 3). Полученный вначале интермедиат, окрашенный в желтый цвет («yellow compound» в работе [7]) гидролизуют в кипящей воде с одновременной циклизацией в генистеин.

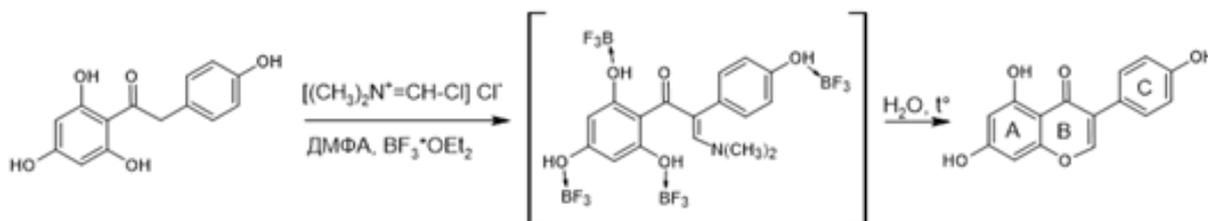


Схема 3

При проведении реакции по схеме 4 получают образцы генистеина, содержащие две примеси, мольная доля которых по данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H может составлять от 5 до 85 %. Образцы, более загрязненные примесями, получались при проведении процесса по литературной методике [1], по которой комплексообразование «дезоксibenзоина» с эфиратом трифторида бора (III) проводят при температуре не выше 10 °C. Однако было замечено, что при данной температуре реагенты плохо смешиваются, что может приводить к недостаточной дезактивации кольца А и его последующему формилированию. Установлено, что возможно повысить температуру комплексообразования до 45-50 °C, и при этой же температуре проводить взаимодействие с хлоридом диметил(хлорметилен)аммония. Поскольку данный реагент представляет собой суспензию в диметилформамиде, оказалось легче прибавлять к нему раствор комплекса дезоксибензоина, а не наоборот, как указано в базовой методике [1]. Также для гидролиза промежуточного «желтого интермедиата» в схеме 3 достаточно просто воды, и не обязательно использовать 0,1 н. HCl. В результате таких модификаций условий синтеза мольная доля примесей в генистеине снижается до 5-6 %, а выход возрастает до 93 %. Строение генистеина было доказано спектроскопией ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C. Спектры ЯМР полностью совпадают с литературными данными [1-3].

Таблица 2 – Результаты реакции дезоксибензоина с хлоридом диметил(хлорметилен)аммония в среде ДМФА

№ опыта	Мольное соотношение BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> /дезоксibenзоин, моль	Выход, %
1	0	12
2	1	37
3	2	60
4	4	93
5	6	96

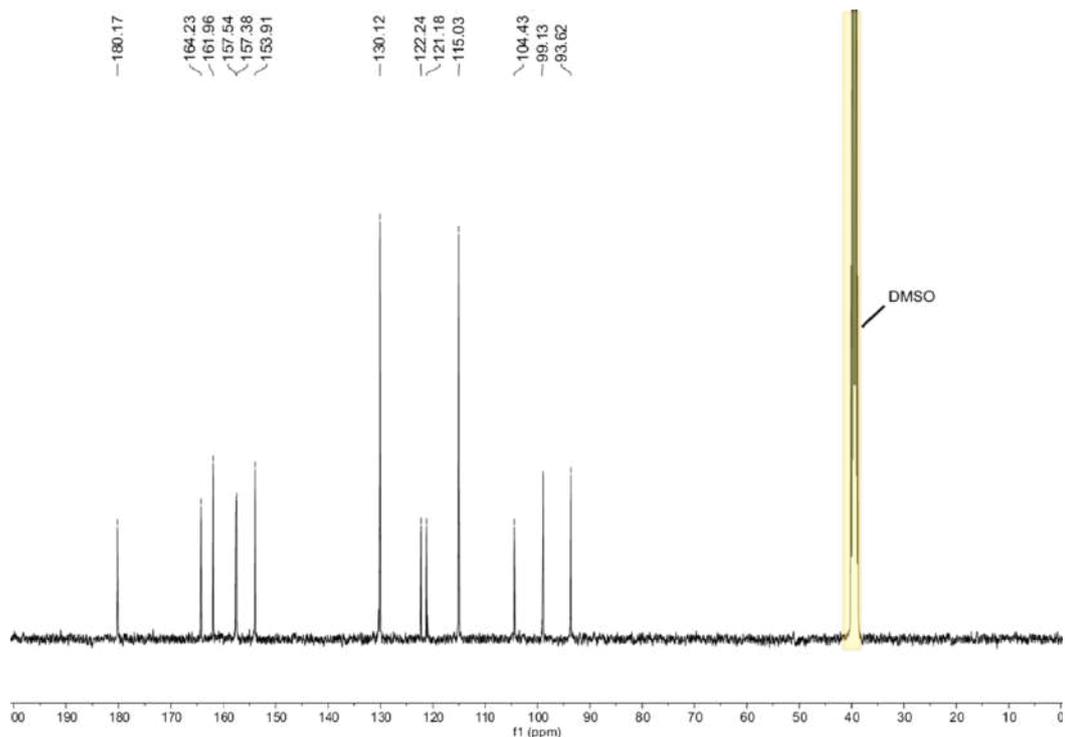


Рисунок 1. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  генистеина

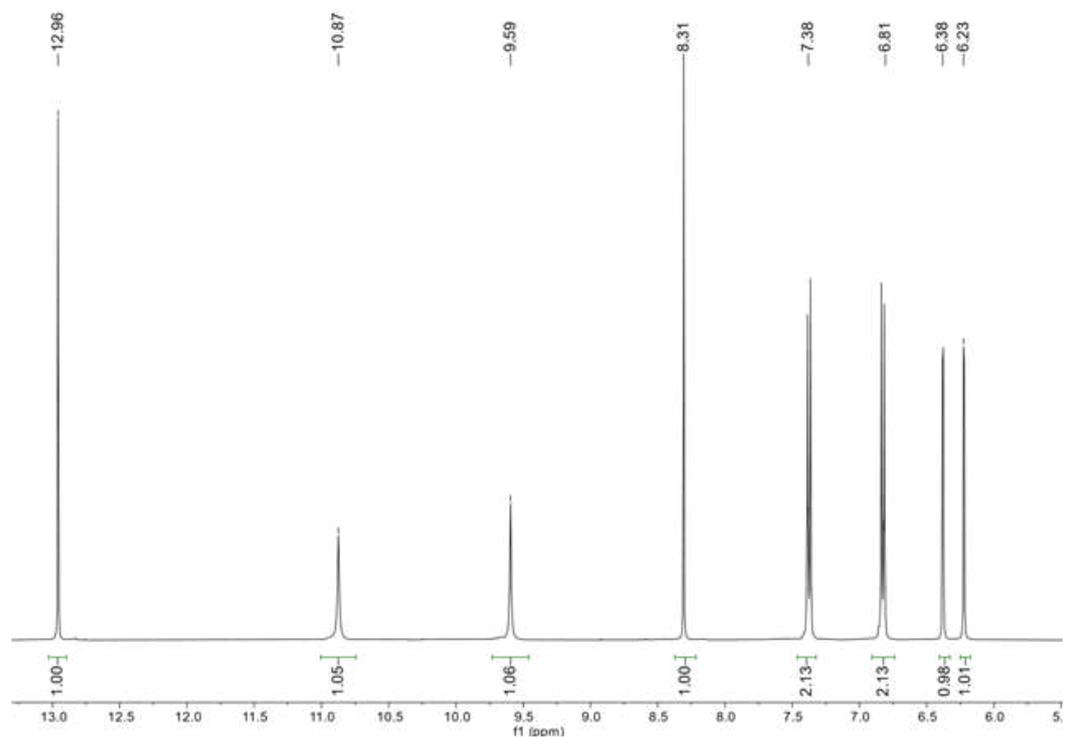


Рисунок 2. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  генистеина

Таким образом, была исследована и модернизирована дезоксибензоиновая схема синтеза генистеина, доказана структура и чистота полученного вещества с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Катализатор эфират трифторида бора (III) в реакции Губена-Гёша дает больший выход промежуточного продукта, нежели хлорид цинка. На следующей стадии синтеза с использованием реактива Вильсмайера выход генистеина сильно увеличивается с увеличением количества катализатора  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 31.21.00 Органическая химия
- 31.21.19 Общие синтетические методы

## ЛИТЕРАТУРА

1. Balasubramanian S., Nair M. G. An Efficient «One Pot» Synthesis of Isoflavones // Synthetic Communications. 2000. Vol. 30(3). P. 469-484. DOI: 10.1080/00397910008087343.
2. Design, synthesis and anticancer evaluation of new 7-O-alkylation genistein derivatives / Y. Ren [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2020. Vol. 54(9). P. 924-931. DOI 10.1007/s11094-020-02298-5.
3. Microwave-Mediated Synthesis of Anticarcinogenic Isoflavones from Soybeans / Y.-C. Chang [et al.] // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1994. Vol. 42. P. 1869-1871. DOI: 10.1021/jf00045a007.
4. Shriner R. L., Hull Cl., Isoflavones. III. The Structure of Prunetin and a New Synthesis of Genistein // Journal of Organic Chemistry. 1945. Vol. 10. P. 288-291.
5. Лукьянчиков М. С., Хиля В. П., Казаков А. А. Синтез аналогов природных изофлавонов из 2,4-дигидроксиэзоксibenзоинов // Химия природных соединений. 1985. №6. С. 781-784.
6. Mohanty S., Grover S. K. An improved procedure for the acylation of phenols using boron trifluoride-etherate // Current Science. 1988. Vol. 57. N 10. P. 537-538.
7. Balasubramanian S., Ward D. L., Nair M. G. The first isolation and crystal structure of a boron difluoro complex (isoflavone yellow). Biologically active intermediates produced during isoflavone synthesis // Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1. 2000. N 4. P. 567-569. DOI: 10.1039/a908915b.
8. Synthesis and aminomethylation of 7-hydroxy-5-methoxyisoflavones / V.P. Khilya [et al.] // Chemistry of Natural Compounds. 2013. Vol. 49. P. 235-241. DOI: 10.1007/s10600-013-0570-8.
9. Dietary genistein exerts estrogenic effects upon the uterus, mammary gland and the hypothalamic/pituitary axis in rats / R. C. Santell [et al.] // Journal of Nutrition. 1997. Vol. 127. P. 263-269.

## SUMMARY

### THE METHOD OF OBTAINING GENISTEIN FROM DEOXYBENZOIN, PREVIOUSLY SYNTHESIZED UNDER THE CONDITIONS OF THE GUBEN-HASH REACTION

Rayevsky V.M., student 3 courses

Head: **Dudarev V.G.**, Ph.D., Associate Professor (ORCID: 0000-0002-8003-3173)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

**E-mail:** xemVR@mail.ru

We synthesized 2-(4-hydroxyphenyl)-1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)ethan-1-one by the Gouben-Goesch reaction of 4-hydroxyphenylacetonitrile with anhydrous phloroglucinol in the presence of Lewis acid and excess hydrogen chloride. The selection of solvent and catalyst made it possible to achieve a higher yield and reduce the danger of the process. The resulting product was used for Wilsmeier-Haack formylation and subsequent cyclization. The yield of the resulting 4',5,7-trihydroxyisoflavone (genistein) increased greatly with increasing excess of boron trifluoride etherate.

**Key words:** *genistein, deoxybenzoïn, Guben-Hesch reaction, Wilsmeier-Haack reaction.*

## REFERENCES

1. Balasubramanian S., Nair M.G. An Efficient «One Pot» Synthesis of Isoflavones // Synthetic Communications. 2000. Vol. 30(3). P. 469-484. DOI: 10.1080/00397910008087343.
2. Design, synthesis and anticancer evaluation of new 7-O-alkylation genistein derivatives / Y. Ren [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2020. Vol. 54(9). P. 924-931. DOI 10.1007/s11094-020-02298-5.
3. Microwave-Mediated Synthesis of Anticarcinogenic Isoflavones from Soybeans / Y.-C. Chang [et al.] // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1994. Vol. 42. P. 1869-1871. DOI: 10.1021/jf00045a007.
4. Shriner R. L., Hull Cl., Isoflavones. III. The Structure of Prunetin and a New Synthesis of Genistein // Journal of Organic Chemistry. 1945. Vol. 10. P. 288-291.
5. Luk'yanchikov M. S., Hilya V. P., Kazakov A. L. Sintez analogov prirodnyh izoflavonov iz 2,4-digidroksidezoksibenzoinov // Himiya prirodnyh soedinenij. 1985. N 6. P. 781-784. (In Russ)
6. Mohanty S., Grover S. K. An improved procedure for the acylation of phenols using boron trifluoride-etherate // Current Science. 1988. Vol. 57. N. 10. P. 537-538.
7. Balasubramanian S., Ward D. L., Nair M. G. The first isolation and crystal structure of a boron difluoro complex (isoflavone yellow). Biologically active intermediates produced during isoflavone synthesis // Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1. 2000. N 4. P. 567-569. DOI: 10.1039/a908915b.
8. Synthesis and aminomethylation of 7-hydroxy-5-methoxyisoflavones / V. P. Khilya [et al.] // Chemistry of Natural Compounds. 2013. Vol. 49. P. 235-241. DOI: 10.1007/s10600-013-0570-8.
9. Dietary genistein exerts estrogenic effects upon the uterus, mammary gland and the hypothalamic/pituitary axis in rats / R. C. Santell [et al.] // Journal of Nutrition. 1997. Vol. 127. P. 263-269.

**КОГНИТИВНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ОБЪЯСНИТЕЛЬНОГО ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА  
ДЛЯ ЗАДАЧ ЦИФРОВОГО СКРИНИНГА ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**Смолина С.А.<sup>1</sup>, студ. 3 курсаРуководители: Горохов В.А.<sup>2</sup>, докт. тех. наук, профессор, Кузнецов Л.М.<sup>3</sup>, канд. биол. наук, доцент,  
Шмыков А.Ю.<sup>3</sup>, канд. тех. наук, ведущий науч. сотрудник, Радин М.А.<sup>1</sup>, канд. хим. наук, заведующий кафедрой<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, лит. А, Российская Федерация<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)  
197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 5, лит. Ф, Российская Федерация<sup>3</sup>Институт аналитического приборостроения Российской академии наук  
198095, Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, д. 31-33, лит. А, Российская Федерация**E-mail:** sofya.smolina@spcru.ru

Обсуждаются недостатки существующих алгоритмов моделирования химических реакций с использованием нейронных сетей. Кратко описывается метод объяснительного искусственного интеллекта – ХАИ, являющийся основной частью искусственного интеллекта третьего поколения. Предлагается использование метода когнитивной машинной графики для различных областей фармацевтики, в первую очередь, для поиска новых лекарственных препаратов и выявления новых мишеней.

**Ключевые слова:** хемоинформатика, скрининг, объяснительный искусственный интеллект, когнитивная машинная графика.

В преддверии обеспечения эффективной цифровой трансформации государственных структур и крупных корпораций в России происходит экспоненциальный рост использования систем искусственного интеллекта для управления в экономике, экологии, фармацевтике и пр. В области поиска перспективных лекарственных препаратов этот рост наиболее заметен и ярко выражен в сфере создания специализированных баз данных и средств анализа процессов хемоинформатики применительно к таким фармацевтическим задачам, как скрининг химических соединений. Цель цифрового скрининга химических соединений – возможность с помощью современных средств математического моделирования выявления и получения достоверной количественной оценки кинетических и термодинамических параметров химических реакций в оптимальных условиях.

Любая химическая реакция является очень сложным объектом для моделирования, поскольку ее описание включает специфику, как по химическому составу реакционных смесей, так и условий проведения реакции, которые безграничны в своем совершенстве. Поэтому созданные и разрабатываемые алгоритмы моделирования химических реакций в основной своей массе требуют постоянной модернизации и коррекции из-за неполноты данных по реакциям, что находится в современных базах данных. Это приводит к все большему усложнению хемоинформатических алгоритмов, в том числе не всегда успешно. Например, система искусственного интеллекта IBM «Watson» потерпела неудачу на рынке персонализированной медицины вследствие систематически совершаемых ошибок в диагностике и рекомендации лечения рака, найти и устранить источники которых не удалось. Самые перспективные методы искусственного интеллекта, такие как сверточные нейронные сети CNN, ResNets, требуют чрезвычайно большого объема обучающих выборок для обучения алгоритмов ИИ на больших серверах GPU и при этом совершают ошибки (например – эффекты переобучения). Таким образом, с усложнением и спецификой алгоритмов работы нейронных сетей возможности пользователя по контролю за принятием решения в хемоинформатике значительно снижаются, что сказывается на доверии к получаемому результату, которое критически важно не только при поиске новых лекарственных препаратов, но и в экологии, техноферной безопасности и пр.

Сравнительно новым подходом, способным повысить прозрачность в работе систем искусственного интеллекта при совершении открытий в области моделирования химических реакций, например в выборе мишеней для разработки лекарственных средств, проектирования молекул и пр. является применение методов объяснительного искусственного интеллекта (*eXplainable Artificial Intelligence* (ХАИ)). Методы ХАИ предназначены для объяснения алгоритма принятия решений искусственного интеллекта, даже если он имеет природу «черного ящика» [1].

Предположительно, одним из перспективных когнитивных инструментов в спектре методов объяснительного искусственного интеллекта ХАИ для открытия новых лекарств и выявления новых мишеней для лекарств является когнитивное динамическое проецирование (или когнитивная машинная графика) SW [2]. Метод SW как инструмент ХАИ [3] основан на способностях человека визуально замечать геометрические особенности когнитивных псевдотрехмерных образов многомерных данных. Зная предметную область, породившую эти данные, и наблюдая особенности когнитивных образов этих данных, человек сразу способен дать предметную интерпретацию этих многомерных данных (выявить статистическую связь между множеством характеристик объектов данной предметной области или их таксономии) и на этой основе может сам принимать решения. Кроме того, он может использовать наблюдаемые свойства для управления алгоритмами искусственного интеллекта и для интерпретации решений, принимаемых ИИ. Другими словами, прямое наблюдение с помощью SW многомерной структуры данных конкретной предметной области позволяет человеку подтверждать или отвергать решения алгоритмов искусственного интеллекта.

В настоящее время метод SW был успешно использован для решения разных задач в астрономии, экономике, экологии, логистике, техноферной безопасности и пр. [3-5]. Применительно к поиску новых лекарственных препаратов

и выявлению новых мишеней метод SW до настоящего времени не использовался, хотя он может быть успешно использован в решении следующих задач:

- исследование неудовлетворенных медицинских потребностей – четкое определение области клинического интереса в начале проекта. Масштаб неудовлетворенных медицинских потребностей может быть оценен путем определения смертности, симптомов и бремени болезни, побочных эффектов, неудобств лечения, восприятия пациентов и времени до выздоровления или ремиссии, и т.д.;
- выбор потенциальных мишеней для лекарственных средств – процессы отбора и приоритизации, включающие рассмотрение причинно-следственной связи и размеры эффекта, наблюдаемые при их модуляции;
- выявление причинно-следственной связи лекарственной мишени с заболеванием, а именно повышение достоверности между «ассоциацией» (например, мишень имеет измененную экспрессию, распределение или активность в условиях болезни, но не вызывает развития заболевания) и «причинно-следственной связью» – патофизиологическими изменениями в результате модуляции мишени;
- помощь в устранении предвзятости и обеспечение верной интерпретации при анализе функциональных изменений в мишени во время заболевания на основе строгих статистических критериев, установленных перед сбором и интерпретацией данных.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в ИАП РАН в рамках Государственного задания FFZM-2022-0010, регистрационный номер 1021061609894-1-3.4.1, 24 336 668.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 20.23.17 Информационно-поисковые массивы. Базы данных. Манипулирование данными и файлами  
20.23.25 Информационные системы с базами знаний  
31.00.00 Химия  
50.07.03 Теория и моделирование вычислительных сред, систем, комплексов и сетей

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аверкин А. Н., Ярушев С. А. Обзор исследований в области разработки методов извлечения правил из искусственных нейронных сетей // Известия РАН. Теория и системы управления. 2021. Т 6. N 6. С. 106–121.
2. Когнитивная машинная графика. Методы динамических проекций и робастная сегментация многомерных данных. Методология, методики и интерфейсы / В. А. Горохов, И. П. Муравьев ; под науч. ред. А. И. Михайлушкина ; Федеральное агентство по образованию, Гос. образовательное учреждение высш. проф. образования «Санкт-Петербургский гос. инженерно-экономический ун-т». Санкт-Петербург : СПбГИЭУ, 2007. 172 с.
3. Gorokhov V., Vitkovskiy V. Cognitive Imaging in Visual Data-Driven Decision-Support Systems // Proceedings International conference «Astronomical Data Analysis Software and Systems (ADASS) XIX», Sapporo, Japan, 4-8 October 2009. P. 171–175.
4. Nikonov M., Chekal M., Shirokov S., Baryshev, A., Gorokhov V. The Line-of-Sight Analysis of Spatial Distribution of Galaxies in the COSMOS2015 Catalogue // Universe. 2020. Vol.6(11). P. 215.
5. Горохов В. А., Адамакин М. М., Журавлев А. С. Разработка архитектуры алгоритмов статистического анализа данных для диагностики состояния агрегатов в системе мониторинга газокomppressorных станций // Мягкие измерения и вычисления. 2019. N 7(20). С.47-52.

### SUMMARY

#### COGNITIVE TOOLS OF EXPLANATORY ARTIFICIAL INTELLIGENCE FOR DIGITAL SCREENING TASKS OF CHEMICAL COMPOUNDS

Smolina S.A.<sup>1</sup>, 3<sup>rd</sup> year student

Supervisor: **Gorokhov V.L.**<sup>2</sup>, Sc.D., Professor, **Kuznetsov L.M.**<sup>3</sup>, Ph.D., Associate Professor, **Shmykov A.Yu.**<sup>3</sup>, Ph.D., Senior Researcher, **Radin M.A.**<sup>1</sup>, Ph.D., Associate Professor, Head of the Department

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

Lit. A, 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg State Electrotechnical University «LETI» named after V.I. Ulyanov (Lenin)

Lit. F, 5, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

<sup>3</sup>Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences

Lit. A, 31-33, Ivan Chernykh St., St. Petersburg, 198095, Russian Federation

**E-mail:** sofya.smolina@spcpcu.ru

The shortcomings of existing algorithms for modeling chemical reactions using neural networks are discussed. The method of explanatory artificial intelligence – XAI, which is the main part of the third-generation artificial intelligence, is briefly described. The use of the cognitive machine graphics method is proposed for various areas of pharmaceuticals, primarily for the search for new drugs and the identification of new targets.

**Key words:** *chemoinformatics, screening, explanatory artificial intelligence, cognitive machine graphics.*

## REFERENCES

1. Averkin A. N., Yarushev, S. A. Review of studies in the field of development of methods of rule extraction from artificial neural networks // Izvestia RAN. Theory and systems of government. 2021. Vol 6.(6). P. 106-121. (In Russ)
2. Cognitive machine graphics. Methods of dynamic projections and robust segmentation of multidimensional data. Methodology, techniques and interfaces / V. L. Gorokhov, I. P. Muravyev ; edited by A. I. Mikhailushkin ; Federal Agency for Education, State Educational Institution of Higher Professional Education «St. Petersburg State University of Engineering and Economics». – St. Petersburg : St. Petersburg State University of Engineering and Economics, 2007. P.172. (In Russ)
3. Gorokhov V., Vitkovskiy V. Cognitive Imaging in Visual Data-Driven Decision-Support Systems // Proceedings International conference “Astronomical Data Analysis Software and Systems (ADASS) XIX”, Sapporo, Japan, 4-8 October 2009. P. 171–175.
4. Nikonov M., Chekal M., Shirokov S., Baryshev, A., Gorokhov V. The Line-of-Sight Analysis of Spatial Distribution of Galaxies in the COSMOS2015 Catalogue // Universe. 2020. Vol.6(11). P. 215.
5. Gorokhov V. L., Admakin M. M., Zhuravlev A. S. Development of the architecture of the statistical data analysis algorithms for the diagnostics of the unit state in the monitoring system of the gas compressor stations // Soft Measurements and Computations. 2019. Vol. 7(20). P.47-52. (In Russ)

УДК 547.458

## ПОЛУЧЕНИЕ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ КАРБОКСИМЕТИЛПЕКТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Царегородцев А.М., маг. 1 года обучения

Руководитель: **Тарадейко Т.И.**, кандидат 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 проведении реакции этерификации карбоксиметилпектиновой кислоты этиловым спиртом в условиях автокатализа и в присутствии минеральной кислоты получены соответствующие этиловые эфиры, установлены степени этерификации полученных образцов и определены условия образования сложных эфиров уруновых кислот и карбоксиметильных карбоксильных групп в модифицированном пектине.

**Ключевые слова:** физиологически активные полимеры, пектин, карбоксиметилпектиновая кислота, этерификация, полимерано-логичная реакция.

В настоящее время полисахариды используются в качестве вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов (наполнители, загустители, разрыхлители, и т.д.), в качестве действующих веществ (альгинат натрия, гепарин), а также для конструирования БАВ, синтез которых позволяет совершенствовать уже существующие и создавать новые лекарственные вещества с низкой токсичностью и с необходимым липофильно-гидрофильным балансом [1].

В этой связи большой интерес представляет пектин – группа полисахаридов, в основном состоящих из частично метоксилированных и амидированных остатков  $\alpha$ -D-галактуроновой кислоты. Благодаря своим ценным свойствам пектиновые вещества нашли применение в фармацевтической, медицинской, пищевой, косметической и других отраслях промышленности, где в настоящее время в основном используются их физико-химические свойства. В то же время пектин, в той или иной степени, обладает иммуномодулирующим, антимикробным, противовоспалительным и регенерирующим действием, что дает основания для более широкого применения его для профилактики и лечения различных заболеваний.

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 [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. Известно, что лишь карбоксиметилированные производные полисахаридов активно взаимодействуют со спиртами, вероятно, из-за большей активности карбоксиметильных групп по сравнению с карбоксильными группами уруновых кислот [3], 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 целью нашей работы является получение этиловых эфиров карбоксиметилпектиновой кислоты (ЭЭКМПК) для дальнейшей их модификации N-нуклеофилами.

В работе использовали натриевую соль пектиновой кислоты (CAS № 9000-69-5). Молекулярная масса до 200000 Да. Содержание уруновых 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 этиловых эфиров карбоксиметилпектиновой кислоты в условиях автокатализа:

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, загружали 0,1 г карбоксиметилпектиновой кислоты в Н-форме (КМПК-Н), приливали 2 мл спирта и выдерживали в течение 1–24 часов при 80 °С. По окончании выдержки спиртовой раствор упаривали досуха в вакууме (20–25 мм рт. ст.) при температуре не выше 50–55 °С. Продукт растирали и сушили в вакууме при нагревании (20–25 мм рт. ст., 61 °С) 2 часа.

Получение этиловых эфиров карбоксиметилпектиновой кислоты в условиях кислотного катализа:

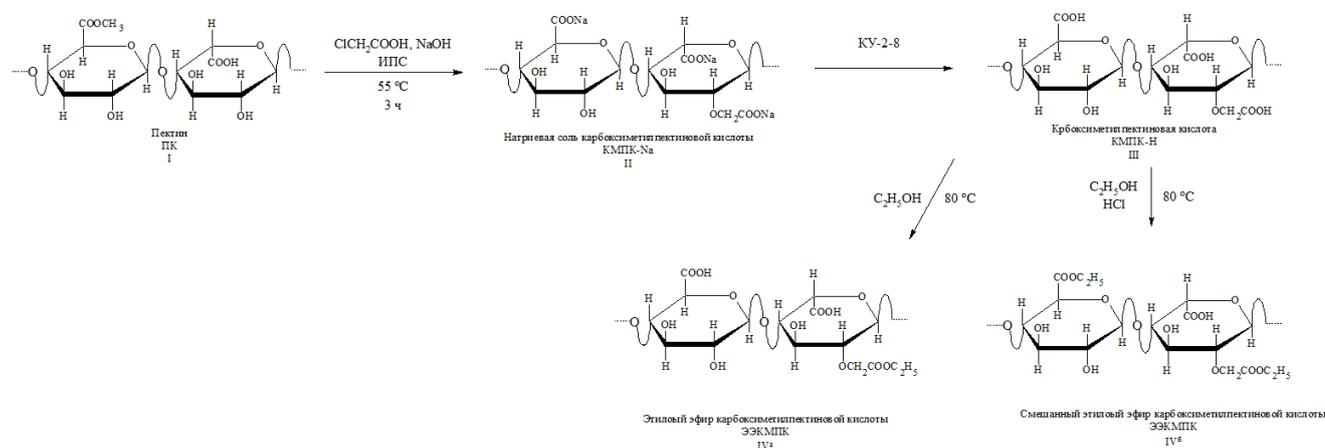
В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, загружали 0,1 г КМПК-Н, приливали 2 мл 0,05–0,5 М раствора соляной кислоты в этаноле и выдерживали в течение 1–6 часов при 80 °С. Далее продукт выделяли, как описано выше.

Определение степени этерификации гидроксамовым методом:

В мерную пробирку вносили точную навеску (8–12 мг) исследуемого образца полисахарида, добавляли 0,4 мл свежеприготовленного раствора гидроксилamina гидрохлорида и 6 М NaOH в объемном соотношении 1:2 и выдерживали 40 минут при 50 °С. Затем в пробирку добавляли 1 мл 14 % раствора HCl и 0,5 мл 10 % раствора хлорида железа(III) в 0,1 М растворе HCl, доводили до метки водой. Параллельно готовили раствор сравнения с теми же реактивами, но без полисахарида.

Спектры полученных растворов в области 400–600 нм снимали на спектрофотометре СФ-2000 в кварцевых кюветках толщиной 10 мм. По значению оптической плотности при максимуме спектра поглощения проводили расчеты и образцы характеризовали степенью этерификации и степенью превращения.

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



**Рисунок 1. Схема синтеза этиловых эфиров карбоксиметилпектиновой кислоты (I – пектин, II – КМПК-Na, III – КМПК-Н, IV<sup>a</sup> – ЭЭКМПК, IV<sup>b</sup> – смешанный ЭЭКМПК)**

Получение карбоксиметилпектиновой кислоты осуществляли способом, описанным ранее [4]. За основу была взята методика получения эфиров карбоксиметилалгиновой кислоты [3]. Полученные эфиры анализировали ИК-спектроскопией для доказательства структуры и гидроксамовым методом для определения числа сложноэфирных групп, приходящегося на моль-звена полисахарида. Образцы эфиров характеризовали степенью этерификации  $C_{33}$  (число сложноэфирных групп, в расчёте на моносахаридное звена полимера, моль/моль-звена) и степенью превращения  $C_{np}$  (отношение количества сложноэфирных групп к количеству карбоксиметильных групп).

Этиловые эфиры карбоксиметилпектиновой кислоты представляют собой аморфные порошки кремового цвета, растворимые в растворе щелочей и нерастворимые в воде, этиловом спирте, эфире и других полярных и неполярных органических растворителях.

На первом этапе Н-форму КМПК нагревали с этанолом при 80 °С в течение 1–24 часов в условиях автокатализа.

ИК-спектры полученных образцов сложных эфиров КМПК в Н-форме оказались мало информативны. Заметно лишь небольшое смещение и увеличение интенсивности полосы поглощения, соответствующие валентными колебаниям (C=O) карбоксильной группы и сложного эфира в области 1740–1745 см<sup>-1</sup>. После обработки образцов этилатом натрия для нейтрализации не вступивших в реакцию этерификации карбоксильных групп, которые препятствуют идентификации сложных эфиров, в ИК спектрах обнаружены полосы поглощения при 1740 см<sup>-1</sup>, характерных (C=O) сложного эфира, при 1600–1620 см<sup>-1</sup>, что соответствует (COO) метилкарбоксильных групп и уоновых кислот.

Для полученных образцов выявляли зависимость степени этерификации и превращения от времени и степени карбоксиметилирования (табл. 1).

**Таблица 1 – Результаты этерификации КМПК в условиях автокатализа**

Время реакции, ч	$C_{км}$ (КМПК-Н) = 0,36 моль/моль-звена		$C_{км}$ (КМПК-Н) = 0,72 моль/моль-звена	
	$C_{ээф}$ , моль/моль-звена	$C_{эф}$ , %	$C_{ээф}$ , моль/моль-звена	$C_{эф}$ , %
1	0,11	31,5	0,13	17,5
2	0,12	34,6	0,15	20,9
3	0,12	34,6	0,17	23,9
4	0,13	36,4	0,18	24,9
6	0,13	37,0	0,19	26,5
12	0,14	39,3	0,24	33,5
24	0,15	41,6	0,31	43,4

Было показано, что при увеличении длительности ацилирования спирта поликислотами с разными степенями карбоксиметилирования (0,36 и 0,72 моль/моль-звена) с 1 до 24 часов, степень этерификации возрастает с 31,5 % до 41,6 % и с 17,5 % до 43,4 % соответственно. При этом равновесное количество сложноэфирных групп в полимере, как и в случае карбоксиметилалгиновой кислоты, достигается уже за 3–4 часа. Так же было установлено, что уоновая кислота полисахарида не вступает в реакцию этерификации в этих условиях, поэтому в дальнейших опытах время реакции сократили до 3-х часов.

Далее было исследовано влияние степени карбоксиметилирования исходного КМПК на степень этерификации полученных эфиров при одинаковых условиях реакции (табл. 2).

Как и следовало ожидать, при возрастании  $C_{км}$  пектиновой кислоты увеличивается число сложноэфирных групп в полисахарида до 0,18 моль/моль-звена полимера при  $C_{км}$  равной примерно 0,9. Это связано с возрастанием концентрации карбоксильных групп в молекуле пектиновой кислоты, способных более активно вступать в реакции с этанолом, чем карбоксильные группы уоновых кислот; дополнительно реакция ускоряется из-за повышения концентрации протонов, катализирующих процесс. Однако при дальнейшем повышении числа карбоксильных групп в молекуле полисахарида степень превращения их в сложные эфиры резко уменьшается, причем, уменьшается и общее число сложноэфирных групп в молекуле. Это может быть связано с тем, что введение второй  $-CH_2COOH$  группы в моносахаридный фрагмент способствует образованию межмолекулярных и внутримолекулярных водородных связей, что приводит к возникновению пространственных препятствий для взаимодействия карбоксильных групп с этанолом. Все это увеличивает время установления равновесных концентраций в реакционной массе.

**Таблица 2 – Влияние степени карбоксиметилирования на полноту протекания реакции**

$C_{км}$ (КМПК-Н), моль/моль-звена	$C_{ээф}$ , моль/моль-звена	$C_{эф}$ , %
0,20	0,11	56,3
0,36	0,12	34,6
0,44	0,16	35,9
0,72	0,17	23,9
1,23	0,17	13,9
1,30	0,15	11,5

Известно, что при синтезе биологически активных веществ на основе карбоксиметилдекстрана и карбоксиметилалгиновой кислоты наилучшие результаты достигаются при содержании эфирных групп 0,3–0,4 моль/моль-звена полимера [5]. К сожалению, реакция синтеза сложных эфиров в условиях автокатализа не обеспечивает достижения необходимой степени этерификации для дальнейшего их использования в качестве ацилирующих агентов. Одним из способов повышения выхода продукта в реакции этерификации является кислотный катализ, поэтому была изучена реакция этерификации в условиях кислотного катализа. Для этого карбоксиметилпектиновую кислоту нагревали с солянокислым раствором этанола концентрации 0,05–0,5 М при 80 °С в течение 1–6 часов. Продукты реакции анализировали и характеризовали как описано выше.

В ИК-спектре после обработки образцов этилатом натрия обнаружены полосы поглощения при 1740  $см^{-1}$ , характерных (C=O) сложного эфира, при 1600–1620  $см^{-1}$ , что соответствует (COO<sup>-</sup>) метилкарбоксильных групп и уоновых кислот.

Для определения условий получения сложных эфиров КМПК в условиях кислотного катализа варьировали концентрацию кислоты и время реакции (табл. 3).

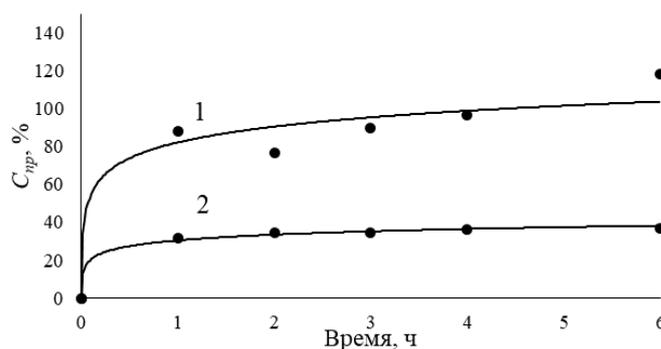
**Таблица 3 – Результаты реакции этерификации КМПК-Н и пектина в кислотной форме (ПК-Н) в зависимости от концентрации кислоты (3 часа)**

C(HCl), моль/л	Характеристика нерастворившегося осадка в спирте			Характеристика продукта, выделенного из спиртового раствора		
	Выход, %	$C_{зр}$ , моль/моль-звена	$C_{пр}$ , %	Выход, %	$C_{зр}$ , моль/моль-звена	$C_{пр}$ , %
ПК-Н						
0*	Сложноэфирные группы не обнаружены					
0,050	69,1	0,04	-	25,8	0,10	-
0,250	Не удалось выделить			89,3	0,22	-
0,500						
$C_{км}$ (КМПК-Н) = 0,31 моль/моль-звена						
0*	71,9	0,15	47,0	Не удалось выделить		
0,025	61,6	0,18	59,4			
0,050	42,5	0,23	72,8			
0,100	Не удалось выделить			67,7	0,38	122,9
0,250				93,0	0,41	132,2
0,500				95,7	0,42	137,0
$C_{км}$ (КМПК-Н) = 1,20 моль/моль-звена						
0*	-	0,15	11,5	Не удалось выделить		
0,050	30,2	0,19	16,1			
0,250	Не удалось выделить			45,5	0,38	32,1
0,500						
				96,6	0,42	34,9

\* реакция этерификации в условиях автокатализа

Как и ожидалось, при повышении концентрации соляной кислоты с 0,025 до 0,5 моль/л за 3 часа степень превращения карбоксильных групп в сложноэфирные увеличивается до 137 %. При этом резко уменьшается выход нерастворимого в спирте осадка, так с повышением концентрации кислоты постепенно увеличивается растворимость эфира карбоксиалкилполисахарида в спирте, что связано, во-первых, с ростом липофильности соединения из-за возрастания степени этерификации, а во-вторых, с частичным кислотным гидролизом пектина и переходом его этерифицированных низкомолекулярных фракций в спиртовую фазу. Так же оказалось, что при концентрации кислоты больше 0,1 моль/л и  $C_{км}$  исходного полимеры меньше 1 содержание сложноэфирных групп больше, чем количество карбоксиэтильных групп в исходном полисахариде и достигает 137 %. Это связано с тем, что в этих условиях в реакцию этерификации вступают не только введенные в пектин карбоксиэтильные фрагменты, но и уроновые кислоты. Так при концентрации 0,25 и 0,50 моль/л в молекуле пектиновой кислоты обнаружено 0,10 и 0,22 моль/моль-звена сложноэфирных групп соответственно. При содержании карбоксиметильных групп в исходной кислоте больше 1, вероятнее всего в реакцию вступают только карбоксиметильные группы из-за своей большей реакционной способности и пространственной доступности. Таким образом, наиболее оптимальной концентрацией кислоты для реакции этерификации оказалась 0,250 моль/л.

Далее на данной концентрации кислоты была построена зависимость степени превращения от времени концентрации (рис. 2):



**Рисунок 2. Зависимость  $C_{пр}$  от времени проведения реакции при кислотном катализе ( $C_{км}$  (КМПК-Н) = 0,45 моль/моль-звена) (1) и автокатализе ( $C_{км}$  (КМПК-Н) = 0,36 моль/моль-звена) (2)**

Как и следовало ожидать, при кислотном катализе число сложноэфирных групп возрастает по сравнению с реакцией этерификации в условиях автокатализа и уже за час степень этерификации достигает 88 %. Дальнейшее увеличение времени приводит к росту степени общей степени этерификации поликислоты и получению смешанных сложных эфиров.

Таким образом,

- Н-формы ПК не реагирует с этиловым спиртом в условиях автокатализа, в условиях кислотного катализа образуются сложноэфирных групп до 0,22 моль/моль звена поликислоты при концентрации соляной кислоты в этиловом спирте 0,5 М;

- Впервые синтезированы сложные эфиры карбоксиметилпектиновой кислоты с содержанием сложноэфирных групп от 0,11 до 0,42 моль/моль полисахарида;
- Этерификация Н – формы КМПК в условиях автокатализа позволяет получать образцы с содержанием сложноэфирных групп до 0,17 моль на моль моносахаридного фрагмента;
- В условиях кислотного катализа КМПК-Н этерифицируется этанолом со степенью превращения до 70 % ( $C(HCl) = 0,05$  моль/л, 3 часа, 80 °С). Степень этерификации увеличивается при повышении концентрации кислоты и времени реакции;
- С повышением степени карбоксиметилирования Н – формы КМПК число карбоксильных групп, вступивших в реакцию, сначала увеличивается, достигает максимума при степени карбоксиметилирования поликислоты 0,9 моль/моль-звена, а затем уменьшается.

### 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. Сливкин А. И. Полнурониды. Структура, свойства, применение // Вестник ВГУ. Серия химия, биология. 2000. N 2. С. 30-46.
2. Иозеп А. А., Бессонова Н. К., Пассет Б. В Синтез сложных эфиров карбоксиэтилполисахаридов // Журнал прикладной химии. 1998. Т. 71. Вып. 6. С. 995-998
3. Тарадейко Т. И., Сидорова М. В., Иозеп А. А. Синтез карбоксиэтилальгиновой кислоты и ее сложных эфиров // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. N 4(25). С. 12-17.
4. Царегородцев А. М., Магдиев С. Х. Синтез карбоксиметилпектиновой кислоты // Молодая фармация – потенциал будущего: итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием. Сборник материалов конференции, Санкт-Петербург, 01 марта – 11 апреля 2023 года. – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. – С. 55-58.
5. 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 ETHYL ESTERS OF CARBOXYMETHYLPECTIC ACID

**Tsaregorodtsev A.M.**, 1<sup>st</sup> year master student

Academic advise: **Taradeyko T.I.**, candidate of pharmacology sciences, senior lecturer

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
 197376, St. Petersburg, Prof. Popov St., 14, Russian Federation

**E-mail:** alexandr.caregorodcev@spcpu.ru

Using the reaction of esterification of carboxymethylpectinic acid with ethyl alcohol under autocatalysis conditions and in the presence of a mineral acid, the corresponding ethyl esters were obtained, the degrees of esterification of the resulting samples were established, and the conditions for the formation of esters of uronic acids and carboxymethyl carboxyl groups in modified pectin were determined.

**Key words:** *physiologically active polymers, pectin, carboxymethyl pectin acid, esterification, polymeranalogical reaction.*

### REFERENCES

1. Slivkin A. I. Poliuronidy. Struktura, svojstva, primenenie // Vestnik VGU. Seriya himiya, biologiya. 2000. N 2. P. 30-46. (In Russ.)
2. Iozep A. A. Bessonova N. K., Passet B. V. Sintez slozhnyh efirov karboksietilpolisaharidov // Zh. prikl. himii. 1998. Vol. 71(6). P. 995-998. (In Russ.)
3. Taradeyko T. I. Sidorova M. V., Iozep A. A. Sintez karboksietilal'ginovoj kisloty i ee slozhnyh efirov //Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv. 2018. Vol. 4(25). P. 12-17 (In Russ.)
4. Tsaregorodtsev A. M., Magdiev S. Kh. Synthesis of carboxymethylpectic acid // Young Pharmacy – Potential of the Future: Conference Proceedings of the XIII All Russian Scientific Conference of School Pupils, Students and Postgraduates with International Participation, Saint-Petersburg, March, 01 – April, 11 . 2023, Saint-Petersburg: SPCPU, 2023. P. 55-58.
5. Cheremushkin A. I., Taradeyko T. I., Iozep A. A. Etilovyy efir karboksietilal'ginovoj kisloty i ego aci-liruyushchaya aktivnost' v reakciyah s N-nukleofilami // ZHON. 2015. Vol. 85.(6). P. 1012–1016. (In Russ.)



**БИОТЕХНОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ  
И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ**

**АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ *HELICOBACTER PYLORI***

**Агапова Ю.В.**, студ. 5 курса медицинского факультета ИАТЭ НИЯУ МИФИ (ORCID: 0009-0000-0291-1789)

Научный руководитель: **Уланова Т.В.**, к.м.н., доцент, зав. каф. фармакологии (ORCID: 0000-0003-1904-2692)

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

**E-mail:** julia\_agapova\_3@mail.ru

В статье представлен обзор данных по антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori*. Обобщенная информация получена из официальных источников: клинических рекомендаций Российской Федерации и руководств, а также на основании научных трудов, опубликованных в поисковых системах PubMed и Springer. Собраны данные о схемах эрадикационной терапии в России и зарубежом. Также в статье приведены показатели устойчивости штаммов *Helicobacter pylori* к кларитромицину, метронидазолу и данные двойной устойчивости. Указаны различия с точки зрения генетических аспектов в возникновении антибиотикорезистентности.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, *Helicobacter pylori*, кларитромицин, метронидазол, *vacA*.

Около 80 % населения Российской Федерации страдает той или иной формой хронического гастрита. В настоящее время основной причиной гастрита считается заражение грамотрицательной бактерией – *Helicobacter pylori*. Согласно российским клиническим рекомендациям: «Эрадикация *H. pylori* способствует излечению хронического гастрита и устранению его морфологических проявлений независимо от продолжения антисекреторной терапии». Соответственно, применение антибактериальных средств при лечении хронического гастрита является чрезвычайно распространенным, основанным на высокой эффективности. К сожалению, эффективность эрадикации *H. pylori* ежегодно снижается; появление устойчивых к кларитромицину штаммов было объявлено Всемирной организацией здравоохранения глобальной угрозой [1].

**Цель работы.** Изучить распространенность антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* по данным литературных источников.

**Задачи работы:**

1. Рассмотреть последние научные исследования, клинические рекомендации Российской Федерации и зарубежных стран и выяснить основные схемы лечения.
2. Сравнить показатели резистентности *Helicobacter pylori* в разных странах.
3. Выявить основные различия в возникновении резистентности к антибиотикам различных штаммов *Helicobacter pylori*.

Хронический гастрит имеет множество классификаций, но в современных условиях, этиологическая классификация является самой важной, потому что благодаря ей строится основное лечение. Эрадикационная терапия, по мнению многих зарубежных и отечественных авторов, является самой эффективной мерой профилактики хронических заболеваний желудка, в том числе язвенной болезни, МАЛТ-лимфомы и рака желудка [2].

Согласно российским клиническим рекомендациям [3] существует несколько линий и вариантов эрадикационной терапии.

В качестве схемы первой линии служит стандартная тройная схема эрадикационной терапии, включающая в себя ингибиторы протонного насоса (ИПН) (в стандартной дозе (омепразол 20 мг/пантопразол 40-20 мг/рабепразол 20 мг/эзомепразол 20 мг) 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). Альтернативным вариантом эрадикационной терапии первой линии (например, при непереносимости препаратов группы пенициллина) может быть назначена классическая четырехкомпонентная схема на основе висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в сутки) в комбинации с ИПН (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки), метронидазолом (по 500 мг 3 раза в сутки).

Терапия второй линии. Квадротерапия с висмута трикалия дицитратом применяется так же как основная схема терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии. Другой схемой терапии второй линии служит эрадикационная схема, включающая в себя ИПН (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин (в дозе 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (в дозе 1000 мг 2 раза в сутки).

Терапия третьей линии подбирается индивидуально в зависимости от выбора предшествующих схем лечения при возможности по данным определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

По данным Cheu и соавт. [4] (Американский журнал гастроэнтерологии) к вариантам первой линии относятся: стандартная тройная терапия с кларитромицином (при непереносимости амоксициллина – его замена на метронидазол), классическая четырехкомпонентная терапия с висмутом, сопутствующая терапия (ИПН в стандартной дозе, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, нитроимидазол 500 мг 2 раза в сутки), последовательная схема (первые 5-7 дней ИПН в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, затем следующие 5-7 дней ИПН в стандартной дозе + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + нитроимидазол 500 мг 2 раза в сутки), гибридная схема (первая неделя: ИПН в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки; вторая неделя: ИПН в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + нитроимидазол 500 мг 2 раза в сутки), тройная эрадикационная терапия с левофлоксацином (ИПН в стандартной дозе + левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки). Важно отметить, что лишь первая схема одобрена FDA (Food and Drug Administration).

Во многих частях мира стандартная тройная терапия, включающая ингибитор протонной помпы с амоксициллином и кларитромицином, по-прежнему является наиболее часто используемой терапией первой линии. Эта комбинация была предложена на V Маастрихтском консенсусе и в последующем заменила менее эффективные тройные методы лечения [5]. Однако в последние годы данная схема становится менее эффективной за счет неуклонного роста резистентности *H.pylori* к кларитромицину [6]. Показатели эрадикации обратно пропорциональны росту устойчивости к антибиотикам и варьируются в зависимости от региона, что, в свою очередь, связано с потреблением и назначением антибиотиков населению в целом. В связи с вышеназванными причинами существуют схемы выбора терапии первой линии и первым показанием для выбора в них является показатель резистентности *Helicobacter pylori* в данном конкретном регионе. И главным критерием выбора является показатель резистентности величиной 15 %, таким образом, если резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в данном регионе составляет менее 15 %, то назначение стандартной тройной терапии оправдано, если более 15 % – то следует выбирать из альтернативных схем [7].

В настоящее время для превентивного понимания эффективности эрадикационной терапии наиболее важны показатели резистентности к следующим антибиотикам: кларитромицин, метронидазол и двойная устойчивость к кларитромицину и метронидазолу.

Средний уровень резистентности 650 штаммов *H. Pylori*, выявленных в различных регионах России за последние 10 лет, к кларитромицину составила 8.3 %, к метронидазолу – 35.8 % [8].

Распространенность штаммов *H. pylori* с двойной устойчивостью к кларитромицину и метронидазолу составляет 3.3 % [9]. Однако важно учитывать, что в Российской Федерации в большинстве регионов не ведется учет данных по уровням устойчивости к антибиотикам.

Данные в Китайской Народной Республике сильно отличаются: устойчивость *H. Pylori* составила 17 % к кларитромицину, 44 % к метронидазолу [10]. Также исследовалась именно первичная резистентность и та составила 28.9 % к кларитромицину и 63.8 % к метронидазолу [11]. Кроме того, имеются исследования, в которых исследовалась чувствительность изолятов *H.pylori*, полученных от популяций, представители которых получали лечение и нет. В группе ранее получавших лечение наблюдался более высокий уровень резистентности к антибиотикам (99.2 % к метронидазолу, 58.3 % к кларитромицину) по сравнению со взрослыми, не получавшими лечения (78 % к метронидазолу и 19 % к кларитромицину) [12]. Таким образом, важно повысить эффективность лечения *H. pylori* первой линии, что могло бы избежать возникновения вторичной резистентности.

По данным Всемирной организации гастроэнтерологов [13] в Северной и Южной Америке общая резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в среднем составляет 14 % к кларитромицину, 27 % к метронидазолу, 2 % – двойная, при этом первичная устойчивость к кларитромицину составляет 10 %, к метронидазолу 23 %. Вторичная резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину составляет 18 %, к метронидазолу – 30 %, что также подтверждает вывод о том, что важно избежать назначения второй и последующих линий эрадикационной терапии, а добиться положительного результата с первого раза [14].

Известно, что устойчивость микроорганизмов, в том числе и *Helicobacter pylori*, растет из-за нерационального использования антимикробных препаратов, но все ли заканчивается на этом? М. Karbalaei, A. Abadi и соавт. [15] установили, что нет, большое значение играют и факторы вирулентности.

Вакуолизирующий цитотоксин А (*vacA*) и ассоциированный с цитотоксином ген А (*CagA*) рассматриваются как основные факторы вирулентности *H. pylori*. Полноразмерный анализ последовательностей гена *vacA* показал, что этот ген имеет мозаичную структуру и кодируется различными аллелями подсемейств s1, m1 и m2, обладающими собственной биологической активностью [15]. Генотип *vacA* s1/m1 обладает наибольшей токсичностью для клеток-хозяев, в то время как генотип *vacA* s2/m2 биологически неактивен.

Авторы [15] установили, что наличие гена *vacA* s1m1 значительно снижало риск развития резистентности к метронидазолу (OR: 0.41; 95% ДИ: 0.20–0.86). *VacA* s2m2 снижает устойчивость к обоим антибиотикам одновременно (кларитромицину, метронидазолу). *VacA* s1m2 снижает резистентность к кларитромицину и метронидазолу, в то время как *vacA* s2 m1 снижает резистентность только к кларитромицину. *CagA* значительно повышает резистентность к метронидазолу (OR: 2.69; 95 % ДИ: 1.24–5.83; значение p: 0.01), но после обрезки выборки данный результат не подтвердился.

**Заключение.** Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* представляет собой существенную проблему в современном обществе. Важно добиваться положительного результата в ходе первой линии терапии, так как результаты вторичной резистентности крайне велики. Для эффективной первичной эрадикационной терапии рекомендуется определение первичной антибиотикорезистентности с помощью посева изолятов *H. pylori* на питательные среды с антибиотикограммой или с помощью молекулярно-генетических методов, но данные методы являются дорогостоящими и длительными, поэтому нужно вести учет данных по уровням устойчивости в каждом регионе.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.29 Клиническая фармакология

76.29.34 Гастроэнтерология и гепатология

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития

## ЛИТЕРАТУРА

1. Keikha M., Askari P., Ghazvini K., Karbalaei M. Levofloxacin-based therapy as an efficient alternative for eradicating *Helicobacter pylori* infection in Iran: a systematic review and meta-analysis // J Glob Antimicrob Resist. 2022. Vol. 29. P. 420–429.

2. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sugano, J. Tack, E. J. Kuipers [et al.] // *Gut*. 2015. Vol. 64(9). P. 1353-1367.
3. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита/ В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021. 31(4). С. 70–99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>
4. Chey W. D., Leontiadis G. I., Howden C. W., Moss S. F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection // *Am J Gastroenterol*. 2018. Vol. 113(7). P. 1102. doi: 10.1038/s41395-018-0132-6.
5. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG) / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997. Vol. 9(1). P. 1–2. doi: 10.1097/00042737-199701000-00002.
6. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults / C. A. Fallone, N. Chiba [et al.] // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 151(1). P. 51–69. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
7. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O'Morain [et al.] // *Gut*. 2017. Vol. 66(1). P. 6–30.
8. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В. Т. Ивашкин [и др.] // *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018. Т. 28. N. 1. С. 55-70.
9. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) / В. Т. Ивашкин [и др.] // *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017. Т. 27. N. 4. С. 4-21.
10. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-pacific region: A systematic review and meta-analysis / Y. T. Kuo, J. M. Liou, E. M. El-Omar [et al.] // *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2017. Vol. 2(10). P. 707–715. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30219-4.
11. Hu Y., Zhu Y., Lu N. H. Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance // *J. Front. Cell Infect. Microbiol.* 2017. Vol. 7(168).
12. Characteristics of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: data from four different populations / D. S. Liu, Y. H. Wang, Z. H. Zhu [et al.] // *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Vol. 27(8). P. 192.
13. *Helicobacter pylori* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines / P. Katelaris, R. Hunt [et al.] // *J Clin Gastroenterol*. 2023. Vol. 57(2). P. 111-126.
14. Clinical relevance of the *cagA* and *vacA* s1m1 status and antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis / M. Karbalaei [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. 2022. Vol. 22(1). P. 573.
15. A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer / J. L. Rhead, D. P. Letley, M. Mohammadi [et al.] // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 133(3). P. 926–936.

## SUMMARY

### ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *HELICOBACTER PYLORI*

**Agapova J.V.**, 5<sup>th</sup> year student of the Faculty of Medicine of IATE NRU MEPhI (ORCID: 0009-0000-0291-1789)  
 Scientific supervisor: **Ulanova T.V.**, 1<sup>st</sup> Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,  
 Head of the Department of Pharmacology (ORCID: 0000-0003-1904-2692)  
 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  
**E-mail:** julia\_agapova\_3@mail.ru

The article presents an overview of data on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*. The generalized information is obtained from official sources: clinical recommendations of the Russian Federation and guidelines, as well as on the basis of scientific papers published in PubMed and Springer search engines. Data on eradication therapy schemes in Russia and abroad have been collected. The article also provides indicators of resistance of *Helicobacter pylori* strains to clarithromycin, metronidazole and double resistance data. Differences in terms of genetic aspects in the occurrence of antibiotic resistance are indicated.

**Key words:** *antibiotic resistance, Helicobacter pylori, clarithromycin, metronidazole, vacA.*

## REFERENCES

1. Keikha M., Askari P., Ghazvini K., Karbalaei M. Levofloxacin-based therapy as an efficient alternative for eradicating *Helicobacter pylori* infection in Iran: a systematic review and meta-analysis // *J Glob Antimicrob Resist*. 2022. Vol. 29. P. 420–429.
2. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sugano, J. Tack, E. J. Kuipers [et al.] // *Gut*. 2015. Vol. 64(9). P. 1353-1367.
3. Ivashkin, V.T. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the association «Endoscopic Society of RANDO» for the diagnosis and treatment of gastritis, duodenitis/ V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, T.L. Lapina [et al.] // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021. 31(4). С. 70–99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99> (In Russ)

4. Chey W. D., Leontiadis G. I., Howden C. W., Moss S. F. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection // Am J Gastroenterol. 2018. Vol. 113(7). P. 1102. doi: 10.1038/s41395-018-0132-6.
5. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection the Maastricht Consensus Report. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPHG) / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Eur J. Gastroenterol Hepatol. 1997. Vol. 9(1). P. 1–2. doi: 10.1097/00042737-199701000-00002.
6. The Toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults / C. A. Fallone, N. Chiba [et al.] // Gastroenterology. 2016. Vol. 151(1). P. 51–69. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
7. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O'Morain [et al.] // Gut. 2017. Vol. 66(1). P. 6–30.
8. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association / V. T. Ivashkin [et al.] // Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018. Vol. 28(1). P. 55-70. (In Russ)
9. Treatment of Helicobacter pylori infection: mainstream and innovations (Review of literature and resolution of Advisory council of the Russian gastroenterological association, May 19, 2017) / V. T. Ivashkin [et al.] // Ross z gastroenterol gepatol koloproktol. 2017. Vol. 27(4). P. 4-21. (In Russ)
10. Primary antibiotic resistance in Helicobacter pylori in the Asia-pacific region: A systematic review and meta-analysis / Y. T. Kuo, J. M. Liou, E. M. El-Omar [et al.] // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2017. Vol. 2(10). P. 707–715. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30219-4.
11. Hu Y., Zhu Y., Lu N. H. Novel and effective therapeutic regimens for Helicobacter pylori in an era of increasing antibiotic resistance // J. Front. Cell Infect. Microbiol. 2017. Vol. 7(168).
12. Characteristics of Helicobacter pylori antibiotic resistance: data from four different populations / D. S. Liu, Y. H. Wang, Z. H. Zhu [et al.] // Antimicrob Resist Infect Control. 2019 Vol. 27(8). P. 192.
13. Helicobacter pylori World Gastroenterology Organisation Global Guidelines / P. Katelaris, R. Hunt [et al.] // J Clin Gastroenterol. 2023. Vol. 57(2). P. 111-126.
14. Clinical relevance of the cagA and vacA s1m1 status and antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis / M. Karbalaei [et al.] // BMC Infectious Diseases. 2022. Vol. 22(1). P. 573.
15. A new Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer / J. L. Rhead, D. P. Letley, M. Mohammadi [et al.] // Gastroenterology. 2007. Vol. 133(3). P. 926–936.

УДК 579.61

## ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Алексеева Е.А., маг. 1 года обучения, Алексаночкин Д.И., маг. 1 года обучения

Руководитель: Фоменко И.А., к. т. н., доц.

ФГБОУ ВО Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)

125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.11, Российская Федерация

E-mail: katrin\_ea@bk.ru

Пробиотики, как живые микроорганизмы, имеют потенциал оказывать благоприятное воздействие на здоровье человека. Однако, помимо их положительных свойств, пробиотики могут вызывать разнообразные побочные эффекты. Данная работа посвящена рассмотрению исследований, связанных с негативным проявлением действия пробиотиков на организм человека, а также поиску их альтернативной замены.

**Ключевые слова:** пробиотики, побочные эффекты пробиотиков, метаболиты, метабиотики, эффективность использования метабиотиков.

Согласно современным научным исследованиям, человек представляет собой консорциум многочисленных бактерий, архей и вирусов, которые играют фундаментальную роль в здоровье и заболеваниях человека [1]. Наибольший интерес вызывают пробиотические микроорганизмы, поскольку многие терапевтические средства, диетические продукты и добавки, содержащие пробиотики, внедрены в практику для поддержания здоровья человека: профилактики и лечения заболеваний. Пробиотические свойства наблюдались у многих бактерий и грибов, но наибольшее распространение получили пробиотические штаммы, принадлежащие к родам *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, а также представители рода дрожжей *Saccharomyces* [2].

В настоящее время на рынке становятся все более популярными пищевые продукты, содержащие пробиотические микроорганизмы. По прогнозам, в 2024 году спрос на эти продукты вырастет до 65 миллиардов долларов [3].

Пробиотики способны оказывать благоприятное воздействие на здоровье человека. Однако, помимо положительных свойств, способны вызывать разнообразные побочные эффекты, такие как: системные инфекции, стимулировать иммунную систему, нарушать обмен веществ и участвовать в горизонтальном переносе генов. Увеличиваются случаи, когда эти бактерии могут быть ответственны за аллергическую сенсибилизацию и аутоиммунные нарушения [4, 5].

Пробиотические микроорганизмы могут обладать приобретенными генами устойчивости к антибиотикам, связанными с мобильными генетическими элементами (плазмидами, транспозонами), которые позволяют этим организмам

передавать эту генетическую информацию другим микроорганизмам. Такие события рекомбинации могут не только привести к распространению нежелательных генов среди кишечных микроорганизмов, но и вызвать перестройки в микробных геномах и изменить характер экспрессии генов в бактериях-реципиентах [1, 6].

В статье Marcelo C Appel-da-Silva и соавторов был рассмотрен такой побочный эффект, как фунгемия, вызванная применением пробиотиков. Исследования показывают, что для здоровых пациентов пробиотические препараты безопасны и не имеют побочных эффектов, однако у пациентов с тяжелыми желудочно-кишечными заболеваниями, у лиц с угнетенным иммунитетом или в результате других заболеваний, приеме лекарств, риск грибкового заболевания, связанного с пробиотиками, особенно *Saccharomyces boulardii*, высок [7].

Таким образом, предпринимаются попытки найти альтернативные, более безопасные и эффективные аналоги пробиотиков [8]. Метабиотики – многофункциональные метаболиты, продуцируемые пробиотическими микроорганизмами, обладающие антимутагенным, противовоспалительным и даже антиметастатическим потенциалом [9].

На кафедре биотехнологии и технологии продуктов биоорганического синтеза в РОСБИОТЕХ планируется провести научное исследование, посвященное поиску продуцентов метабиотиков, их выделение, изучение свойств и разработка препаратов на их основе.

**Заключение.** Таким образом, ожидается активное исследование и разработка различных препаратов, на основе метабиотиков, которые смогли бы полностью или частично заменить пробиотики, уменьшив при это спектр побочных эффектов. В частности, ожидается, что их эффективность будет подтверждена исследованиями на людях, имеющих опухолевые заболевания [10].

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.27.00 Микробиология

34.27.51 Бактерийные препараты

## ЛИТЕРАТУРА

1. Shenderov B. A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception // Microb Ecol Health Dis. 2013. Vol. 24(1). DOI: 10.3402/mehd.v24i0.20399
2. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease / S. Hempel, S. Newberry, A. Ruelaz, Z. Wang, J. N. Miles, M. J. Suttrop, B. Johnsen, R. Shanman, W. Slusser, N. Fu, A. Smith, B. Roth, J. Polak, A. Motala, T. Perry, P. G. Shekelle // Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2011. N. 200.
3. Zawistowska-Rojek A., Tyski S. Are Probiotic Really Safe for Humans? // Pol J Microbiol. 2018. Vol. 67(3). P. 251-258. DOI: 10.21307/pjm-2018-044.
4. Guilherme L., Kalil J., Cunningham M. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease // Autoimmunity. 2006. Vol. 39(1). P. 31-39. DOI: 10.1080/08916930500484674
5. The role of components of Bifidobacterium and Lactobacillus in pathogenesis and serologic diagnosis of autoimmune thyroid diseases / E. P. Kiseleva, K. I. Mikhailopulo, O. V. Sviridov, G. I. Novik, Y. A. Knirel, D. E. Szwajcer // Benef Microbes. 2011 Vol. 2(2). P.139-154. DOI: 10.3920/BM2010.0011.
6. Van Reenen C. A., Dicks L. M. Horizontal gene transfer amongst probiotic lactic acid bacteria and other intestinal microbiota: what are the possibilities? A review // Arch Microbiol. 2011. Vol. 193(3). P.157-168. DOI: 10.1007/s00203-010-0668-3.
7. *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* fungemia following probiotic treatment / M. C. Appel-da-Silva, G. A. Narvaez, L. R. R. Perez, L. Drehmer, J. Lewgoy // Medical Mycology Case Reports. 2017. Vol. 18. P. 15-17. DOI: 10.1016/j.mmcr.2017.07.007
8. Orchestration of Obesolytic Activity of Microbiome: Metabiotics at Centre Stage / B. Kapoor, A. Singh, M. Gulati, S.K. Singh, P. Rani, Q. Alzahrani, K. Dua, H. Dureja, L. Corrie // Curr Drug Metab. 2022. Vol. 23(2). P. 90-98. DOI: 10.2174/1389200223666220211095024.
9. Sharma M., Shukla G. Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer // Front Microbiol. 2016. Vol. 7(1940). DOI: 10.3389/fmicb.2016.01940.
10. Jang H. J., Lee N. K., Paik H. D. A Narrative Review on the Advance of Probiotics to Metabiotics // J Microbiol Biotechnol. 2024. Vol. 34(3). P. 487-494. DOI: 10.4014/jmb.2311.11023.

## SUMMARY

### FEATURES OF THE EFFECT OF PROBIOTICS ON THE HUMAN BODY

Alekseeva E.A., 1<sup>st</sup> student master's degree, Aleksanochkin D.I., 1<sup>st</sup> student master's degree

Leader: Fomenko I.A., Candidate of Technical Sciences, docent  
FGBOU VO Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH)  
125080, Moscow, Volokolamsk highway, 11, Russian Federation

E-mail: katrin\_ea@bk.ru

Probiotics, as living microorganisms, have the potential to have beneficial effects on human health. However, in addition to their positive properties, probiotics can cause a variety of side effects. This work is devoted to the consideration of studies related to the negative effects of probiotics on the human body, as well as the search for their alternative replacement.

**Key words:** *probiotics, side effects of probiotics, metabolites, metabiotics, efficacy of metabiotics.*

## REFERENCES

1. Shenderov B. A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception // *Microb Ecol Health Dis.* 2013. Vol. 24(1). DOI: 10.3402/mehd.v24i0.20399
2. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease / S. Hempel, S. Newberry, A. Ruelaz, Z. Wang, J. N. Miles, M. J. Suttrop, B. Johnsen, R. Shanman, W. Slusser, N. Fu, A. Smith, B. Roth, J. Polak, A. Motala, T. Perry, P. G. Shekelle // *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2011. N. 200.
3. Zawistowska-Rojek A., Tyski S. Are Probiotic Really Safe for Humans? // *Pol J Microbiol.* 2018. Vol. 67(3). P. 251-258. DOI: 10.21307/pjm-2018-044.
4. Guilherme L., Kalil J., Cunningham M. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease // *Autoimmunity.* 2006. Vol. 39(1). P. 31-39. DOI: 10.1080/08916930500484674
5. The role of components of Bifidobacterium and Lactobacillus in pathogenesis and serologic diagnosis of autoimmune thyroid diseases / E. P. Kiseleva, K. I. Mikhailopulo, O. V. Sviridov, G. I. Novik, Y. A. Knirel, D. E. Szwajcer // *Benef Microbes.* 2011 Vol. 2(2). P.139-154. DOI: 10.3920/BM2010.0011.
6. Van Reenen C. A., Dicks L. M. Horizontal gene transfer amongst probiotic lactic acid bacteria and other intestinal microbiota: what are the possibilities? A review // *Arch Microbiol.* 2011. Vol. 193(3). P.157-168. DOI: 10.1007/s00203-010-0668-3.
7. *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* fungemia following probiotic treatment / M. C. Appel-da-Silva, G. A. Narvaez, L. R. R. Perez, L. Drehmer, J. Lewgoy // *Medical Mycology Case Reports.* 2017. Vol. 18. P. 15-17. DOI: 10.1016/j.mmcr.2017.07.007
8. Orchestration of Obesolytic Activity of Microbiome: Metabiotics at Centre Stage / B. Kapoor, A. Singh, M. Gulati, S.K. Singh, P. Rani, Q. Alzahrani, K. Dua, H. Dureja, L. Corrie // *Curr Drug Metab.* 2022. Vol. 23(2). P. 90-98. DOI: 10.2174/1389200223666220211095024.
9. Sharma M., Shukla G. Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer // *Front Microbiol.* 2016. Vol. 7(1940). DOI: 10.3389/fmicb.2016.01940.
10. Jang H. J., Lee N. K., Paik H. D. A Narrative Review on the Advance of Probiotics to Metabiotics // *J Microbiol Biotechnol.* 2024. Vol. 34(3). P. 487-494. DOI: 10.4014/jmb.2311.11023.

УДК 616-002.5

### ПРИМЕНЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Аллахвердиев А.М., студ. 5 курса лечебного факультета, Колпаков Р.Ю., студ. 4 курс лечебного факультета  
Руководитель: Ландарь А.Н., к.м.н., доц. кафедры фармакологии  
ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России  
460014, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6, Российская Федерация  
E-mail: loy25od@yandex.ru

Туберкулез остается одной из серьезных проблем общественного здоровья. Растущее появление новых штаммов *M. tuberculosis*, устойчивых к антибиотикам, приводят к использованию новых альтернативных вариантов. Наночастицы серебра являются перспективными препаратами для лечения заболеваний. Однако их применение ограничено их относительно высокой токсичностью.

**Ключевые слова:** туберкулез, наночастицы, микобактерия, серебро, устойчивость.

Туберкулез до сих пор остается серьезным заболеванием в структуре общественного здравоохранения. На 2022 год согласно Федеральной службе государственной статистики заболеваемость туберкулезом по России составила 31,1 на 100 тысяч населения; смертность – 3,8 на 100 тысяч населения. При этом стали увеличиваться случаи лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, что создает дополнительные трудности в его лечении. В связи с этим стали разрабатываться и исследоваться новые способы лечения, одним из которых стало применение нанотехнологий, а именно наночастицы серебра. Серебро в форме наночастиц и его комбинации с антибиотиками в последнее время получили значительное признание в качестве потенциальных антибактериальных молекул в медицине и здравоохранении. Это связано с непрерывным ростом потребления антибиотиков и кризисом антибиотикорезистентности. Внутриклеточное выживание является одним из ключевых патогенных факторов микобактерий, таких как *M. tuberculosis*, возбудителя туберкулеза. Недавние исследования показали, что наночастицы серебра обладают высоким антимикобактериальным эффектом как в бактериальных культурах, так и в макрофагах. Это делает их перспективными кандидатами для разработки новых противотуберкулезных препаратов. Исследование этой новой концепции антимикобактериальных наночастиц может изменить современные взгляды на терапию туберкулеза.

**Цель работы** рассмотреть эффективность применения наночастиц серебра в лечении туберкулеза.

**Задачи:** оценить механизм действия наночастиц серебра, преимущества и недостатки наночастиц серебра в лечении туберкулеза.

Наночастицы серебра стали применяться еще с XIX-XX вв., однако с появлением антибиотиков от такого способа лечения инфекционных заболеваний отказались. Лишь последние десятилетия в связи с развитием резистентности к антибактериальным препаратам и благодаря своему механизму действия и широкому спектру наночастицы серебра демонстрируют широкий потенциал.

Наночастицы серебра эффективны как против анаэробных, так и против аэробных бактерий. Говоря о механизме действия, стоит отметить, что он опосредован как самими ионами серебра, так и активными формами кислорода (АФК), нацеленными на различные компоненты клетки: бактериальную стенку, тРНК, дыхательную цепь, репликацию ДНК, ферменты. Наночастицы серебра, связываясь с клеточной стенкой, приводят к ее разрушению, изменению трансмембранного транспорта, выходу ионов из клетки и в дальнейшем гибели клетки. При этом стоит отметить, что способность адсорбироваться на бактериальной мембране зависит от электростатических сил. Было доказано, что положительно заряженные наночастицы серебра имеют более выраженный бактерицидный эффект, чем отрицательно заряженные. Проникая внутрь клетки, ионы серебра связываются с тиолами, аминами, фосфатами, формируя прочные связи, способствующие нарушению структур клетки: ДНК, цитоскелет, рибосомы, митохондрии и др. Это имеет преимущество относительно антибиотиков, которые, как правило, нацелены точно.

Новым методом в противотуберкулезной терапии стали комбинации наночастиц серебра с антибиотиками, что способствует повышению эффективности лекарственных средств. Преимущества терапии: большая длительность действия препарата, меньше побочных эффектов, возможность точечной доставки к бактерии, увеличение периода полураспада, медленное высвобождение и контроль действия антибиотика. Так, например, Kreytsberg и др. показали в исследовании *in vitro*, что при дополнении антибиотиков наночастицами серебра при лечении туберкулеза (было использовано 1164 штамма *M. tuberculosis*) усиливался антибактериальный эффект изониазида, рафампицина, офлоксацина, канамицина. Также Chen и др. показали, что наночастицы серебра эффективны в альгинатной оболочке, которая способствует улучшению биосовместимости и снижению токсического эффекта ионов серебра. Исследования выявили эффективность наночастиц как по отношению к устойчивым штаммам *M. tuberculosis*, так и по отношению к покоящимся формам. Selim A. и др. показали, что синтезированные наночастицы серебра эффективны по отношению к *M. tuberculosis* и *M. bovis* в дозировке 1-16 мкг/мл и 4-32 мкг/мл соответственно.

Однако исследований, которые показывали бы потенциал комбинации препаратов *in vivo*, в разы меньше. Захарин А.В. и Хохлов А.Л. показали, что применение комбинации наночастиц серебра размеров 3-60 нм и изониазида в лечении мышей имбредной линии BALB/c, у которых развивался лекарственно-устойчивый туберкулез, было более эффективным в отличие от их использования по отдельности. Ураскулова Б.Б., Гюсан А.О. показали, что арговит-С в концентрации 3,3 % (препарат кластерного серебра, стабилизированного низкомолекулярным поливинилпирролидоном) проявил более высокую терапевтическую активность при лечении туберкулеза гортани по сравнению со стандартными противотуберкулезными препаратами. Кроме того, было отмечено более быстрое рассасывание инфильтратов, рубцевание и восстановление голосовой функции, уменьшением сроков бактериовыделения.

Тем не менее у наночастиц серебра имеются и недостатки. Первым из них считается их относительно высокая токсичность, однако сейчас проводятся попытки снизить ее путем применения дополнительных веществ (например, альгинат). АФК, которые являются одним из механизмов действия наночастиц, также могут влиять и на нормальные клетки, приводя к развитию воспаления, апоптозу, некрозу, повреждению ДНК с последующими мутациями и развитием онкопатологий. Если говорить о размере, то крупные наночастицы размером 50-100 нм обладают более низким бактерицидным действием по сравнению с частицами меньшего размера.

Таким образом, туберкулез представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, поскольку устойчивые к противотуберкулезным препаратам штаммы *Mycobacterium tuberculosis* продолжают распространяться. В настоящее время нанотехнологии и исследования наночастиц привлекают пристальное внимание как потенциально ценные инструменты для улучшения лечения туберкулеза.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.09.00 Биотехнология Сырье и продукты для биотехнологического производства

76.00.00 Медицина и здравоохранение

УДК 63:632.937

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ШТАММА РОДА *STREPTOMYCES* ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ХРАНЕНИЯ

Антонова Д.Ю.<sup>1</sup>, студ. 4 курса

Руководители: Бойкова И.В.<sup>1</sup>, к.б.н., ведущий научный сотрудник,

Некрасова Е.В.<sup>2</sup>, старший преподаватель кафедры биотехнологии

<sup>1</sup>Всероссийский НИИ защиты растений

ФГБНУ ВИЗР, 196608, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ш. Подбельского, д. 3, Российская Федерация

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** antonova.darya@pharminnotech.com

В ходе работы приведены результаты по исследованию биологической активности штамма *Streptomyces verticillatus*. Kniss 1130/53 (ДИА-0018), оживлённого после длительного коллекционного хранения.

**Ключевые слова:** актиномицеты, стрептомицеты, микроорганизмы, антагонистическая активность, фунгицидная активность, инсектицидная активность, фитопатогенные грибы.

Как и возбудители инфекции человека, так и фитопатогенные микроорганизмы с течением времени способны вырабатывать механизмы устойчивости к обработке биопрепаратами. Некоторые коллекционные штаммы, только что оживлённые после длительного хранения, при проверке проявили выраженную антагонистическую активность против фитопатогенов, потому могут показать свою эффективность в борьбе с ними. В представленной работе изучается один из таких штаммов.

**Цель работы:** изучение биологической активности штамма *Streptomyces verticillatus*. Kniss 1130/53 (ЛИА-0018) и оценка изменения его свойств после длительного хранения.

**Экспериментальная часть.** Объектом исследования выступал штамм *Streptomyces verticillatus*. Kniss 1130/53 (ЛИА-0018), группа – буровато-белые мутовчатые. Штамм был выделен в г. Керчь (Крым), образец получен в августе 1958 г. Штамм выделен 28.08.1958 г.

В качестве тест-культур для первичной проверки активности штамма использовали фитопатогенные бактерии: *Clavibacter michiganensis* (Smith) Davis et al, *Pseudomonas syringae* P.V. maculicula Van Hall, *Pseudomonas syringae* P.V. tomato Van Hall; фитопатогенные грибы: *Alternaria solani* Sorauer, *Fusarium culmorum* (W.G. Sm.), *Fusarium graminearum* Schwabe, *Fusarium oxysporum* Schltdl, *Fusarium solani* (Mart.) Sacc., *Fusarium sporotrichioides* Sherb, *Sphaeropsis malorum* Peck.; насекомое *Megoura vicia* Buckton.

Первичная проверка штамма была проведена с целью определения активности после длительного коллекционного хранения. Для проведения опыта с насекомым *Megoura vicia* Buckton (виковая тля) был взят штамм ЛИА-0065, оживлённый после хранения, он был использован в качестве сравнения с активностью исследуемого штамма, а также контрольные образцы насекомых, не обработанные культуральной жидкостью. Результаты первичной проверки представлены в таблицах 1 и 2.

**Таблица 1 – Антагонистическая активность культуральной жидкости *Streptomyces verticillatus*. Kniss 1130/53 (ЛИА-0018) в отношении фитопатогенных микроорганизмов**

Тест-культура	Антагонистическая активность, зона задержки или отсутствия роста тест-культуры, мм
<i>Clavibacter michiganensis</i>	40x30
<i>Pseudomonas syr.maculicula</i>	Отсутствие активности
<i>Pseudomonas syr. tomato</i>	35x35
<i>Alternaria solani</i>	50x45
<i>Fusarium culmorum</i>	20x20
<i>Fusarium graminearum</i>	30x30
<i>Fusarium oxysporum</i>	35x35
<i>Fusarium solani</i>	20x20
<i>Fusarium sporotrichioides</i>	30x30
<i>Sphaeropsis malorum</i>	35x35

**Таблица 2 – Инсектицидной активности культуральной жидкости *Streptomyces verticillatus*. Kniss 1130/53 (ЛИА-0018) в отношении виковой тли**

Номер штамма	Повторность	Кол-во в опыте	Часы учёта гибели тли, ч					% гибели
			2	4	6	8	24	
ЛИА-0018 (целевая культура)	1	20	1	2	12	15	20	100
	2	20	0	1	9	15	20	
	3	20	0	0	3	11	20	
ЛИА-0065 (штамм для сравнения)	1	20	0	2	2	2	11	56,6
	2	20	0	0	0	1	14	
	3	20	0	0	0	0	9	
Контроль (вода)	1	20	0	0	0	0	0	0
	2	20	0	0	0	0	0	
	3	20	0	0	0	0	0	

По данным таблиц 1 и 2 видно, что штамм проявил высокую антагонистическую активность по отношению к представителям возбудителей порчи и заболеваний сельскохозяйственных культур. Сравнение со штаммом ЛИА-0065 показало, что штамм ЛИА-0018 является более эффективным. На основании результатов, приведённых выше, штамм был выбран для дальнейшей работы.

Для получения изолированных клонов использовали метод истоцающего посева оживлённой культуры, взятой со скошенного агара, на плотной питательной среде 19/6. Выращивание клонов проводилось путём термостатирования

при температуре 28 °С в течение 4 суток. Было получено 20 клонов, каждый из которых пересевали на скошенный агар. Для получения культуральной жидкости использовали жидкую питательную среду №5, пересев проводили путём переноса фрагмента скошенного агара, содержащего культуру, размером 1 см<sup>3</sup>, в колбу Эрленмейера объёмом 750 мл, содержащую 100 мл среды. Культивирование проводили в термостатируемой качалке в течение 4 суток при следующих условиях: температура 28 °С, 160 об/мин.

В качестве тест-культур для проверки активности клонов были выбраны следующие фитопатогенные грибы: *F. graminearum*, *Alt. solani*. Основанием выбора послужила их высокая патогенность в отношении овощных культур. Фунгицидную активность культуральной жидкости моноклонов проверяли методом диффузии в агар.

Результаты проверки активности клонов стрептомицета представлены в таблице 3:

**Таблица 3 – Фунгицидная активность вариантов *Streptomyces verticillatus*. Kniss 1130/53 (ЛИА-0018) в отношении фитопатогенных грибов *Fusarium graminearum* и *Alternaria solani***

№ клонов	<i>Fusarium graminearum</i>	<i>Alternaria solani</i>
1	35x35	40x40
2	30x30	40x40
3	30x35	40x40
4	30x35	40x40
5	30x35	40x40
6	35x40	40x40
7	40x35	40x40
8	30x30	40x40
9	35x40	40x40
10	40x35	40x40
11	35x40	40x40
12	35x35	40x40
13	35x35	40x40
14	35x40	40x40
15	35x40	40x40
16	35x40	40x40
17	35x35	40x40
18	35x35	40x40
19	35x40	40x40
20	35x40	40x40

По данным таблицы 3 видно, что различий в проявлении антагонистической активности по отношению к каждому из выбранных фитопатогенов у моноклонов не было выявлено. Об этом говорят обширные зоны лизиса одинаковых размеров, зафиксированные у каждого из клонов. Вследствие этого можно сделать вывод, что штамм является стабильным. Для проведения следующего этапа можно использовать любые из полученных клонов.

**Заключение.** Были получены моноклональные изоляты оживленного штамма, проведена оценка антагонистической активности полученных штаммов в отношении фитопатогенных грибов. Были отобраны наиболее активные клоны штамма *Streptomyces verticillatus*. Kniss 1130/53 (ЛИА-0018), которые могут быть перспективными в качестве продуцента биопрепарата для защиты сельскохозяйственных культур от микроорганизмов, являющихся возбудителями заболеваний и порчи растений.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.09.39 Микроорганизмы – продуценты для биотехнологического производства

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белахов В. В., Бойкова И. В., Новикова И. И., Колодяжная 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.
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. Коломиец Э. Биопестициды: эффективны и экологичны // Наука и инновации. 2011. Т. 3 N 97. С. 11-13.

## SUMMARY

### DETERMINATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE STRAIN *STREPTOMYCES* AFTER LONG-TERM STORAGE

Antonova D.U., Bachelor of the 4<sup>th</sup> year of study

Supervisors: **Boikova I.V.**<sup>1</sup>, Candidate of Biological Sciences, Leading researcher,  
**Nekrasova E.V.**<sup>2</sup>, Senior lecturer of the Department of Biotechnology of SPCPU

<sup>1</sup>FGBNU «VIZR»

St. Petersburg, Pushkin, sh. Podbelskogo st., 3, 196608, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** Antonova.darya@pharminnotech.com

The article presents interim results on the study of the biological activity of the strain *Streptomyces verticillatus* Kniss 1130/53 (LIA-0018), revived after long-term collection storage.

**Key words:** *actinomyces, streptomyces, microorganisms, antagonistic activity, fungicidal activity, insecticidal activity, phytopathogenic fungi.*

## REFERENCES

1. Belakhov V. V., Boikova I. V., Movikova 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)
2. Boikova I. V. Secondary metabolites of actinomycetes – the basis for the creation of new insecticidal biological products // Bulletin of Plant Protection. 2016. Vol. 3(89). 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)

УДК 614.275

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ФИНАНСИРОВАНИЕ ПРОЕКТОВ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

Антонова О.И., маг. 2 года обучения

Научный руководитель: **Гришина М.Г.**, канд. экон. наук, доцент, доцент кафедры ЭиУ (ORCID: 0000-0002-1267-7081)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** shiryayeva.olesya@spcpcu.ru

В данной статье проведен глубокий анализ конкурентной динамики между дженериковыми и инновационными препаратами, что позволяет лучше понять их преимущества и недостатки. Результаты такого анализа могут быть ключевым фактором для принятия стратегических решений в фармацевтической индустрии.

Особое внимание уделено проблемам, с которыми сталкиваются производители инновационных продуктов. Это важный момент, учитывая, что инновации часто связаны с высокими затратами на исследования и разработки. Рассмотрение путей решения этих проблем через инструменты финансирования, предоставляемые государством, подчеркивает важность партнерства между частным сектором и государственными структурами в сфере фармацевтики.

Важным элементом анализа является выявление эффективных методов финансирования, предлагаемых государством для поддержки инновационных разработок. Эти инструменты не только могут смягчить финансовые бремена на этапе исследований, но и создать стимул для развития новых технологий и подходов в сфере фармацевтики.

**Ключевые слова:** *дженериковые препараты, инновационные препараты, инновационный проект, инструменты финансирования.*

В последнее десятилетие во всем мире идет процесс серьезных изменений в корпоративных бизнес-стратегиях крупных компаний. Они связаны с переходом от традиционной «закрытой» модели осуществления научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ (НИОКР) к модели, предполагающей активное взаимодействие с внешними источниками новых идей и технологий. В обобщающем виде эта новая модель получила наименование Open Innovation (открытые инновации).

Инновационная активность играет ключевую роль в прогрессе коммерческих организаций и становится определяющим фактором конкурентоспособности. Особенно выделяется интерес со стороны властей к фармацевтической отрасли, что связано со стратегической ориентацией на модернизацию экономики. Этот путь предполагает создание отраслей, требующих высокого уровня научных знаний и приносящих значительную добавленную стоимость.

Фармацевтический рынок, несомненно, является высокоинновационным, уступая, возможно, только высокотехнологичным отраслям. В ближайшем будущем он прогнозируется как один из приоритетных объектов для стимулирования экономического развития.

## Конкурентный анализ преимуществ дженериковых и инновационных препаратов на российском рынке

Фармацевтический рынок России выделяется своими особенностями, которые обусловлены присутствием как российских, так и зарубежных производителей. В основном, отечественные компании ориентированы на производство препаратов, давно известных и предназначенных для лечения традиционных заболеваний. В то время как зарубежные компании представлены более разнообразным спектром лекарств, созданных для борьбы с заболеваниями, приоритетными с точки зрения распространенности и смертности, такими как сердечно-сосудистые заболевания, неврологические расстройства и онкология [5].

Однако важной проблемой становится отсутствие собственных инновационных продуктов. Россия, в основном, ориентирована на производство генериков, причем около 88 % рынка приходится на эти низкорентабельные препараты. Такое распределение доходов не позволяет фармацевтическим компаниям выделять значительные средства на исследования и разработки – обычно не более 1-2 % от выручки. Поскольку почти 90 % всех производимых в России препаратов являются генериками, многие из них теряют инновационный характер [3].

Таким образом, можно утверждать, что сильная фармацевтическая промышленность обеспечивает спрос на результаты исследований и разработок академических и отраслевых научных организаций. Это способствует не только развитию инноваций в отрасли, но и росту экономической занятости. Фармацевтическая промышленность может быть источником новых рабочих мест, как в области исследований и разработок, так и в производстве и распространении лекарственных препаратов. Кроме того, фармацевтическая промышленность создает дополнительные возможности для сотрудничества с другими отраслями экономики, такими как логистика, маркетинг и торговля, что способствует еще большему росту занятости и развитию экономики в целом.

Один из значимых проектов в этом направлении представляет собой особую экономическую зону (ОЭЗ) технико-внедренческого типа под названием «Технополис Москва». Эта зона включает в себя пять инвестиционных площадок: Алабушево, Микрон, МИЭТ, Ангстрем и Технополис.

На территории этой ОЭЗ компании имеют возможность заниматься как технико-внедренческой, так и производственной деятельностью при заключении соответствующего соглашения с Правительством Москвы. Город предлагает потенциальным резидентам заранее подготовленные земельные участки с инженерной инфраструктурой для строительства центров НИОКР и производственных зданий. Также доступны в аренду специально адаптированные производственные, лабораторные и офисные помещения, с существенными налоговыми и неналоговыми преференциями.

Резидентам предоставляются преференции не только на региональном, но и на федеральном уровне. Например, действует режим «Свободной таможенной зоны», что означает отсутствие импортных пошлин при ввозе оборудования, комплектующих и сырья на таможенную территорию ОЭЗ. НДС на ввозимое имущество также равен 0 % [6].

На данный момент уже 50 компаний выбрали «Технополис Москва» для своего развития. Это резиденты, представляющие высокотехнологичные разработки в области микроэлектроники, энергосберегающих технологий, приборостроения, информационных и телекоммуникационных технологий, медицинского оборудования, биотехнологий, фармацевтики и нанотехнологий [7].

Один из резидентов данной площадки АО «Р-Фарм», заключил договор о стратегическом партнерстве с ООО «Технология Лекарств». В 2015 году ООО «Технология лекарств» полностью вошла в группу компаний «Р-Фарм» и в настоящее время является R&D подразделением группы компаний «Р-Фарм». Эти разработки основаны на многолетних исследованиях российских и международных научных коллективов и являются передовыми и уникальными в некоторых случаях [9].

Сокращение цикла производства нового фармацевтического препарата представляет собой ключевой показатель инновационной активности в сфере фармацевтики. В настоящее время процесс разработки инновационного препарата обычно занимает около 10–12 лет и требует инвестиций в размере 0,8–1,2 млрд долларов США [5].

На рисунке 1 проиллюстрированы этапы разработки оригинального лекарственного препарата, а также отражены временные рамки, необходимые для создания инновационного лекарственного средства в России [4].



Рисунок 1. Этапы разработки лекарственного препарата

Финансирование проектов инновационной деятельности является способом обеспечения предприятия необходимыми финансовыми ресурсами. Каналы финансирования могут быть как существующими, так и ожидаемыми. Также важным аспектом является наличие субъектов экономических отношений, которые готовы инвестировать капитал в развитие инновационной деятельности организации [3].

Из-за различий в структуре операционных расходов между Россией и странами Запада важно провести параллельное вычисление затрат на различные этапы разработки лекарственных средств. Рассмотрим стоимость пошагово:

1. Сбор и анализ информации:
  - Разработка молекулы;
  - Поиск прототипа (скрининг).

2. Оптимизация прототипа:

Внесение улучшений и оптимизация химической структуры.

3. Опытное производство:

Создание опытных партий препарата для детального тестирования.

4. Доклиника:

Проведение предварительных тестов на клеточных и животных моделях.

5. Клиника:

Клинические испытания на людях для оценки эффективности и безопасности.

6. Регистрация и передача технологии:

– Подготовка документации для регистрации лекарства в соответствии с требованиями регулирующих органов;

– Передача технологии производства.

7. Выход на рынок:

Масштабирование производства и введение лекарства на рынок.

Такой подход к расчету затрат на каждом этапе позволит учесть особенности структуры расходов в контексте как российской, так и западной практики, обеспечивая более точные и адаптированные к региональным особенностям оценки стоимости разработки лекарственных средств.

Для сокращения стоимости инновационных лекарственных средств можно использовать методики и способы, представленные на рисунке 2.

методика ранней валидации (валидация - подтверждение применимости в лечении конкретной болезни) в млекопитающих, которая позволяет поднять эффективность разработок в несколько раз
методика оригинального скринингового подхода, поскольку успех любой программы создания нового препарата во многом зависит от технологий начального цикла - молекулярной биологии и скрининга
проработка профиля безопасности лекарства при выходе на рынок, потому что любой провал в продвижении препарата на рынке неизбежно влечет удорожание всего портфеля лекарств компании и перераспределяется, в том числе и на новые разработки
контроль над исследовательскими процессами с переоценкой на каждом этапе перспективности проекта с научной и финансовой точки зрения
внедрение практики проведения начальных этапов разработки новых лекарственных средств в малых и средних компаниях
создание партнерства между фундаментальной наукой (государственными организациями, университетами и научными институтами) и фармацевтической индустрией
учет и минимизация инновационных рисков
открытие новых свойств в уже используемых лекарственных средствах, а не разработка совершенно нового продукта, то есть путем согласования действий ученых - разработчиков и клиницистов

Рисунок 2. Методики и способы сокращения стоимости инновационных лекарственных средств

Западные компании широко применяют последний способ инноваций, как в фармацевтике, так и в других сферах экономики. Примером такого подхода служит создание сердечно-сосудистого препарата Виагра, который начал свою историю в качестве лекарства для сердечных проблем. Однако при его применении в больших дозах было обнаружено новое свойство – стимулирование эректильной функции организма.

В целом, использование Виагры для стимулирования эректильной функции стало успешным примером инновации в фармацевтической отрасли. Этот препарат оказал значительное воздействие на жизнь многих мужчин, став одним из самых популярных и эффективных средств для лечения эректильной дисфункции [4].

Для оценки инновационной стратегии фирмы крайне важно провести анализ показателей инновационной активности, особенно в контексте базовых и улучшающих инноваций. Этот анализ требует детального изучения элементов инновационной инфраструктуры, которые играют ключевую роль в успешном внедрении новых или улучшенных продуктов или услуг.

Одним из основных аспектов при оценке инновационной стратегии является классификация элементов инновационной инфраструктуры. Эта классификация помогает выявить необходимые ресурсы в области научно-исследовательской работы (НИР), необходимые для успешной разработки и внедрения новых или улучшенных лекарственных средств в фармацевтическом предприятии.

Важной задачей при оценке инновационной стратегии также является обеспечение соответствия каждого инновационного проекта ресурсным и временным ограничениям, установленным в рамках инновационной и инвестиционной политики компании. Также необходимо удостовериться, что проект соответствует критериям эффективности, установленным для инновационных исследовательских работ.

Разработка оригинальных лекарственных средств требует затрат, времени и усилий, но при правильном проведении всех этапов может быть успешной и прибыльной. Доклинические и клинические испытания особенно важны, так как их результаты определяют дальнейшую судьбу препарата. Успех на этих стадиях может гарантировать выход нового лекарства на рынок и его долгосрочную прибыльность, однако провал на любом из этапов может повлечь за собой значительные потери и огромные расходы на разработку, которые не окупятся.

Финансирование инновационных проектов представляет собой совокупность существующих и предполагаемых методов, которые предприятие использует для обеспечения себя финансовыми ресурсами. Это также включает в себя участников экономических отношений, готовых вкладывать свой капитал в развитие инновационных инициатив организации [3].

Около 76 % от общей стоимости фармацевтической продукции представлены импортными препаратами, в то время как лишь 24 % приходится на лекарства отечественного производства. По объему, примерно 35 % принадлежит зарубежным препаратам, а 65 % – отечественным. Это указывает на то, что российская биотехнологическая фармацевтическая промышленность использует устаревшие технологии для производства стандартной линейки недорогих лекарств. Большая часть предлагаемых лекарств является дженериками, представленными как отечественными, так и иностранными производителями, и имеет различное качество.

Таким образом, новое лекарство, независимо от того, имеет ли оно новое наименование или сохраняет бренд предыдущего, может быть произведено другой компанией, что может повлиять на его фармакологические характеристики.

#### **Проблема производства инновационных препаратов**

На сегодняшний день есть ряд проблем, с которыми столкнулась отечественная фарминдустрия:

- отсутствие финансовых возможностей для биофармпредприятий. Основой для эффективного функционирования фармотраслы является выход на инновационный путь развития, который является крайне затратным;
- приоритет отрасли в государственной политике минимален, в результате чего практически отсутствует полноценная система государственной поддержки отечественной фарминдустрии;
- отсутствие налогового стимулирования отечественной фармацевтической отрасли;
- технологическая отсталость и невозможность перехода на GMP без достаточно крупных инвестиций российскими предприятиями фармацевтической отрасли, в том числе экспорта и расходов на НИОКР.

Организация финансирования является ключевым фактором для запуска механизма модернизации биотехнологической фармацевтической отрасли. Несмотря на актуальность проблем и уникальность предлагаемых решений, только достаточное и грамотное финансирование позволит осуществить необходимые изменения и улучшения в этой отрасли.

Один из инструментов финансирования, представленных в экономической сфере, – это офсетные контракты, представляющие собой новую форму государственно-частного партнерства в промышленности.

Офсетный контракт представляет собой долгосрочное соглашение по поставке товаров с встречными инвестиционными обязательствами. Другими словами, инвестор создает новое производство в городе, а город обязуется приобретать продукцию этого производства в течение нескольких лет. Такая форма партнерства выгодна как для властей, так и для предпринимателей.

Заключение специальных инвестиционных контрактов способствует стимулированию инвестиций в промышленное производство России и основано на взаимных гарантиях. В рамках такого соглашения инвестор обязуется реализовать свой проект, а государство – обеспечить стабильные условия для ведения бизнеса и предоставить необходимую поддержку. Механизм действует в двух вариантах.

СПИК 1.0 применяется для инвестиционных проектов по созданию, модернизации, освоению производства промышленной продукции из Федерального закона от 14.03.2022 № 57-ФЗ О внесении изменений в статью 2 Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон. О промышленной политике в Российской Федерации» в части регулирования специальных инвестиционных контрактов» [1].

СПИК 2.0 – это адаптированный в 2019 году вариант, который сфокусирован на инвестиционных проектах по разработке и внедрению современных технологий из Федерального закона от 02.08.2019 № 290-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О промышленной политике в Российской Федерации» в части регулирования специальных инвестиционных контрактов» [2]. Такая необходимость возникла в связи с новыми задачами увеличения темпов технологического развития. На сегодняшний день в фармотрасле заключены семь специальных инвестиционных контрактов на общую сумму более 16 млрд рублей.

Одним из таких финансирований является проект офсетный контракт между «Р-Фарм» и Правительством Санкт-Петербурга, ставший первым в истории города, заключен в январе 2023 года. В соответствии с офсетом, в срок до 2026 года группа компаний «Р-Фарм» создаст на территории Санкт-Петербурга высокотехнологичное фармацевтическое производство полного цикла и наладит выпуск препаратов для лечения онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [8].

Заключение офсетного контракта приносит ряд значительных выгод и решает несколько важных задач. В частности, это способствует импортозамещению в сферах, имеющих социальное значение. Создание новых рабочих мест и увеличение налогооблагаемой базы также входят в список позитивных результатов, а также заключение таких контрактов позволяет экономить бюджетные средства при закупках.

Для инвестора офсетный контракт с Москвой означает надежного заказчика, обеспечивает долгосрочную гарантию сбыта производимой продукции и перспективы включения в региональный реестр единственных поставщиков.

В 2021 году запущен механизм предоставления грантов на разработку лекарств и медицинских изделий с привлечением индустриальных партнеров. Эта инициатива направлена на стимулирование инноваций и обеспечивает экономическую поддержку в направлениях, определенных Минздравом России. Программа льготных кредитов на закупку приоритетного импорта также предоставляет специальные условия для предприятий, в том числе фармацевтических, обеспечивая экономию на закупках важных импортных продуктов.

Обнуление таможенных пошлин на критически важные товары в ЕАЭС с марта 2022 года, в том числе на лекарства и медицинские изделия, обеспечивает финансовые выгоды для компаний и сохранение средств. Проект «Продукты на полку» представляет механизм поддержки регистрации и производства российских аналогов патентованных препаратов. Эта инициатива направлена на обеспечение лекарственной безопасности системы здравоохранения и поддерживает разработку отечественных медикаментов.

В настоящее время Правительство России рассматривает проект закона, предоставляющий субсидии на конкурсной основе для создания российских аналогов патентованных лекарств. Эти меры направлены на поддержку биофарминдустрии и обеспечение лекарственной безопасности страны.

**Заключение.** Результаты нашего исследования подчеркивают критическую важность производства инновационных продуктов для нашей страны. В данном контексте ключевую роль в стимулировании инновационного цикла в биофармацевтической отрасли мы отводим государству. Государственная поддержка, особенно в направлении малых инновационных компаний, играет решающую роль в успешном запуске доклинических и клинических исследований, а также в проведении испытаний на локальном уровне.

Важно отметить, что текущее состояние рынка лекарственных препаратов требует активных мер со стороны государства. Это включает в себя разработку программ модернизации отрасли и соответствующее финансирование для их реализации. Применение финансовых инструментов поддержки становится неотъемлемой частью поддержки инноваций в биофармацевтической сфере.

Стабильная государственная поддержка и сотрудничество с малыми инновационными компаниями обеспечат устойчивость и развитие в данной области. Это не только способствует созданию и внедрению новых продуктов, но также укрепляет позиции страны в мировой биофармацевтической индустрии. Разработка эффективных программ и их реализация с использованием современных финансовых механизмов представляют собой стратегически важные шаги для обеспечения устойчивого и успешного будущего в сфере инноваций и производства лекарственных препаратов.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.01.11 Современное состояние и перспективы развития

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «О внесении изменений в статью 2 Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон «О промышленной политике в Российской Федерации» в части регулирования специальных инвестиционных контрактов»: федеральный закон от 14 марта 2022 г. N 57-ФЗ // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_411430/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_411430/) (Дата обращения: 17.01.2024).
2. Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «О промышленной политике в Российской Федерации» от 27 июня 2018 г. № 160-ФЗ (последняя редакция) // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_301066/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_301066/) (Дата обращения: 17.01.2024).
3. Винокуров В. И. Основные термины и определения в сфере инноваций // Инновации. 2005. N. 4(81). С.6-22.
4. Харгадон Э. Управление инновациями: Опыт ведущих. Москва: Диалектика Вильямс, 2007. 304 с.
5. Толстопятенко М. А. Инновационное развитие фармацевтической промышленности на основе формирования фарма-медицинских кластеров: автореф. дис. кандидата экономических наук. Москва. 2009. 22 с.
6. Собянин: В ОЭЗ «Технополис Москва» открыли новый фармацевтический комплекс // mos.ru. URL: <https://www.mos.ru/mayor/themes/1299/9922050/> (Дата обращения: 17.01.2024).
7. ОЭЗ «Технополис Москва» // investmoscow.ru : Инвестиционный портал Москвы. URL: <https://investmoscow.ru/about-moscow/project-details/?project=3> (Дата обращения: 17.01.2024).
8. Второй офсетный контракт Москвы выиграла структура «Р-Фарм» // Фармацевтический вестник : сайт. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Vtoroi-ofsetnyi-kontrakt-Moskvu-vyigrala-struktura-R-Farm.html> (Дата обращения: 17.01.2024).
9. Тимофей Петров перешел в «Р-Фарм» // Vademecum. URL: <https://vademec.ru/news/2022/11/10/timofey-petrov-pereshel-v-r-farm-iz-novamediki/> (дата обращения: 17.01.2024).
10. Рынок фармацевтической продукции России: призма развития в разрезе существующих проблем современности / М. Г. Гришина, Е. А. Кабачевская, А. В. Коваленко, А. А. Халимова // Modern Economy Success. 2023. N. 2. С. 129-134.
11. Гришина М. Г. Субъективизм и объективизм в сфере движения денежных средств в условиях стратегического ведения бизнеса / М. Г. Гришина // Экономическое развитие России: точка баланса в мировой экосистеме и инфраструктура будущего : Материалы Международной научно-практической конференции, Краснодар, 17–20 мая 2022 года / Под редакцией И.В. Шевченко. Том 1. Краснодар: Кубанский государственный университет, 2022. С. 253-259.

## SUMMARY

### THE CURRENT STATE AND FINANCING OF INNOVATION PROJECTS IN THE BIOTECHNOLOGICAL PHARMACEUTICAL INDUSTRY

**Antonova O.I.**, master's student of 2 years of study

Academic advise: **Grishina M.G.**, Associate Professor, Candidate of Economic Sciences,

Associate Professor of the Department of Economics and Management (ORCID: 0000-0002-1267-7081)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** shiryaeva.olesya@spcpu.ru

This article provides an in-depth analysis of the competitive dynamics between generic and innovative medicines, providing a better understanding of their advantages and disadvantages. The results of such analyses can be a key factor for strategic decision-making in the pharmaceutical industry.

Special attention is paid to the challenges faced by manufacturers of innovative products. This is an important point given that innovation is often associated with high research and development costs. Consideration of how these challenges can be addressed through publicly provided financing instruments emphasises the importance of private sector-public partnerships in pharmaceuticals.

An important element of the analysis is the identification of effective financing methods offered by the government to support innovative developments. These instruments can not only alleviate financial burdens during the research phase, but also create incentives for the development of new technologies and approaches in pharmaceuticals.

**Key words:** *generic drugs, innovative drugs, innovative project, financing tools.*

## REFERENCES

1. Federal'nyj zakon «O vnesenii izmenenij v stat'ju 2 Federal'nogo zakona «O vnesenii izmenenij v Federal'nyj zakon «O promyshlennoj politike v Rossijskoj Federacii» v chasti regulirovaniya special'nyh investicionnyh kontraktov»: federal'nyj zakon ot 14 marta 2022g. N 57-FZ // Konsul'tantPljus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_411430/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_411430/) (Accessed: 17.01.2024). (In Russ)
2. Federal'nyj zakon «O vnesenii izmenenij v Federal'nyj zakon «O promyshlennoj politike v Rossijskoj Federacii: federal'nyj zakon ot 27 ijunja 2018 g. N 160-FZ (poslednjaja redakcija)// Konsul'tantPljus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_301066/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_301066/) (Accessed: 17.01.2024). (In Russ)
3. Vinokurov V. I. Osnovnye terminy i opredelenija v sfere innovacij // Innovacii. 2005. N 4(81). P. 6-22. (In Russ)
4. Hargadon Je. Upravlenie innovacijami: Opyt vedushhij kompanij. Moscow: Dialektika Vil'jams. 2007. 304 p. (In Russ)
5. Tolstopjatenko M. A. Innovacionnoe razvitie farmacevticheskoj promyshlennosti na osnove formirovaniya farma-medicinskih klasterov: avtoref. dis. kandidata jekonomicheskijh nauk. Moscow. 2009. 22 p. (In Russ)
6. Sobjanin: V OJeZ «Tehnopolis Moskva» otkryli novyj farmacevticheskij kompleks // mos.ru. Available at: <https://www.mos.ru/mayor/themes/1299/9922050/> (Accessed: 17.01.2024). (In Russ)
7. OJeZ «Tehnopolis«Moskva» // investmoscow.ru : Investicionnyj portal Moskvy. Available at: <https://investmoscow.ru/about-moscow/project-details/?project=3> (Accessed: 17.01.2024). (In Russ)
8. Vtoroj ofsetnyj kontrakt Moskvy vyigrala struktura «R-Farm» // Farmacevticheskij vestnik : sajt. Available at: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Vtoroi-ofsetnyi-kontrakt-Moskvy-vyigrala-struktura-R-Farm.html> (Accessed: 17.01.2024).
9. Timofej Petrov pereshel v «R-Farm» // Vademecum. Available at: <https://vademec.ru/news/2022/11/10/timofey-petrov-pereshel-v-r-farm-iz-novamediki/> (Accessed: 17.01.2024). (In Russ)
10. Rynok farmacevticheskoj produkcii Rossii: prizma razvitija v razreze sushhestvujushhijh problem sovremennosti / M. G. Grishina, E. A. Kabachevskaja, A. V. Kovalenko, A. A. Halimova // Modern Economy Success. 2023. N. 2. P. 129-134. (In Russ)
11. Grishina M. G. Sub'ektivizm i ob'ektivizm v sfere dvizheniya denezhnyh sredstv v usloviyah strategicheskogo vedeniya biznesa / M. G. Grishina // Ekonomicheskoe razvitie Rossii: tochka balansa v mirovoj ekosisteme i infrastruktura budushchego : Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoi konferencii, Krasnodar, 17–20 maya 2022 goda / Pod redakciej I. V. SHevchenko. Vol. 1. Krasnodar: Kubanskij gosudarstvennyj universitet, 2022. P. 253-259. (In Russ)

УДК 615:35

## ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ЯНТАРНОЙ ПУДРЫ, ПРИМЕНЯЕМОЙ В КАЧЕСТВЕ СУБСТРАТА ДЛЯ ИММОБИЛИЗАЦИИ БЕЛКОВЫХ АГЕНТОВ

**Байбикова А.Н.**, маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0003-1589-7789),

**Васильева Ю.С.**, студ. 4 года обучения (ORCID: 0009-0006-8019-3894)

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. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

**E-mail:** adelina.bajbikova@spcru.ru

Целью работы является изучение свойств янтарной пудры, применяемой в качестве субстрата для иммобилизации белковых агентов – гидролитических ферментов. Полученные данные являются основанием для создания новой инновационной косметической продукции – янтарной энзимной пудры.

**Ключевые слова:** *янтарная пудра, субстрат для иммобилизации, свойства янтарной пудры, гидролитические ферменты, косметические средства.*

В настоящее время рынок косметических средств представляет потребителю изобилие выбора косметической продукции, как декоративной так и уходовой. Современная технология производства косметики позволяет создавать средства, не только маскирующие недостатки кожи, но и улучшающие ее свойства. Одним из таких вариантов является лечебная косметика, в состав которой входят биологически активные компоненты. Также необходимо принять во внимание заботу современных покупателей к потреблению продукции, в составе которой содержатся натуральные перерабатываемые

компоненты. Таким соединением является янтарная пудра, получаемая как отход янтарной промышленности в процессе обработки солнечного камня. Янтарная пудра обладает рядом полезных свойств, обусловленных органическими соединениями, входящими в ее состав. Наиболее важными свойствами являются антиоксидантная активность, антибактериальные свойства и антигиполипидемическое действие. Янтарная пудра является уникальным органическим субстратом для создания энзимной пудры. Имобилизация ферментов на стабильном носителе способствует улучшению хранения и термостабильности, облегчает восстановление ферментов и усиливает их дисперсию. Для работы по иммобилизации белковых компонентов был выбран фермент класса гидролаз – липаза. Различают три источника получения липазы: органы крупного рогатого скота, семена растений и микроорганизмы. В данной работе для проведения предварительных опытов по иммобилизации липазы используется фермент животного происхождения. Результаты исследования определены согласно ОФС 1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в УФ и видимой областях» [1].

#### Задачи работы:

- подготовка янтарной пудры к иммобилизации;
- определение оптимальных температурных условий для иммобилизации липазы;
- выявление зависимости емкости сорбции от размера частиц янтарной пудры;
- определение оптимального времени сорбции.

**Материалы и методы:** Объект исследования: янтарная пудра с размерами фракций 20 мкм, 100 мкм, 250 мкм и 500 мкм (производитель ОАО «Мединтор»).

Реактивы, применяемые в работе: субстанция панкреатина марки «Sigma», реактив Фолина фирмы Merck, 0,05 М раствор NaOH, растворы ацетона 50 % и 96 % концентрации, 1 М раствор NaOH, 1 М раствор HCl.

Концентрация общего белка определялась по методу Лоури с использованием реактива Фолина фирмы Merck [2].

Оборудование: шейкер-инкубатор фирмы Biosan, спектрофотометр Экрос.

#### Результаты и обсуждение.

##### 1. Подготовка носителя

Для проведения исследования носитель (янтарную пудру) очищают от белковых примесей. Для очистки была выбрана янтарная пудра с размерами фракций 20 мкм, 100 мкм, 250 мкм и 500 мкм. Очистка проводилась методом смены концентраций для более точного результата. Брли навеску янтарной пудры каждой фракции и сначала погружали в 50 % раствор ацетона, затем оставляли смесь в шейкере-инкубаторе на сутки. После чего проводили фильтрацию янтарной пудры и подвергали аналогичному этапу очистки с 96 % ацетоном. Далее проверяли концентрацию белка по методу Лоури. После получения янтарной пыли с минимальным количеством белка проводили ее сушку на открытом воздухе в течение суток. Затем янтарную пудру несколько раз промывали очищенной водой и аналогично проводили сушку. Далее проводили кислотную обработку: янтарная пудра погружалась в 1 М раствор HCl на сутки, высушивалась на воздухе и промывалась очищенной водой. Затем янтарная пудра была подвергнута щелочной обработке при помощи 1 М раствора NaOH в течение суток, после чего была промыта очищенной водой и высушена на воздухе.

##### 2. Изучение зависимости емкости сорбции от температурных показателей

Проведение данного эксперимента позволило определить наиболее оптимальные условия сорбционных процессов, при которых достигается наибольшая емкость сорбции. Опыт проводили следующим образом: брали навески янтарной пудры одной фракции по 50 мг, помещали в пенициллиновые флаконы и заливали раствором фермента с концентрацией 1 мг/мл. Для проведения сорбции одну часть флаконов помещали в шейкер-инкубатор на 1 час при скорости вращения ротора 200 об/мин и температуре 22 °С. Вторую часть флаконов помещали в ледяную баню в холодильнике при температуре 4 °С на 1 час при постоянном перемешивании. После завершения сорбции проводили фильтрацию содержимого флаконов и определяли концентрации белка в фильтратах по методу Лоури. После рассчитывали емкость сорбции.

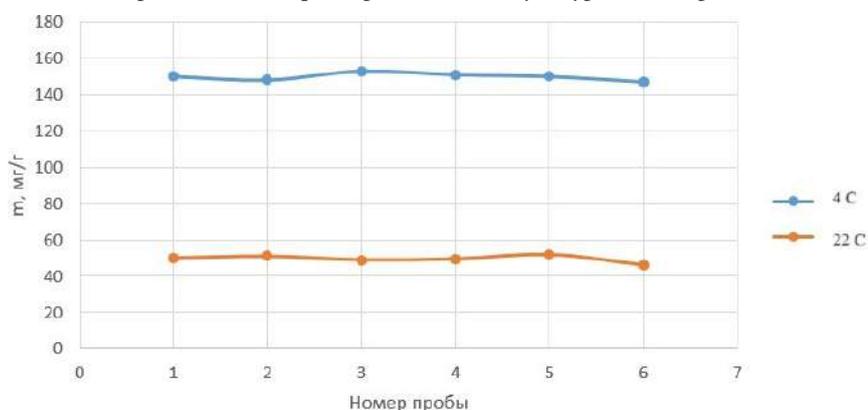


Рисунок 1. Зависимость емкости сорбции от температуры

По графику видно, что емкость сорбции у образцов, сорбционный процесс которых проходил при комнатной температуре, выше, чем при холодных условиях. Данное явление связано с физико-химическими свойствами янтарной пудры. При повышении температуры увеличивается количество свободных электронов на поверхности янтарной пудры, следовательно, увеличивается количество сорбционных центров, из-за чего емкость сорбции увеличивается.

### 3. Изучение влияния размера частиц янтарной пудры на емкость сорбции

Целью данного эксперимента является определение зависимости емкости сорбции от размера частиц янтарной пудры. Для проведения опыта брали навески янтарной пудры с размерами фракций 20 мкм, 100 мкм, 250 мкм и 500 мкм по 50 мг, помещали в пенициллиновые флаконы и заливали 10 мл раствора субстанции панкреатина с исходной концентрацией 1 мг/мл. После пенициллиновые флаконы помещали в шейкер-инкубатор на 1 час при температуре 22 °С и скорости вращения ротора 220 об/мин. Затем содержимое флаконов фильтровали и измеряли концентрацию белка по методу Лоури в фильтратах с целью определения емкости сорбции.

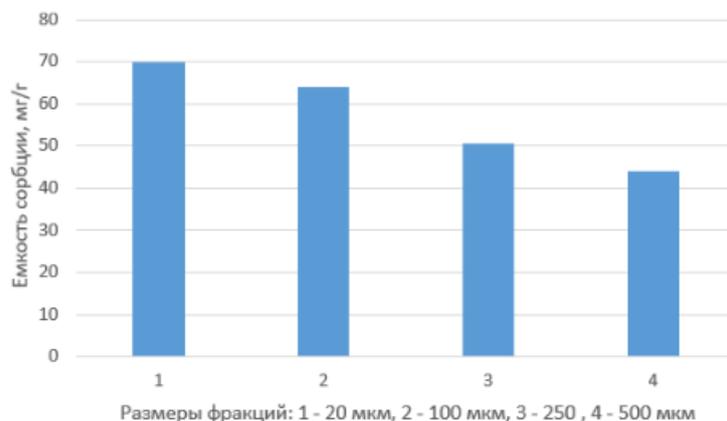


Рисунок 2. Зависимость емкости сорбции от размера янтарной пудры

На диаграмме показано, что наибольшую емкость сорбции имеет янтарная пыль с размером частиц 20 мкм. Исходя из данных значений можно предположить, что емкость сорбции напрямую зависит от размера частиц.

### 4. Изучение влияния времени сорбции на емкость сорбции

Данный эксперимент проводили с целью установления достаточного времени сорбции, при котором молекулы целевого фермента должны были закрепиться на янтарной пудре и не начать десорбироваться. Эксперимент проводился с проверкой емкости сорбции в течение 4,5 часов через каждые 1,5 часа. Опыт состоял в следующем: навеска янтарной пудры с размером частиц 20 мкм массой 50 мг заливалась 10 мл раствором фермента с различными значениями концентрации и активности. Пенициллиновые флаконы поместили в шейкер-инкубатор на 4,5 часа при температуре 22 °С. Вторую часть поместили в холодильник при аналогичных условиях и температуре 4 °С. Через 90 минут смесь фильтровали и определяли концентрацию белка в фильтрате по методу Лоури.

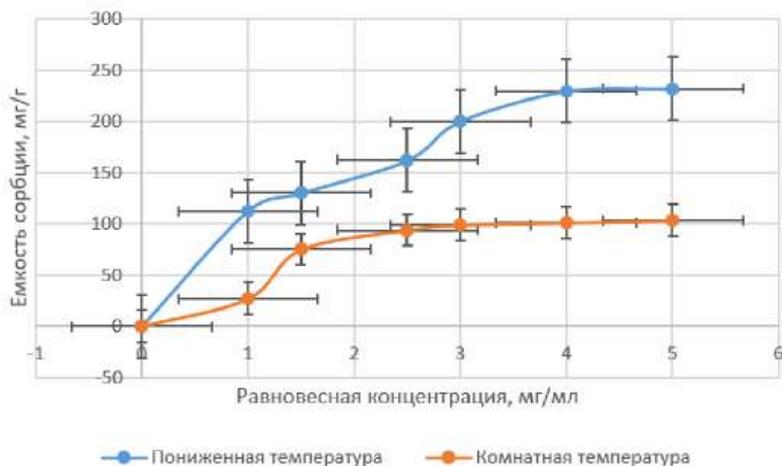


Рисунок 3. Изотермы сорбции липазы через 90 минут

Исходя из рисунка, изотерма сорбции через 90 минут принимает вид изотермы БЭТ. При этом емкость сорбции при холодных условиях значительно выше, чем при комнатной температуре. Данное суждение противоречит предыдущему пункту, где проверялась зависимость емкости сорбции от температуры. Объяснить это можно следующим. На холоду в лабораторных условиях перемешивание возможно обеспечить только при помощи водяной магнитной мешалки, на которую ставится ледяная баня с погруженными в нее пенициллиновыми флаконами. Скорость перемешивания при этом значительно ниже, чем в шейкере инкубаторе. При увеличении скорости перемешивания процесс сорбции ферментов интенсифицируется, что приводит к преждевременной десорбции низкомолекулярных белков, входящих в состав структуры янтарной пудры. Также с точки зрения поддержания активности фермента, процесс сорбции рациональнее проводить при холодных условиях. Следующий раз пробы отбирались через 180 минут.

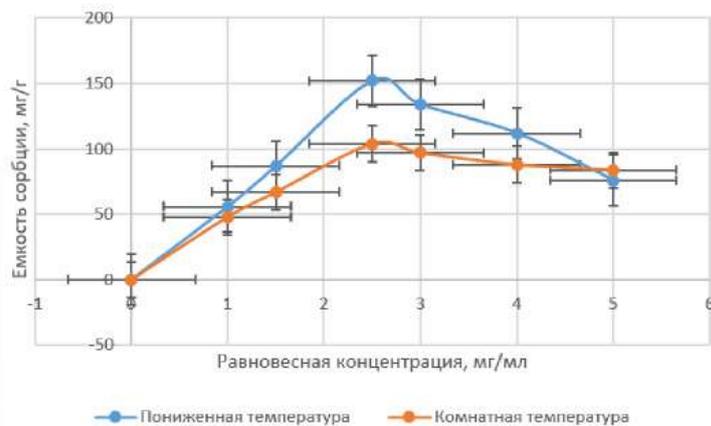


Рисунок 4. Изотермы сорбции липазы через 180 минут

На рисунке представлены изотермы сорбции при температуре 22 °С и при 4 °С через 3 часа сорбции. Показано, что изотерма изменила свою форму и теперь принимает вид аномальной изотермы сорбции. Емкость сорбции по сравнению с предыдущими изотермами стала меньше, что свидетельствует об уменьшении сорбционных центров.

Аномальный вид изотермы сорбции объясняется белковой природой сорбируемых компонентов, способных образовывать ассоциаты. Завершающий отбор проб в этом эксперименте проводился через 270 минут.

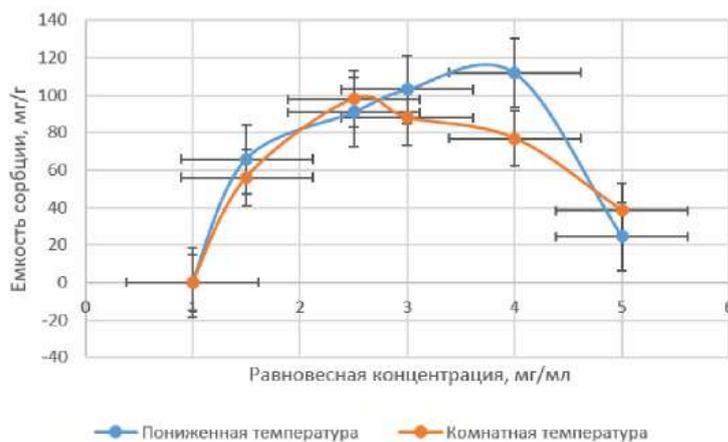


Рисунок 5. Изотермы сорбции липазы через 270 минут

На рисунке изотермы сорбции имеют вид аномальной изотермы. При этом емкость сорбции имеет гораздо меньшие значения чем предыдущие опыты, а также видно, что концентрация белка начинает увеличиваться, что свидетельствует о десорбции низкомолекулярных белков янтарной пудры. Исходя из представленных графиков можно сделать вывод, что оптимально проводить сорбцию ферментов на янтарном носителе не более 180 минут.

**Заключение.** В данной работе была проведена подготовка носителя для проведения дальнейших исследований. Изучена зависимость емкости сорбции от температуры. Выявлено, что емкость сорбции янтарной пудры выше при комнатной температуре. Определено влияние размера частиц янтарной пудры на емкость сорбции. Установлено, что емкость сорбции напрямую зависит от размера частиц янтарной пудры. Наибольшую емкость имеет пудра с размером частиц 20 мкм. Изучено влияние времени сорбции на емкость сорбции. Оптимальное время сорбции – 180 минут.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.09.99 Прочие виды биотехнологического сырья

62.13.41 Биотехнологическое получение ферментных препаратов

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС 1.2.1.1.0003.15 Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях // Государственная Фармакопея РФ. XV изд. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-1-metody-spektralnogo-analiza/spektrofotometriya-v-ultrafioletovoy-i-vidimoy-oblastyakh/> (Дата обращения: 24.01.2024)
2. Lowry Ch. L. Protein measurement with Folinphenol reagent // J. Biol. Chem. 1951. Vol. 193(1). P. 265-275.

## SUMMARY

### STUDY OF THE PROPERTIES OF AMBER POWDER USED AS A SUBSTRATE FOR THE IMMOBILIZATION OF PROTEIN AGENTS

**Baibikova A.N.**, 1<sup>st</sup> year graduate student (ORCID: 0009-0003-1589-7789),

**Vasileva Yu.S.**, 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0006-8019-3894)

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@spcpu.ru

The aim of the work is to study the properties of amber powder used as a substrate for the immobilization of protein agents – hydrolytic enzymes. The obtained data are the basis for the creation of a new innovative cosmetic product – amber enzyme powder.

**Key words:** *amber powder, substrate for immobilization, properties of amber powder, hydrolytic enzymes, cosmetics.*

## REFERENCES

1. OFS.1.2.1.1.0003.15 Spektrofotometriya v ul'traioletovoj i vidimoj oblastiakh // Gosudarstvennaya Farmakopeya RF. XV izd. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-1-metody-spektralnogo-analiza/spektrofotometriya-v-ultraioletovoy-i-vidimoy-oblastyakh/> (Accessed: 24.01.2024)/ (In Russ)
2. Lowry Ch. L. Protein measurement with Folinphenol reagent // J. Biol. Chem. 1951. Vol. 193(1). P. 265-275.

УДК 579.61

### ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ И ПРЕИМУЩЕСТВА ВАКЦИНАЦИИ В БОРЬБЕ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**Бакланова В.А.**, 2 курс направления специальности 33.05.01 Фармация

Руководитель: **Богданова О.Ю.**, кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии СПбХФУ

(ORCID: 0000-0002-4492-6599)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** baklanova.veronika@spcpu.ru

В работе изучен вопрос информирования населения о вакцинации, с помощью метода анкетирования, проанализирована информированность населения о вакцинах, процедурах вакцинации. В результате исследования отмечено, что население слабо осведомлено о базовых понятиях, связанных с иммунопрофилактикой, для решения данной проблемы необходимо кардинальное изменение информированности, начиная со школ.

**Ключевые слова:** *иммунопрофилактика, вакцина, пандемия, иммунитет, анализ осведомлённости населения по вопросам вакцинации.*

Иммунопрофилактика является одной из основ, на которых базируется современная профилактическая медицина. Вакцинопрофилактика существует уже более 250 лет и в настоящее время ежегодно сохраняет жизни людей. Вакцинопрофилактика – триумф медицины, который способствовал сокращению младенческой и детской смертности, предохраняет сотни людей от инфекционных заболеваний или помогает перенести их в более лёгкой форме [1, 2, 3].

Вакцинопрофилактика остаётся важным аспектом общественного обсуждения, получившим новый толчок в период недавней пандемии COVID-19 [1], ставшей самым масштабным в XXI веке кризисом в области здравоохранения.

Проблема осведомленности и доверия вакцинам со стороны населения остаётся крайне актуальной. Вследствие отсутствия осведомлённости населения о важности прививок, особенностях протекания болезней, мерах предосторожности возникают вспышки инфекций.

**Цель работы.** Оценить приверженность и информирование населения методом анкетирования о вопросах вакцинации.

**Материалы и методы:** изучение литературы по теме исследования, анкетирование, статистическая обработка. В работе было проведено исследование методом анкетирования онлайн (n=81) населения разных возрастных категорий, в основном респондентами были студенты СПбХФУ. Результаты анализа ответов респондентов представлены ниже:

**Результаты исследования.** Распределение ответов респондентов по возрастным группам показано на рис. 1. Наибольшее число респондентов относилось к возрастной группе 18-25 лет и составило 84 %.

Результаты анализа ответов респондентов на вопросы о вакцинах, сертификатах вакцинации, прививках детям и плановой вакцинации представлены на рис. 2.

В целом, осведомлённость различных возрастных категорий по базовым понятиям оказалась удовлетворительной. В случае сложных теоретических вопросов результаты показывали меньшую осведомленность населения о вакцинации.

Так, 79 % опрошенных знали, что такое «ревакцинация», 58 % опрошенных верно ответили, что первую прививку ребёнку делают в первые сутки жизни, 59,3 % участников не информированы о том, что такое вакцина АДКС, 55,6 % опрошенных верно сказали, что после введения вакцины формируется пассивный активный иммунитет, а 7,4 % и вовсе считают, что иммунитета не формируется.



Рисунок 1. Возрастная структура респондентов

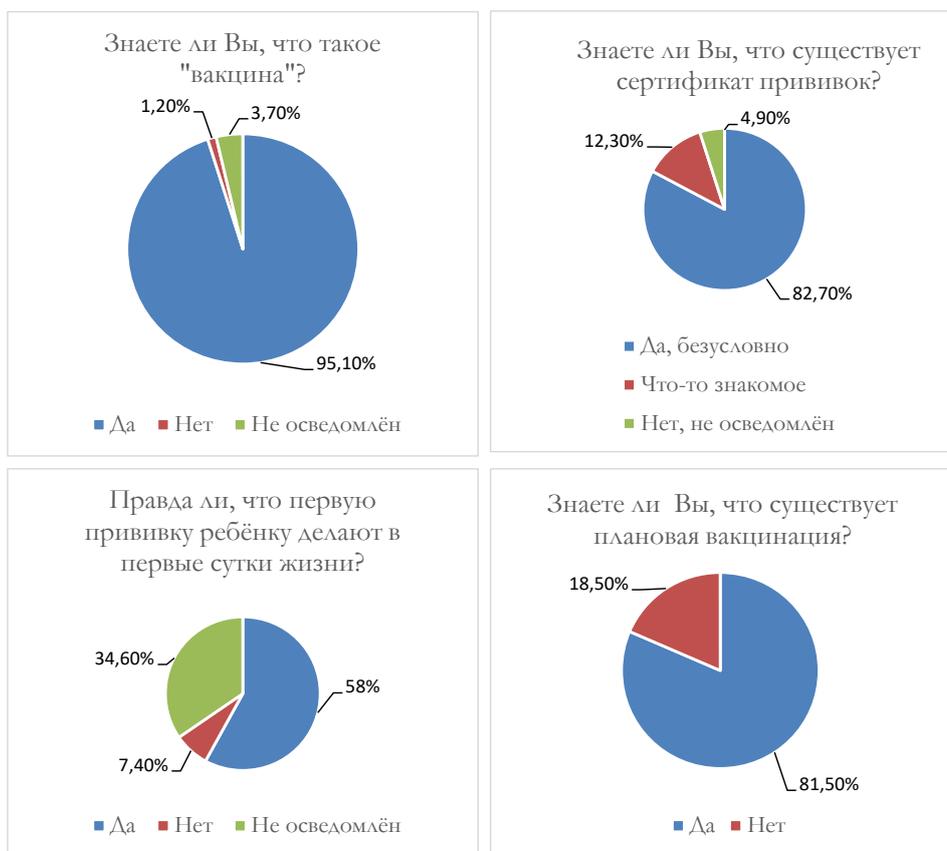


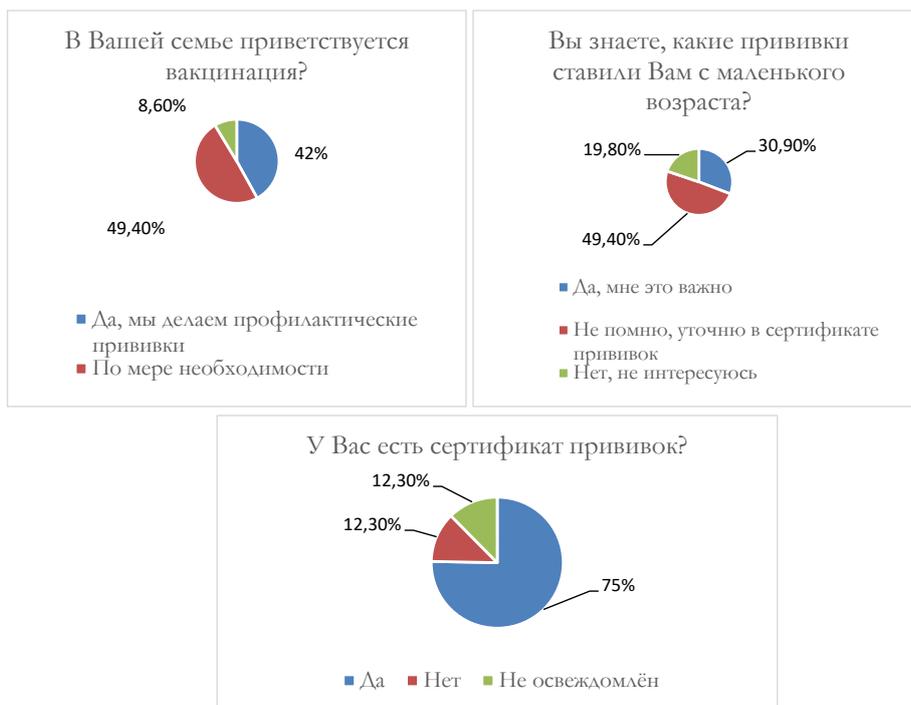
Рисунок 2. Анализ ответов на вопросы анкеты

Тем самым, были определены две основные причины малой информированности людей в этой сфере:

- отношение к вакцинопрофилактике в семьях (рис. 3);
- обсуждение проблемы в образовательных учреждениях (рис. 4).

Почти у четверти опрошенных отсутствует сертификат прививок, 19,8 % участников не интересуется тем, какие прививки ставили им, а семьи 8,6 % голосовавших не доверяют вакцинопрофилактике. В этой связи отмечено, что необходимо шире разъяснять населению важность вакцинации.

Показано, что у 44,4 % опрошенных в образовательных учреждениях отсутствуют/отсутствовали мероприятия, где обсуждалась данная проблематика. Наиболее популярными формами информирования о вакцинации являются классные часы и беседы с преподавателями:



**Рисунок 3. Анализ отношения респондентов к вакцинопрофилактике**



**Рисунок 4. Обсуждение проблемы вакцинации в образовательных учреждениях**

Порядка 20 % опрошенных считают, что вакцина – это лишь метод профилактики заболеваний, но не лечения. Больше половины опрошенных (61,7 %) (рис. 5) считают вакцинопрофилактику необходимой.



**Рисунок 5. Мнение людей о нужности вакцинации**

В последнее время отношение к вакцинам исключительно как к профилактическому средству изменилось [4, 5]. Появились терапевтические вакцины – препараты, которые индуцируют иммунный ответ у больных и тем самым способствуют выздоровлению или улучшению состояния. Такие вакцины нацелены на хронические заболевания, вызванные бактериями или вирусами (в частности, вирусами гепатитов В и С, вирусом папилломы, ВИЧ), опухоли, аллергические или аутоиммунные болезни.

На основании полученных данных отмечено, что население не в полном объёме осведомлено о проблеме вакцинации. Система информированности населения не доработана. В этой связи необходимо разработать систему информирования о вакцинации, начиная со школы.

**Заключение.** В настоящее время создание и производство вакцин как для предупреждения, так и полноценного лечения заболеваний интенсивно развивается. Основной проблемой остаётся неосведомлённость населения в базовых понятиях, связанных с иммунопрофилактикой, вследствие чего сохраняются инфекционные опасности. Кардинальное изменение информированности по данной проблеме, начиная со школы, поможет достичь высоких результатов.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 34.01.09 История биологии. Персоналия
- 34.01.11 Современное состояние и перспективы развития биологии
- 34.43.59 Инфекционная иммунология

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вакцины и вакцинация: от первых экспериментов до мировых инициатив / М. М. Хусен, Э. Х. Парвина // Science and Education. 2023. Т. 4. N 12. С. 129-137.
2. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по республике Дагестан : официальный сайт. URL: <https://05.rospotrebnadzor.ru/> (Дата обращения 16.11.2023).
3. Зверев В. В. Вакцины: от Дженнера и Пастера до наших дней // Наука и жизнь. 2006. N 3.
4. Будущие вакцины // Качественная клиническая практика. URL: <https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/523> (Дата обращения 16.11.2023).
5. Исследовательский Институт Химического Разнообразия : официальный сайт. URL: <https://ihr.ru/i-news/najdena-«vakczina-ot-insulta»/> (Дата обращения 18.11.2023)

#### SUMMARY

##### THE PROSPECTS AND ADVANTAGES OF VACCINATION IN THE FIGHT AGAINST INFECTIOUS DISEASES

**Baklanova V.A.**, 2<sup>nd</sup> year of specialty 33.05.01 Pharmacy  
Scientific supervisor: **Bogdanova O.Yu.**, Candidate of Biological Sciences,  
Associate Professor of the Department of Microbiology of the SPCFU (ORCID: 0000-0002-4492-6599)  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation  
**E-mail:** baklanova.veronika@spcpu.ru

The paper examines the issue of informing the population about vaccination, using the questionnaire method, the awareness of the population about vaccines and vaccination procedures is analyzed. As a result of the study, it was noted that the population is poorly aware of the basic concepts related to immunoprophylaxis, and to solve this problem, a fundamental change in awareness is necessary, starting with schools.

**Key words:** *immunoprophylaxis, vaccine, pandemic, immunity, analysis of public awareness on vaccination issues.*

#### REFERENCES

1. Vaccines and vaccination: from first experiments to global initiatives / M. M. Khusen, E. K. Parvina // Science and Education. 2023. Vol. 4(12). P. 129-137. (In Russ)
2. Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Republic of Dagestan : official website. Available at: [https://05.rospotrebnadzor.ru/press/anons/-/asset\\_publisher/Moy0/content/06-historical-impact-of-vaccines-on-human-life-and-health](https://05.rospotrebnadzor.ru/press/anons/-/asset_publisher/Moy0/content/06-historical-impact-of-vaccines-on-human-life-and-health) (Accessed: 16.11.2023). (In Russ)
3. Zverev V. V. Vaccines: from Jenner and Pasteur to the present day // Science and Life. 2006. N 3. (In Russ)
4. Future vaccines // Qualitative clinical practice. Available at: <https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/523> (Accessed: 16.11.2023). (In Russ)
5. Research Institute of Chemical Diversity: official website. Available at: <https://ihr.ru/i-news/najdena-«vakczina-ot-insulta»/> (Accessed: 18.11.2023). (In Russ)

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ, НАКАПЛИВАЮЩИХСЯ В ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОМ ПРОСТРАНСТВЕ И НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ВИЗУАЛИЗАЦИИ МНОГОМЕРНЫХ СВЯЗЕЙ

Барькина А.А., студ. 3 курса, Янкина И.В., 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. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: aleksandra.barykina@spsu.ru

В статье описан авторский метод визуализации многомерных связей, который, по мнению авторов, позволяет на основе сопоставления соотношений показателей гемограммы и биохимического анализа крови оценить уровень функциональной активности нейтрофилов в тканях. Продемонстрированы результаты и дана оценка возможности его использования на основе персональных данных отдельных пациентов. Результаты исследования фиксируют возможность диагностики избирательного накопления функционально активных нейтрофилов в тканях, в том числе, и при «нормальных» значениях их количества в циркулирующей крови. По мнению авторов предлагаемый метод может быть использован в качестве вспомогательного метода в оценке накопления нейтрофилов в интерстициальном пространстве в персональных данных рутинных лабораторных показателей без использования сложных методик в научных учреждениях и любом линейном лечебно-профилактическом учреждении.

**Ключевые слова:** лабораторные показатели, многомерные связи, интерстиций, нейтрофилы, диапедез.

Нейтрофилы являются самой многочисленной субпопуляцией лейкоцитов и принимают участие во многих патологических процессах, поэтому детальное изучение их морфофункциональных особенностей важно для понимания патогенеза различных заболеваний, а сами нейтрофилы в ряде случаев могут стать терапевтической мишенью для фармакологических агентов [1]. В то же время появляется всё больше сведений как об избирательных механизмах регуляции диапедеза нейтрофилов в интерстициальное пространство, так и их функциональной гетерогенности, что свидетельствует о необходимости создания новых методов оценки распределения лейкоцитов в организме.

**Цель исследования.** Сравнительная оценка функциональной активности нейтрофилов, накапливающихся в интерстициальном пространстве и нейтрофилов в периферической крови с использованием метода визуализации многомерных связей.

**Материалы и методы исследования.** Материал настоящего исследования основан на результатах архивных данных обследования 82 пациентов (№№ 1–82) с различной патологией опорно-двигательной системы, лечившихся в НИИ имени Г. И. Турнера (Санкт-Петербург) и имевших в истории болезни необходимый для анализа набор лабораторных показателей, отвечающих требованиям создания предлагаемой экспертно-аналитической системы. Сбор информации осуществлялся на основе случайной анонимной выборки из архива данных 2017–2018 гг. Средний возраст пациентов составил  $9,90 \pm 0,55$  года. В основной массив включались пациенты, имевшие в истории болезни результаты исследования гемограммы (на аппарате XN1000 Sysmex), электролитного состава плазмы: Na (натрия), K (калия), Ca общ (Ca общего), Ca<sub>i</sub> (Ca ионизированного), F (фосфатов), Cl (хлоридов), K<sub>т</sub> (креатинина) и Ur (мочевины), которые определялись с использованием анализаторов AVL9180 и AU 480 Beckman Coulter.

**Обработка полученных результатов.** В основе метода, использовавшегося для индивидуальной обработки и анализа полученных лабораторных данных, лежит методика расчетов соотношений определенного кластера лабораторных показателей, характеризующего один из видов обмена или функциональную группу [2,3]. В настоящей работе для расчетов и определения коэффициентов корреляции (Ккр) использовали ряд соотношений электролитов (ПСЭ) и соотношение показателей субпопуляций лейкоцитов крови (ПСА), что позволяло сопоставлять количественное накопление и функциональную активность нейтрофилов. ПСЭ рассчитывали на основании полученных значений НСТ (гематокрит), МСНС (концентрация гемоглобина в эритроците), Na, K, Ca общ, Cl, F, K<sub>т</sub>, Ur. Для построения панели соотношения лейкоцитов (ПСА) использовали лейкоцитарную формулу крови: WBC (лейкоциты), NEUT (нейтрофилы), LYMPH (лимфоциты), MONO (моноциты), EO (эозинофилы), BASO (базофилы). Сравнение результатов распределения значений Ккр в «бланке» определявшихся показателей (таблица) позволяло дифференцировать влияние количественного накопления нейтрофилов (в ПСА) и их функциональную активность (в ПСЭ). После построения панели соотношений второго уровня ряд «опорных» точек (число рассчитанных соотношений) в панели ПСЭ достигало  $n=630$ , а в ПСА  $n=260$  [2,3].

Согласно М.Б. Славину (1989) при таком числе сопоставляемых пар «опорных точек» в сравниваемых панелях для подтверждения знака Ккр с уровнем значимости  $p < 0,01$  значение  $r$  (Ккр) должно превышать [0,14]. Однако, учитывая достаточно вероятную, как прямую, так и опосредованную функциональную связь в целостном организме между различными показателями, при анализе полученных данных эмпирически было принято считать значимыми Ккр  $> [0,5]$  (коэффициент детерминации более 25 %) и высокими Ккр  $> [0,7]$  (коэффициент детерминации более 50 %). Все расчеты осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

Последовательно рассчитывали панели соотношений (ПСА и ПСЭ) для каждого пациента ( $n=82$ ), что позволяло осуществлять последующую выборку из общего массива кластерной группы, соответствующей анализируемому наблюдению.

В эту группу включались пациенты, у которых панель соотношений по своей структуре совпадала с соответствующей панелью анализируемого наблюдения с  $K_{кр} > +0,3$ . Это действие позволяло выделить и сгруппировать наблюдения только в определенном интервале изменений признаков, соответствующих анализируемому наблюдению. Далее последующие расчеты осуществлялись на основе выделенной группы, остальные наблюдения отбрасывались и более при анализе персональных данных не использовались. Оценивали в индивидуальных наблюдениях совпадение (коэффициенты корреляции;  $K_{кр}$ ) особенностей структурной деформации панели соотношений, связанной с влиянием показателей определявшихся показателей на интегральную (межсистемную, общую, конечную) панель соотношений анализируемого случая. Это давало возможность оценить «силу» влияния каждого фактора на общую структуру интегральной панели и комплекс его ассоциированных связей. В настоящем исследовании оценивали влияние нейтрофилов на интегральную панель по ПСА и ПСЭ. При этом предполагалось, что их сильное совпадение (особенностей деформации структуры панели соотношений) свидетельствует о едином участии в формировании фиксируемых изменений, т.е. общем механизме возникающих расстройств [2,3]. При этом положительные значения  $K_{кр}$  свидетельствовали о положительной динамике роста влияния нейтрофилов на соответствующую панель соотношений, а отрицательные – торможению.

**Полученные результаты.** Из всего массива (82 пациента) были выбраны наблюдения, в которых  $K_{кр}$  нейтрофилы/интегр по ПСЭ превышал [0,7] (коэффициент сопряжения более 50 %), что могло наиболее демонстративно фиксировать отличающиеся особенности накопления нейтрофилов в циркулирующей крови и их избирательного влияния на соотношения электролиты плазмы, что отвечало цели настоящего исследования (табл.).

**Таблица – Значения коэффициентов корреляции ( $K_{кр}$ ) совпадения особенностей структуры интегральной ПСЭ и ПСА с влиянием на них динамики нейтрофилов**

Пациент №	№4	№7	№14	№15	№20	№27	№28	№30	№31	№44	№61	№65	№66	№82
$K_{кр}$ по ПСЭ NEUT	0,71	0,85	0,91	0,87	0,93	0,91	0,95	0,89	0,94	-0,7	-0,79	0,91	0,95	0,92
$K_{кр}$ по ПСА NEUT	0,28	0,05	-0,1	0,48	-0,09	-0,1	-0,11	-0,68	-0,03	0,7	0,72	0	-0,07	0,55
Абсолютное значение NEUT (* $10^9/\lambda$ )	2,33	4,95	2,42	4,09	2,42	2,42	2,46	1,29	2,43	10,23	4,57	2,77	2,93	4,38

Полужирным выделены значения  $K_{кр} > [0,7]$  (совпадение высокой силы, коэффициент детерминации более 50 %).

После предварительного анализа все представленные случаи можно было разделить на несколько групп в зависимости от структуры анализируемых показателей:

-  $K_{кр}$  по ПСЭ  $> +0,7$ ,  $K_{кр}$  по ПСА  $< [0,3]$  (№ 4, №7, № 14, № 20, № 27, № 28, № 31, № 65, № 66). В этих наблюдениях зафиксирован рост активности нейтрофилов в тканях (ПСЭ) при практическом отсутствии избирательной динамики их накопления в крови (ПСА). Такое распределение нейтрофилов сочеталось как с нормальным, так и с их повышенным абсолютным количеством в циркулирующей крови.

-  $K_{кр}$  по ПСЭ  $> +0,7$ ,  $K_{кр}$  по ПСА  $> +0,3$  (№15, №82). В этих случаях наблюдается рост активности нейтрофилов в тканях и рост их накопления в крови, что может соответствовать превалированию скорости костномозгового образования нейтрофилов над их диапедезом в ткани.

-  $K_{кр}$  по ПСЭ  $< -0,7$ ,  $K_{кр}$  по ПСА  $< +0,7$  (№44, №61). В этих наблюдениях фиксировали избирательное накопление нейтрофилов в крови со снижением их активности в тканях, что свидетельствует об ограничении активного транспорта лейкоцитов в интерстициальное пространство с их накоплением в циркулирующей крови. Отдельно можно выделить случай № 44, в котором абсолютное количество нейтрофильных гранулоцитов превышает значение  $M_{\text{среднее}} + 5G$  в крови на фоне снижения их активности в тканях.

-  $K_{кр}$  по ПСЭ  $> +0,7$ ,  $K_{кр}$  по ПСА  $< -0,5$  (№30). Т.е. избирательный рост активности нейтрофилов в интерстиции при снижении их накопления в крови при сниженном абсолютном количестве нейтрофилов (менее  $M-G$ ).

**Обсуждение полученных результатов.** Определение и сопоставление «влияния» нейтрофилов в ПСЭ и ПСА позволяло оценивать баланс накопления в крови и активности диапедеза нейтрофилов в ткани. Так, если в ПСА влияние нейтрофилов ( $K_{кр}$ ) отражало, в первую очередь, значение роста их числа в формировании общей структуры ПСА периферической крови, то в ПСЭ – их функциональную активность в целом, с учетом активности клеток, проникших в интерстициальное пространство. Это связано с особенностями динамики соотношений показателей выбранной панели в рамках оценки их количественных значений. Так, известно, что гистогематический барьер (сосудистая стенка) высоко проницаема для низкомолекулярных компонентов плазмы, что «уравнивает» их концентрацию в плазме с концентрацией в интерстициальной жидкости, в то время как диапедез лейкоцитов – сложный, строго регулируемый процесс с участием адгезивных молекул [4,5].

Исходя из этого можно сделать заключение, что рассчитываемая панель  $K_{кр}$  по ПСЭ нейтрофилов будет отражать их (нейтрофилов) влияние (функциональную активность) в целом, с учетом изменений соотношений электролитов в интерстициальной жидкости, в то время как в ПСА – ограничено в циркулирующей крови. Возможность местного избирательного накопления субпопуляций лейкоцитов в очаге воспаления и при снижении их числа в клиническом анализе крови продемонстрировано в работе [4].

Т.е. нейтрофил – ассоциированные изменения в ПСЭ определяются не только (и не столько) их количественной динамикой в циркулирующей крови, а в том числе, количеством и функциональной активностью клеток, накапливающихся в тканях и не регистрируемых в общей гемограмме.

Отсюда, например, отрицательное значение Ккр нейтрофилов в ПСА и положительное в ПСЭ в индивидуальных наблюдениях может свидетельствовать об интенсивном диапедезе и накоплении активированных лейкоцитов в тканях органов. Такому распределению нейтрофилов в нашей работе соответствует наблюдение № 30, в котором зафиксировано снижение влияния числа лейкоцитов в ПСА крови и его нарастание в ПСЭ.

В наблюдении № 15 фиксировали положительное значение влияния нейтрофилов как по ПСА, так и ПСЭ. Это могло свидетельствовать об «опережающем» накоплении лейкоцитов в циркулирующей крови над интенсивностью их транслокации в ткани.

В остальных наблюдениях (№ 4, № 7, № 14, № 20, № 27, № 28, № 31, № 65, № 66) значение Ккр нейтрофилов в ПСА не достигало достоверных значений, в то время как по ПСЭ демонстрировало значения высокой силы. Это могло свидетельствовать о стабильном балансе процессов накопления нейтрофилов в циркулирующей крови и нейтрофилов, проникших и накапливающихся в интерстициальном пространстве.

Одновременно с указанным выше необходимо отметить, что в наблюдениях № 4, № 14, № 20, № 27, № 28, № 31, № 65, № 66 абсолютные значения нейтрофилов не выходили за пределы  $M \pm G$ . Это позволяет сделать вывод о возможности выявления методом визуализации многомерных связей высокой функциональной активности, проникших в интерстициальное пространство нейтрофилов и при их нормальных и низких абсолютных значениях в определяемой гемограмме.

#### **Выводы:**

1. Использование авторского метода визуализации многомерных связей в персональных наблюдениях на основе расчетов панелей соотношения субпопуляций лейкоцитов и показателей водно-электролитного обмена позволяет выявлять высокую функциональную активность лейкоцитов, накапливающихся в интерстициальном пространстве.

2. Результаты исследования обосновывают возможность определения избирательного накопления функционально активных нейтрофилов в тканях и при «нормальных» значениях их количества в циркулирующей крови.

3. Предлагаемый метод может быть использован в качестве вспомогательного метода в оценке накопления нейтрофилов в интерстициальном пространстве в персональных данных рутинных лабораторных показателей без использования сложных методик в научных учреждениях и любом линейном лечебно-профилактическом учреждении.

### **ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ**

62.41.00 Иммунобиологические методы анализа

62.41.99 Другие методы анализа

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Neutrophils and arthritis: Role in disease and pharmacological perspectives / V. Fattori [et al.] // Pharmacol Res. 2016. Vol. (112). P. 84-98. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.027

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: 10.33667/2078-5631-2021-41-34-40

4. Популяция лейкоцитов периферической крови, несущих молекулы адгезии, у больных псориазом / А. К. Шерстенникова [и др.] // Экология человека. 2017. N. 12. С. 45-51.

5. Lämmermann T., Ronald N G. The multiple faces of leukocyte interstitial migration // Seminars in immunopathology. 2014. Vol. 36(2). P. 227-251

### **SUMMARY**

#### **METHOD FOR COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEUTROPHILS ACCUMULATING IN THE INTERSTITIAL SPACE AND NEUTROPHILS IN PERIPHERAL BLOOD USING THE METHOD OF VISUALIZATION OF MULTIDIMENSIONAL CONNECTIONS**

**Barykina A.A.**, 3<sup>rd</sup> student, **Yankina I.V.**, 2<sup>nd</sup> 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

The article describes the author's method of visualization of multidimensional connections, which, according to the authors, allows, based on a comparison of the ratios of hemogram parameters and biochemical blood analysis, to assess the level of functional activity of neutrophils in tissues. The results are demonstrated and an assessment of the possibility of its use based on the personal data of individual patients is given. The results of the study record the possibility of diagnosing the selective accumulation of functionally active neutrophils in tissues, including at «normal» values of their number in circulating blood. According to the authors, the proposed method can be used as an auxiliary method in assessing the accumulation of neutrophils in the interstitial space in personal data of routine laboratory parameters without using complex techniques in scientific institutions and any linear therapeutic and preventive institution.

**Key words:** *laboratory parameters, multidimensional connections, interstitium, neutrophils, diapedesis.*

## REFERENCES

1. Neutrophils and arthritis: Role in disease and pharmacological perspectives / V. Fattori [et al.] // Pharmacol Res. 2016. Vol. (112). P. 84-98. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.027
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., Arseniev N. A. Additional possibilities for using computer technologies in expert analysis of laboratory data // Medical alphabet. 2021. N. 41. P. 34-40. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-41-34-40 (In Russ).
4. The population of peripheral blood leukocytes carrying adhesion molecules, in patients with psoriasis / A. K. Sherstennikova [et al.] // Human ecology. 2017. N. 12. P. 45-51. (In Russ).
5. Lämmermann T., Ronald N G. The multiple faces of leukocyte interstitial migration // Seminars in immunopathology. 2014. Vol. 36(2). P. 227-251

УДК 57:57.085.23

### ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ ПРЕПАКУЮЩЕЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ – ПРОДУЦЕНТА rAAV НА ОСНОВЕ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ НЕК293

Баширова Д.А.<sup>2</sup>, маг. 2 года обучения

Руководитель: Перепелкина М.П.<sup>1,2</sup>, к.б.н., доцент НОЦ МКТ, руководитель отдела поддержки разработки

Научный консультант: Власова Е.В.<sup>1</sup>, научный сотрудник II разряда Продуктовой команды 2

<sup>1</sup>АО БИОКАД

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, Российская Федерация

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: bashirova.dinara@spcru.ru

Представлена краткая история получения двух моноклонов (410 и 414), а также пулов моноклона 414, несущих встройку основных хелперных генов, а также перечислены способы характеристики соответствующих клеточных линий путём оценки уровня экспрессии мРНК целевых генов и титра вирусных геномов (VG/cell) и капсидов (CP/cell) после постановки наработку rAAV методом транзientной трансфекции.

**Ключевые слова:** генная терапия, rAAV, НЕК293, транзientная трансфекция, препакующая клеточная линия, системы индукции клеток эукариот, qPCR.

Сейчас генная терапия становится всё более распространённым способом лечения различных заболеваний, таких как, например, онкология, а также моногенные, полигенные, инфекционные заболевания и др. [1]. Одним из способов доставки трансгена при генной терапии *in vivo* являются вирусные вектора, в частности рекомбинантные аденоассоциированные вирусы (от англ. recombinant adeno-associated virus, rAAV), которые характеризуются низкой иммуногенностью, стабильной экспрессией, широким тропизмом и относительной безопасностью для клетки-хозяина из-за низкой вероятности встройки в геном последней. Одной из главных задач на данный момент является оптимизация промышленного производства rAAV.

Одним из способов получения rAAVs в лабораторных исследованиях является транзientная тройная трансфекция клеточной линии НЕК293 плазмидами с геном интереса (от англ. gene of interest, GOI), «хелперными» генами и генами Rep и Cap, при этом вышеперечисленные гены экспрессируются с плазмиды чаще всего без дальнейшей интеграции в геном клетки-хозяина. Однако для масштабирования данный метод не оптимален, поскольку для этого необходим большой объём плазмид, а само использование большого количества реагентов (плазмид, реагентов для трансфекции, механически сложный процесс подготовки трансфекционной смеси), добавляемых на разных этапах в процессе культивирования, приводит к риску технических ошибок и делает тем самым процесс производства более трудоёмким и менее воспроизводимым. В связи с этим в последнее время стали предприниматься попытки создания стабильной клеточной линии, в геном которой уже встроены необходимые для синтеза вирусных частиц гены. Одна из стратегий получения стабильной клеточной линии предполагает поэтапную встройку всех необходимых генов с создания сначала препакующей клеточной линии (интегрированы гены хелпера и Rep), затем пакующей клеточной линии (уже с встройкой гена оболочки вируса Cap) и, наконец, стабильной клеточной линии со встроеным GOI в окружении ITR (от англ. Inverted terminal repeats, инвертированные концевые повторы) [6].

Стратегия использования стабильной клеточной линии довольно удобна, поскольку позволяет масштабировать производство генотерапевтических векторов, более того, значительно снижается вероятность кросс-контаминации. Однако есть и некоторые ограничения: поскольку гены, необходимые для наработки rAAV интегрированы в геном, для производства каждого нового препарата генной терапии необходимо создание своей клеточной линии [5]. Также одним из значимых препятствий сохранению жизнеспособности клеток-продуцентов вирусных векторов в необходимых объёмах является цитотоксичность белков Rep и белков генов плазмиды-хелпера [4, 5].

В связи с этим были разработаны различные системы индукции генов для регуляции их экспрессии. В природе данные системы были найдены как у прокариотических, так и у эукариотических клеток. Роль данных систем состоит

в поддержании жизнедеятельности клетки-хозяина: обеспечение устойчивости к антибиотикам, регуляция потребления питательных веществ (например, лактозы, кумата), ответ на внешние факторы (свет, недостаток питательных веществ) и т.д. К основным используемым типам индуцибельных систем на данный момент относят:

1) бактериальные системы индукции (например, тетрациклин-регулируемая операторная система *E. coli* и кумат – регулируемая операторная система *Pseudomonas putida*, а также около 13 других систем, в которых индуктором может выступать какая-либо молекула (антибиотик, аминокислота, кофермент и т. д.), либо повышение температуры [3];

2) эукариотические индуцибельные системы основаны на различных основных сигнальных путях, связывающих в свою очередь анаболические и катаболические пути. Например, в животных клетках это mTOR путь, индуцируемый рапамицином, у растений – сигнальный путь абсцизовой кислоты; на основе молекулярных процессов, опосредующих светозависимые ответные реакции у грибов, была получена индуцируемая синим светом система экспрессии генов. Система рекомбиназы, контролируемая тамоксифеном [3];

3) система экспрессии, регулируемая «рибопереключателем». В отличие от предыдущих систем в этой системе вместо белков используют РНК-аптамеры, что, по мнению авторов статьи, снижает риск иммунного ответа [2].

На сегодняшний день операторные системы, контролируемые тетрациклином/ куматом, предпочтительны для лабораторных экспериментов из-за простоты их обработки, высокой эффективности и незначительных побочных эффектов [2]. Из них широкой известностью пользуется система на основе оперона устойчивости к тетрациклину *E. coli*.

Очевидно, что процесс разработки стабильной клеточной линии весьма трудоёмок и требует перманентной проверки различных параметров клеточной линии-кандидата (жизнеспособность, наличие встройки и уровень экспрессии целевых генов, предельная нагрузка плазмид, количество выделяемых полных вирусных частиц, эффективность влияния индуктора на экспрессию интегрированных генов), иными словами необходима характеристика клеточной линии-кандидата для оценки её релевантности в качестве будущей стабильной клеточной линии.

Таким образом, **целью** данной работы является характеристика двух полученных моноклонов (410 и 414) после интеграции основных хелперных генов А и Б.

В связи с поставленной целью были сформулированы следующие **задачи**:

Проведение анализа копийности интегрированных генов в моноклонах 410 и 414.

Проведение анализа экспрессии интегрированных генов в моноклонах 410 и 414.

3) Проведение анализа эффективности наработки rAAV в транзитной наработке в отсутствие на плаزمиде генов, интегрированных в геном моноклонов 410 и 414.

**Материалы и методы.** В качестве объекта исследования и платформы для создания препакующей клеточной линии была использована клеточная линия НЕК293 в связи с её высокой эффективностью трансфекции, быстрой скоростью роста и способностью расти в бессывороточной суспензионной среде (определённые типы) данной клеточной линии.

Были получены необходимые генетические конструкции методом клонирования по Гибсону с последующими необходимыми этапами: трансформация клеток *E. coli* по протоколу New England Biolabs (Англия), скрининг колоний на наличие трансформированных клеток с целевым вектором, высев колоний с целевым вектором в жидкую питательную среду, культивирование клеток *E. coli*, выделение плазмидной ДНК с помощью коммерческого набора QIAprep® Spin Miniprep Kit (Qiagen, Германия), верификация плазмидной ДНК методом секвенирования по Сенгеру.

Ранее в компании АО «Биокад» после трансдукции лентивирусным (от англ. Lentivirus, LV) препаратом и моноклонирования из клеточной линии НЕК293 была получена линия клеток (моноклон № 36, m36), содержащая ген, необходимый для выбранной системы индукции. В дальнейшем m36 был использован в качестве отрицательного контроля и был взят за исходную клеточную линию для получения препакующей клеточной линии. После была проведена трансдукция m36 различными LV препаратами, содержащими гены хелпера (А и Б) с дальнейшей селекцией на антибиотике и моноклонированием. Полученные моноклоны были проверены на предмет наличия встройки методом качественной ПЦР и электрофореза в агарозном геле.

Далее было проанализировано количество копий ДНК целевых интегрированных генов методом количественной ПЦР (от англ. quantitative PCR, qPCR) с использованием коммерческого набора для выделения геномной ДНК и коммерческого набора для проведения qPCR. Анализ данных проводили с использованием программ StepOne Software v2.3 и Microsoft Excel.

На моноклонах, отобранных по результатам определения копийности целевых генов, была проведена наработка rAAV методом транзитной трансфекции в формате шестиугольных планшетов. Были использованы следующие плазмиды: плаزمид с геном интереса (GFP); плазмид с геном капсида (Cap) и генами Rep, необходимыми для инициации и регуляции репликации, защиты и инкапсидирования вирусного генома; хелперная плазмид, несущая гены А и Б. Трансфекционные смеси отличались друг от друга лишь количеством и строением плазмиды (-Δ) с генами хелпера – таковые либо отсутствовали вовсе (контроль на определение наличия и уровня экспрессии уже встроенного трансгена); две плазмиды, одна из которых содержала делецию одного из двух (А или Б) генов; плазмид, несущая сразу оба гена (проверка ожидаемого увеличения экспрессии целевого гена из-за наличия его экзогенного варианта в плазмиде).

Клетки культивировали в неполной питательной среде DMEM с содержанием 10 % фетальной бычьей сыворотки, 2 mM L-глутамин. В промежутках между экспериментами клетки хранили в CO<sub>2</sub> инкубаторе при +37 °С, 5 % содержания CO<sub>2</sub>. Питательную среду DMEM, раствор Версена и 10X рекомбинантный трипсин хранили при +4 °С и перед экспериментом фермент заранее прогревали при комнатной температуре, а среду и Версен – инкубировали в водяной бане при +37 °С.

Открепление, подсчёт и определение жизнеспособности клеток с использованием трипанового синего проводили по протоколу производителя. Засев клеток в первый день наработки производили с оптимальной подобранной

плотностью. Внесли в лунки 6-луночного планшета готовую среду DMEM и рассчитанный объём клеточной суспензии так, чтобы общий объём клеток с ростовой средой составлял 1.9 – 2.9 мл на лунку, согласно протоколу производителя культуральной посуды. Через сутки провели трансфекцию с использованием полиэтиленимин гидрохлорида по протоколу производителя. Трансфекционную смесь добавляли в объёме, составляющем 5 % от общего объёма среды и клеток на лунку. На третий день наработки внесли добавки: бутират натрия (5 mM) и триптон-N1 (0.5 %). По необходимости добавляли индуктор для активации экспрессии целевых генов.

На 5-6 день наработки произвели снятие наработки: ресуспендировали клетки в культивируемой питательной среде и перенесли с каждой лунки весь объём в пробирки на 2 мл. Отобрали клетки для подсчёта и определения жизнеспособности с использованием трипанового синего. Далее из каждой исходной пробирки на 2 мл объёмы клеток распределили по двум 1.5 мл пробиркам на аналитику и геноаналитику в необходимом для конкретного анализа количестве клеток и центрифугировали при комнатной температуре и необходимых параметрах. Аккуратно удалили супернатант. Осадки на геноаналитику дважды промыли раствором Хэнкса после чего также отобрали супернатант. Клеточные осадки до следующих экспериментов хранили при -80 °C.

Оставшиеся объёмы клеточных суспензий использовали для оценки эффективности трансфекции путём подсчёта процентной доли GFP-положительных клеток методом проточной цитофлуориметрии на приборе NovoCyte Quanteon™.

Геноаналитика была проведена для определения количества копий мРНК целевых генов А и Б методом двухстадийной qPCR с обратной транскрипцией с использованием коммерческих наборов для выделения РНК; обработки ДНКазой I для удаления остатков геномной ДНК; проведения обратной транскрипции SuperScript™ IV VIL0™ Master Mix; и постановки qPCR с праймерами к генам А и Б. Анализ данных проводили с использованием программ StepOne Software v2.3 и Microsoft Excel.

Для определения титра VG/cell методом qPCR с использованием генома рекомбинантных вирионов в качестве матрицы и титра CP/cell методом ИФА, а также соотношения VG/CP для определения процентной доли полных капсидов (вирусных частиц) относительно тотального количества произведённых тестируемыми моноклонами капсидов осадки клеток передали в группу аналитики вирусных векторов АО «Биокад».

**Результаты и обсуждение.** По результатам оценки копийности генов А и Б для дальнейшей работы были выбраны моноклоны 410 и 414, поскольку они содержали наибольшее количество интегрированных копий целевых генов. Друг от друга моноклоны 410 и 414 отличались конструкциями LV препарата, содержащего гены А и Б.

При наработке rAAV экспрессия мРНК гена Б в моноклоне 410 была выше, чем в случае наработки в моноклоне 414. Однако по результатам аналитики этой же наработки титр VG/cell был наибольшим в моноклоне 414.

Была поставлена первая повтора наработки с моноклонами 410 и 414, а также с моноклоном 36 в качестве контроля с использованием различных конструкций, несущих хелперные гены. В дальнейшем в планах проведение геноаналитики.

Группой биоаналитики компании АО «Биокад» была проведена трёхкратная трансдукция моноклона 414 геном А. Пулы клеток 414 моноклона после первого, второго и третьего раунда трансдукции были использованы в наработке rAAVs с различными хелперными конструкциями в одном повторе. В дальнейшем в планах проведение геноаналитики и аналитики.

**Заключение.** В планах проведение второго и третьего повтора наработки с моноклонами 410 и 414, а также с пулами 414 моноклона после первого, второго и третьего раунда трансдукции с различными хелперными конструкциями и характеристикация этих проб методами геноаналитики и аналитики для определения оптимального количества раундов трансдукции, при которой наблюдается достаточный уровень экспрессии генов хелпера А и Б и дальнейшей подготовки (культивирования и перевода в суспензионный формат) соответствующих клеточных пулов для интеграции генов Rep.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке АО «БИОКАД».

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.33.00 Клеточная инженерия

## ЛИТЕРАТУРА

1. Arabi F. Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022. Vol. 153. P. 113324. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113324>
2. Personalized Medicine: Motivation, Challenges and Progress / L. H. Goetz, N. J. Schork // *Fertility and sterility*. 2018. Vol. 109(6). P. 952-963. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006
3. How to Choose the Right Inducible Gene Expression System for Mammalian Studies? / T. Kallunki, M. Barisic, M. Jäättelä, B. Liu // *Cells*. 2019. Vol. 8(8). P. 796.
4. Inducible HEK293 AAV packaging cell lines expressing Rep proteins / L. Jalšić [et al.] // *Molecular Therapy. Methods Clinical Development*. 2023. Vol. 30. P. 259-275.
5. Robert M. A. Manufacturing of recombinant adeno-associated viruses using mammalian expression platforms // *Biotechnology Journal*. Vol. 12(3). DOI: 10.1002/biot.201600193
6. Transfer and scale-up from 10 L BioBLU® to Allegro™ STR 50 and STR 200 Bioreactors / D. Mainwaring, A. Joshi, J. Coronel, C. Niehus // *Cell and Gene Therapy Insights*. 2021. Vol. 7(9). P. 1347-1362.

## SUMMARY

### CHARACTERIZATION OF A PREPACKING CELL LINE PRODUCING rAAV BASED ON THE HEK293 CELL LINE

**Bashirova D.A.**<sup>2</sup>, 2<sup>nd</sup> year undergraduate

Supervisor: **Perepelkina M.P.**<sup>1,2</sup>, PhD, assistant professor, Head of Development Support

Scientific consultant: **Vlasova E.V.**<sup>1</sup>, II category researcher of Product Team 2

<sup>1</sup>JSC BIOCAD

198515, St. Petersburg, settlement Strelna, st. Svyazi, 34, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** bashirova.dinara@spcpcu.ru

A brief history of the production and characterization of two monoclonal (410 and 414), as well as pools of monoclonal 414 carrying the additional insertion of the main helper genes, is presented. Also methods for characterization of the corresponding cell lines by assessing the level of mRNA expression of target genes and the titer of viral genomes (VG/cell) and capsids (CP/cell) after production of rAAV by the transient transfection method are listed.

**Key words:** *gene therapy, rAAV, HEK293, transient transfection, priming cell line, eukaryotic cell induction systems, qPCR.*

## REFERENCES

1. Arabi F. Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022. Vol. 153. P. 113324. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113324>
2. Personalized Medicine: Motivation, Challenges and Progress / L. H. Goetz, N. J. Schork // *Fertility and sterility*. 2018. Vol. 109(6). P. 952-963. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006
3. How to Choose the Right Inducible Gene Expression System for Mammalian Studies? / T. Kallunki, M. Barisic, M. Jäättelä, B. Liu // *Cells*. 2019. Vol. 8(8). P. 796.
4. Inducible HEK293 AAV packaging cell lines expressing Rep proteins / L. Jalšić [et al.] // *Molecular Therapy. Methods Clinical Development*. 2023. Vol. 30. P. 259-275.
5. Robert M. A. Manufacturing of recombinant adeno-associated viruses using mammalian expression platforms // *Biotechnology Journal*. Vol. 12(3). DOI: 10.1002/biot.201600193
6. Transfer and scale-up from 10 L BioBLU® to Allegro™ STR 50 and STR 200 Bioreactors / D. Mainwaring, A. Joshi, J. Coronel, C. Niehus // *Cell and Gene Therapy Insights*. 2021. Vol. 7(9). P. 1347-1362.

УДК 57.579

## ПОЧВЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

**Блинова О.Ю.**, студ. 3 курса

Руководитель: **Черных Т.Ф.**, доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой микробиологии, профессор

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** olga.blinova@spcpcu.ru

В данной работе рассматривается почва как среда обитания микроорганизмов. Проведен анализ основных представителей микробиоты почвы. Определен характер распределения микроорганизмов. Проведен эксперимент, демонстрирующий распространение микроорганизмов в глубине почвы.

**Ключевые слова:** *почва, микробиота, круговорот, бактерии, грибы, вирусы, аэрация, род, МПА, Сабуро, глубина.*

Почвенные микроорганизмы присутствуют в большом количестве и обладают широким спектром метаболической активности и физиологических свойств, которые играют жизненно важную роль в круговороте питательных веществ в почве и необходимы для удаления загрязняющих веществ из почвы [1].

**Целью и задачами** данной работы является ознакомление с представителями почвенных микроорганизмов, характером их распределения в глубинах почвы, а также наглядное демонстрирование на основе экспериментальной работы.

Почва является естественной средой обитания микроорганизмов. Они находят в почве все условия, необходимые для своего развития: влагу, пищу, защиту от высушивания и губительного влияния прямых солнечных лучей (УФ).

Микроорганизмы, в процессе своей жизнедеятельности, осуществляют процесс формирования почвы. Они участвуют в процессе самоочищения, круговорота азота, углерода, серы и железа в природе. Фиксируя азот из воздуха (на площади в 1 Га в течение года фиксируется от 20 до 50 кг), микроорганизмы образуют гумус и высвобождают питательные вещества для растений [2].

На качественный и количественный состав микробиоты почвы влияют ее химико-физические свойства, реакция (рН), влагоемкости, степени аэрации. На микробиоценоз почвы существенно влияют также климатические условия,

время года, способы сельскохозяйственной обработки, характер растительного покрова, загрязнение отходами производств и другие факторы.

Микробиота почвы включает все известные группы микроорганизмов: спорообразующие и неспорообразующие бактерии, актиномицеты, грибы, спирохеты, археобактерии, простейшие, цианобактерии, микоплазмы и вирусы. В 1 г почвы насчитывается до 6 млрд микробных тел [3].

#### **К постоянным обитателям почвы относятся, например:**

- Спорообразующие аэробные бактерии:
  - *Bacillus subtilis* – Г+ палочковидная бактерия, размер  $2-5 \times 0,4-0,6$  мкм. Споры овальные, не превышающие размер клетки, расположены центрально. Подвижная, перитрихальное расположение жгутиков.
  - *Bacillus megaterium* – Г+ палочковидная бактерия. Споры овальные, не превышающие размер клетки, расположены центрально. Группы этой бактерии часто встречаются цепочками. Используется в составе биоудобрений в сельском хозяйстве и садоводстве
- Спорообразующие анаэробные бактерии:
  - *Clostridium sporogenes* – Г+ палочковидная бактерия. Споры овальные, диаметр которых больше диаметра клетки. Его исследуют как способ доставки лекарств от рака к опухолям у пациентов.
  - *Clostridium putrificum* – Г+ полиморфные палочки с терминальным расположением спор.
- Бактерии, разлагающие клетчатку:
  - род *Cytophaga* представлен длинными палочковидными клетками с заостренными концами, несколько изогнутыми (2-10 мкм);
  - род *Cellvibrio* представлен мелкими, слегка изогнутыми палочками, подвижными (2-4 мкм);
  - род *Cellfalcicula* имеет вид коротких толстых палочек, серповидно изогнутых, с заостренными концами (2,0 x 0,7 мкм);
  - род *Sorangium* в молодой культуре имеет вид сравнительно толстых, слегка изогнутых палочковидных клеток с закругленными концами (2-5 мкм);
  - род *Polyangium* представлен почти прямыми палочковидными клетками с закругленными концами (3,5-8 мкм).
- Грибы, разлагающие клетчатку:
  - в аэробном разрушении клетчатки участвуют *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Cladosporium*, *Trichoderma* и некоторые актиномицеты рода *Streptomyces* и рода *Micromonospora*.
- Нитрифицирующие – все являются Г- бактериями:
  - нитрозобактерии – *Nitrosomonas sp.*, *Nitrosococcus sp.*, *Nitrosolobus sp.*
  - нитробактерии – *Nitrobacter sp.*, *Nitrococcus sp.*, *Nitrospira sp.*
- Денитрифицирующие – представители родов *Pseudomonas*, *Achromobacter*, *Bacillus* и *Micrococcus*.
- Азотфиксирующие:
  - *Azotobacter chroococcum*, *Azotobacter vinelandii* – Г- палочки, образуют капсулу, цисты, которые имеют толстую оболочку.
  - род *Azomonas* – Г- аэробные палочки.
  - род *Rhizobium* – Г- аэробные палочки, относятся к клубеньковым бактериям; *Rhizobium lupini* – находятся на корнях люпина.
- Серобактерии
  - род *Thiosphaera*, *Macromonas*, *Thiobacillus*, *Thiothrix* и др.
- Железобактерии – бактерии, способные окислять двухвалентное железо ( $Fe^{2+}$ ) до трёхвалентного ( $Fe^{3+}$ ) и использовать освобождающуюся при этом энергию на усвоение углерода из углекислого газа или карбонатов.
  - *Leptospirillum ferrooxidans*, *Acidianus brierleyi*, *Metallosphaera sedula* и др.

Некоторые патогенные микроорганизмы в зависимости от экологических особенностей вегетируют в почве, и почва для них является естественным местом обитания. Почва как субстрат, состоящий из твердой фазы и воды, служит естественным местом обитания для возбудителей многих болезней: клостридиозов, сибирской язвы, псевдотуберкулеза, листериоза, лептоспироза, туберкулеза, синегнойной инфекции, дерматомикозов, микотоксикозов, холеры, персинноза, сальмонеллеза.

#### **Почвенные грибы.** Почвенные грибы можно разделить по времени нахождения в почве:

1. Грибы, находящиеся в почве или на растительных остатках в ней только в виде спор или покоящихся состояний. Большинство это паразитические грибы из класса хитридиевых, например *Synchytrium endobioticum* – возбудитель рака картофеля; из класса оомицетов, например, *Phytophthora infestans* – возбудитель фитофтороза пасленовых; из класса базидиальных – виды головневых и ржавчинных грибов (головневые споры, телейтоспоры).

2. Грибы, паразитизм которых не является обязательным. К ним относятся многие факультативные паразиты подземных и надземных частей растений, например из класса оомицетов – род *Pythium*, вызывающий загнивание корневой шейки проростков многих растений; из сумчатых грибов – некоторые паразиты на корнях различных культурных растений, например табака, льна и др.

3. Сапрофитные формы, получают питательные вещества из отмерших органических остатков. К их числу принадлежат виды пенициллов, аспергиллов, ряд мукоровых грибов, триходерма и др.

Установлено, что в большинстве типов почв, особенно средней полосы, максимальное скопление грибов характерно для верхних горизонтов (глубина 5-10 см от поверхности). Это так называемые гумусированные горизонты, где имеется больше органических веществ, необходимых для жизни грибов, лучшие условия влажности и аэрации. В специальных опытах было показано, что грибы, обитающие в верхних горизонтах почвы, нуждались в большем притоке кислорода,

чем те, которые встречались на больших глубинах. Установлено, что *Penicillium* преобладают в почвах северных широт, а *Aspergillus* гораздо больше в почвах южных областей и они почти не встречаются в почвах тундры, где ограничивающим фактором для развития грибов является прежде всего температура. Эта закономерность распространения грибов является не только в широтном, но и в высотном направлениях, т.е. чем выше местность над уровнем моря, тем меньше будет в почве аспергиллов и больше пенициллов.

**Положительные эффекты простейших в почве.** Простейшие имеют решающее значение в наземных экосистемах, где они действуют как бактериальные потребители, что приводит к минерализации органического почвенного азота с образованием аммония.

Сообщество простейших в почве также может быть использовано для оценки и мониторинга изменений в биотическом и абиотическом компоненте почвы, действуя таким образом как биоиндикаторы почвы.

Было обнаружено, что простейшие увеличивают биомассу растений независимо от содержания питательных веществ в растительной ткани.

Многие виды простейших питаются бактериями и другими микроорганизмами, что улучшает круговорот питательных веществ и поток энергии между микроорганизмами, животными и растениями.

**Примеры вирусов, обнаруженных в почве.** Вирусы являются наиболее распространенными биологическими объектами на нашей планете и превышают количество клеточных организмов в почвенных средах обитания.

По оценкам, концентрация вирусов в почве составляет  $10^9$  вирусных частиц на грамм сухого веса.

Большинство почвенных вирусов представляют собой бактериофаги, которые предпочитают заболоченную лесную почву более сухим сельскохозяйственным почвам.

Некоторые из распространенных вирусов, обитающих в почве, включают небольшие сферические вирусные частицы, похожие по размеру на одноцепочечные РНК+, содержащие бактериофаги семейства Leviviridae или некоторые вирусы растений, и более крупные сферические вирусы, похожие на двухцепочечные ДНК, содержащие вирусы семейств Partitiviridae, Chrysoviridae и Totiviridae.

**Очаговость распространения микроорганизмов** – главная особенность их экологии в почве, позволяющая сохранить виды почвенных микроорганизмов и специфичность группировок по горизонтам почвы. Меньше всего их обычно содержится в самом поверхностном слое почвы толщиной в несколько миллиметров из-за воздействия на них неблагоприятного воздействия солнечного света и высушивания. Особенно обильно населен микроорганизмами следующий слой почвы толщиной до 5–10 см. По мере углубления число микроорганизмов снижается. На глубине 25–30 см количество их в 10–20 раз меньше, чем в поверхностном слое толщиной 1–2 см.

Меняется с глубиной и состав микробиоты. В верхних слоях почвы, содержащих много органических веществ и подвергающихся хорошей аэрации, преобладают аэробные сапрофиты, способные разлагать сложные органические соединения. Чем глубже почвенные горизонты, тем они беднее органическими веществами; доступ воздуха в них затруднен, поэтому там преобладают анаэробные бактерии.

Независимо от глубины наиболее густо всегда заселена околокорневая зона растений. Качественный состав околокорневой микробиоты зависит от вида растений, но во всех случаях преобладает грибная биота. Количество микроорганизмов околокорневой зоны в тысячи раз превышает микробное число не занятой растениями почвы.

Для подтверждения глубинного распространения микроорганизмов в почве была проведена экспериментальная работа.

**Цель:** определить количественный состав микроорганизмов в шести образцах почвы – почва из парка (поверхностный слой); почва из парка (глубина 6 см); почва рядом с дорогой (поверхностный слой); почва рядом с дорогой (глубина 6 см); почва из цветочного горшка (поверхностный слой); почва из цветочного горшка (глубина 6 см) и выяснить как влияют на микроорганизмы физические факторы.

**Материалы и методы:** почва (6 образцов), питательные среды (мясопептонный агар (МПА), агар Сабуру), красители для микроскопии, микробиологическая петля, спиртовка, пипетка, дистиллированная вода, микроскоп, аналитические часы.

**Ход работы:**

1. Отмерить 0,5 г. каждого образца 3 раза.
2. Разбавить первые 0,5 г. 100 мл дистиллированной водой и оставить на 10 минут отстояться. С помощью пипетки отмерить 0,1 мл и вылить на МПА, отмерить 0,1 мл и вылить на Сабуру.
3. Вторые 0,5 г. каждого образца поместить в сушижар при 180 °С на 1 час. С помощью пипетки отмерить 0,1 мл и вылить на МПА, отмерить 0,1 мл и вылить на Сабуру.
4. Третьи 0,5 г. каждого образца поместить под УФ лампу на 1 час. С помощью пипетки отмерить 0,1 мл и вылить на МПА, отмерить 0,1 мл и вылить на Сабуру.
5. Все МПА поместить в термостат при 32-33 °С, проанализировать через 24 ч. Среды Сабуру оставить при комнатной температуре 23-24 °С проанализировать через 48 ч.
6. Окрасить по методу Грама и промикроскопировать бактерии на МПА в иммерсионной системе (увеличение x1000). Методом раздавленная капля промикроскопировать (увеличение x400) грибы на Сабуру.

**Результаты** представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1 – Посевы на МПА

Места отбора проб	Слой почвы	Без воздействия физ. факторов		Сухожар		УФ	
		Кол.во колоний	Окраска по Граму	Кол.во колоний	Окраска по Граму	Кол.во колоний	Окраска по Граму
Парк	поверхностный слой	14	Г+ палочки, образуют цепочки	0	-	7	Г+ палочки, образуют цепочки
	глубина 6 см	40	Г+ палочки, образуют цепочки	4	Г+ палочки, образуют цепочки	16	Г+ палочки, образуют цепочки
Горшок	поверхностный слой	25	Г+ толстые палочки, образуют цепочки и скопления	0	-	11	Г+ толстые палочки, образуют цепочки и скопления
	глубина 6 см	43	Г+ палочки одиночные	0	-	24	Г+ толстые палочки, образуют цепочки и скопления
Дорога	поверхностный слой	11	Г+ палочки, образуют цепочки и скопления	4	Г+ палочки, образуют цепочки	17	Г+ палочки, одиночные
	глубина 6 см	20	Г+ палочки, одиночные	3	Г+ палочки, образуют скопления	6	Г+ палочки, одиночные

Таблица 2 – Посевы на Сабуро

Места отбора проб	Слой почвы	Без воздействия физ. факторов	Сухожар	УФ
		Кол-во колоний	Кол-во колоний	Кол-во колоний
Парк	поверхностный слой	6	0	7
	глубина 6 см	11	0	3
Горшок	поверхностный слой	6	0	8
	глубина 6 см	9	0	13
Дорога	поверхностный слой	3	1	0
	глубина 6 см	5	0	0

**Выводы.** С увеличением глубины почвенного слоя до 6 см повышается общее количество бактерий и грибов, что связано с переменчивостью условий в поверхностном слое и большей стабилизацией условий в слое 6 см глубиной. Сухожаровая обработка почвы убивает большую часть жизнеспособных микроорганизмов, ультрафиолетовая обработка влияет не на всех бактерий, а иногда даже стимулировала рост микробов. В основном в составе микробиоты почвы встречались грамположительные палочковидные бактерии, также были обнаружены грибы рода *Penicillium* с глубины 6 см (рис. 1).

Почвенные микроорганизмы играют важную роль в круговороте веществ в природе, почвообразовании и формировании плодородия почв. Они способны разрушать все природные органические соединения, а также ряд не природных органических соединений и выполняют одну из ключевых ролей в очистке биосферы от загрязнений. С точки зрения медицины, некоторые виды почвенных микроорганизмов используют в синтезе антибиотиков, витаминов и др. Это показывает, что изучение микрофлоры почвы важно с практической точки зрения.



Рисунок 1. *Penicillium* при микроскопировании почвы из образца «парк глубина 6 см»



Рисунок 2. G<sup>+</sup> палочки, образующие скопления и цепочки при микрокопировании из образца «дорога поверхностный слой без воздействия физических факторов»



Рисунок 3. Одиночные G<sup>+</sup> палочки при микрокопировании из образца «дорога, глубина 6 см без воздействия физических факторов»

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 34.27.00 Микробиология
- 34.27.19 Рост и культивирование микроорганизмов
- 34.27.23 Экология микроорганизмов

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Круглов Ю. В. Микробное сообщество почвы: физиологическое разнообразие и методы исследования // Сельскохозяйственная биология. 2016. Т. 51. N. 1. С.46-59.
2. Соляников А. В. Микроорганизмы в почве // Молодой ученый. 2018. N. 50(236). С. 75-77.
3. Полянская Л. М. Соотношение биомассы грибов и бактерий в темнотумусовой лесной почве и ее окультуренном варианте / Л. М. Полянская, И. А. Максимова, Е. Д. Анучина // Микроорганизмы и плодородие почвы : Материалы I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Евгении Матвеевны Панкратовой, Киров, 21–25 февраля 2022 года. Киров: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Вятский государственный агротехнологический университет, 2022. С.117-120.

#### SUMMARY

##### SOIL MICROORGANISMS

**Blinova O.U.**, 3<sup>rd</sup> year students

Scientific supervisor: **Chernyh T.F.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head of the Department of Microbiology  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
12, Kazanskaya St., St. Petersburg, 195213, Russian Federation  
**E-mail:** olga.blinova@spcpu.ru

This paper considers soil as a habitat for microorganisms. The main representatives of the soil microbiota were analyzed. The nature of the distribution of microorganisms was determined. An experiment was conducted demonstrating the spread of microorganisms in the depths of the soil.

**Key words:** soil, microbiota, cycle, bacteria, fungi, viruses, aeration, genus, MPA, Sabouraud, depth.

## REFERENCES

1. Kruglov Yu. V. Soil microbial community: physiological diversity and research methods Agricultural biology. 2016. Vol. 51(1). P. 46-59. (In Russ)
2. Solyanikov A. V. Microorganisms in the soil // Young scientist. 2018. N. 50(236). P. 75-77. (In Russ)
3. Polyanskaya L. M. The ratio of biomass of fungi and bacteria in dark humus forest soil and its cultivated version / L. M. Polyanskaya, I. A. Maksimova, E. D. Anuchina // Microorganisms and soil fertility : Materials of the I All-Russian scientific and practical conference with international participation dedicated to the 90th anniversary of the birth of Professor Evgenia Matveevna Pankratova Kirov, February 21-25, 2022. Kirov: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Vyatka State Agrotechnological University, 2022. P.117-1120.

УДК 57:579.61

### ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОГЕННОСТИ ХИМЕРНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА, СОСТОЯЩЕГО ИЗ ФРАГМЕНТОВ БЕЛКОВ *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Богатырева К.П.<sup>1</sup>, студ. 4 курса

Руководители: Леонтьева Г.Ф.<sup>2</sup>, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник  
отдела молекулярной микробиологии (ORCID: 0000-0002-9876-6594)

Ананьева Е.П.<sup>1</sup>, кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии (ORCID: 0009-0006-4165-1856)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»  
197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12, Российская Федерация

E-mail: kseniya.bogatyreva@spspu.ru

В результате проведенного исследования получен химерный рекомбинантный белок, состоящий из фрагментов белков стрептококков группы А (СГА), а также осуществлен анализ его иммуногенности. Было показано, что химерный рекомбинантный белок обладает большей иммуногенностью в сравнении с иммуногенностью белков, из которых был составлен, что доказывает перспективность данного рекомбинантного белка как вакцинной молекулы.

**Ключевые слова:** рекомбинантные белки, *Streptococcus pyogenes*, СГА, вакцина против СГА, С5а-пептидаза, экзотоксин SpeA.

Заболевания, вызываемые стрептококками группы А, в которые включают различные штаммы *Streptococcus pyogenes*, рассматриваются как важная социально-экономическая и медицинская проблема во всех странах мира. *Streptococcus pyogenes* является основной причиной заболеваемости и смертности от патогенных бактерий во всем мире. СГА могут инфицировать как кожу, так и дыхательные пути, и вызывают такие неинвазивные заболевания, как фарингиты и скарлатина. К инвазивным заболеваниям, вызываемым *Streptococcus pyogenes*, относятся некротический фасциит, сепсис, токсический шоковый синдром и пневмония. СГА-инфекции могут приводить к серьезным осложнениям: острому постстрептококковому нефриту, ревматической лихорадке или ревматическому поражению сердца. Во всем мире ежегодно от заболеваний, вызываемых СГА, умирает около 500000 человек. Ежегодно в России более 10 млн детей и лиц юношеского возраста переносят респираторную СГА-инфекцию. На территории РФ СГА-инфекция ежегодно отмечается среди 3,1 млн человек (207,1 на 10 000 населения) [1].

Общепризнанным методом лечения бактериальных инфекций, вызванных *Streptococcus pyogenes*, является антибиотикотерапия [1]. Широкое использование антибиотиков в терапии выявило целый ряд недостатков. Установлено, что побочные эффекты применения антибиотиков связаны с изменением биохимических характеристик крови человека, развитием аллергических реакций, дисбактериоза, иммуносупрессии, угнетения кроветворения и рядом других нарушений. Существенным недостатком терапии антибиотиками является также неизбежная селекция антибиотикорезистентных вариантов микроорганизмов. В последние годы в мире отмечается рост резистентности СГА к макролидам, линкозамидам, тетрациклину и фторхинолонам [2].

Альтернативой антибиотикотерапии стали разработки вакцинных препаратов, что продолжает оставаться перспективным направлением на протяжении последних десятилетий. В соответствии с данной тенденцией проводятся исследования по созданию эффективных вакцин против СГА.

В Институте экспериментальной медицины РАМН были исследованы в качестве вакцинных кандидатов против СГА различные рекомбинантные белки *Streptococcus pyogenes* [3,4]. Среди изученных белков одними из перспективных являются поверхностный белок С5а-пептидаза и пирогенный экзотоксин SpeA.

С5а пептидаза – фермент молекулярной массы 125 кДа, относится к сериновым протеазам и расщепляет С5а компонент комплемента человека, обезьяны и коровы. С5а пептидаза обладает свойствами анафилатоксина и непосредственно участвует в адгезии и инвазии эпителиальных клеток. Данный фермент продуцируется на поверхности клетки всеми известными штаммами СГА [3].

Пирогенный экзотоксин SpeA – суперантиген молекулярной массой 25,7 кДа. Суперантигены характеризуются способностью вызывать чрезмерную активацию Т-лимфоцитов человека и млекопитающих, что приводит к избыточному

высвобождению Т-клеточных медиаторов и провоспалительных цитокинов [4]. Недостаток анти-SpeA антител является фактором, способствующим развитию стрептококкового синдрома токсического шока [5].

Данные белки составляют исследуемый химерный рекомбинантный белок.

**Целью** данной работы является получение рекомбинантного химерного белка, состоящего из фрагментов белков *Streptococcus pyogenes* (С5а-пептидазы и экзотоксина SpeA), исследование его иммуногенности.

Получение химерного рекомбинантного белка осуществляли с помощью оригинального штамма-продуцента *E.coli* M15. Штамм культивировали на бульоне Terrific Broth с добавлением антибиотиков (ампициллин (100 мкг/мл) и канамицин (30 мкг/мл) до поздней логарифмической фазы роста, которую определяли по величине оптической плотности при длине волны 600 нм ( $OD_{600}=0,8\pm 0,9$ ). Затем экспрессию рекомбинантного белка индуцировали добавлением изопропил-бета-D-тиогалактопираноза (IPTG), и клетки культивировали еще 4 часа. После этого клетки осаждали центрифугированием, отмывали лизирующим буфером А (20 мМ  $Na_2HPO_4$ , 20 мМ  $NaH_2PO_4$ , 500 мМ NaCl, 40 мМ имидазол) и суспендировали в том же буфере, добавляя ингибитор протеаз фенилметилсульфонилфторид (PMSF) до конечной концентрации 2 мМ. Суспензию клеток разрушали ультразвуком. Клеточный лизат, освобожденный от клеточных обломков центрифугированием, наносили на колонку, заполненную Ni-сефарозой (Amersham, США). После того, как белок связался на матрике колонки, ее промыли буфером А для удаления неспецифически связавшихся белков. Химерный белок элюировали с колонки элюирующим буфером Б (20 мМ  $Na_2HPO_4$ , 20 мМ  $NaH_2PO_4$ , 500 мМ NaCl, 40 мМ имидазол, 8 М мочевины). Элюат собирали по фракциям по 500 мкл. Чистоту и количественное содержание белка контролировали с помощью электрофореза в 10 % полиакриламидном геле (ПААГ) в вертикальном пластинчатом аппарате Mini-PROTEAN II (BioRad, США) (рис. 1) и методом Лоури, соответственно. Полученные после аффинной хроматографии фракции, содержащие наибольшее количество белка, анализировали против физиологического раствора со значением pH=9,0.

Для исследования иммуногенности также было необходимо получить рекомбинантные белки ScpB1 (С5а-пептидазу) и SpeA. Получение рекомбинантного белка ScpB1 осуществлялось по методике, описанной в патенте РФ 2 378 374 (Королева И.В. и др.) [3]. Получение рекомбинантного белка SpeA осуществлялось в соответствии с внутренним протоколом отдела молекулярной микробиологии ИЭМ РАМН.

Иммуногенные свойства химерного белка, а также отдельных компонентов, составляющих его, изучали на белых беспородных мышках (самки, возраст 8–10 нед, масса 18–20 г), полученных из питомника Рапшолово (Ленинградская область). Иммунизация проводилась 4-м группам мышей по схеме (табл. 1). Иммунизацию проводили два раза подкожно в объеме 0,2 мл, с интервалом 14 дней, с гидроокисью алюминия в качестве адъюванта (Brenntag Biosector, Pierce, США) в объемном соотношении 1:1. 4-ая группа получала гидроокись алюминия с физиологическим буфером (контрольная группа). Титр специфических IgG определяли общепринятым методом ИФА с использованием козьих анти-мышьиных IgG, конъюгированных с пероксидазой хрена (Sigma, США). Сыворотку крови получали на 14-й и 28-й дни от начала иммунизации (табл.). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ анализа данных в Excel (однофакторный дисперсионный анализ, описательная статистика).

**Таблица – Схема эксперимента**

Процедура	Сроки	Вакцинные препараты	Номер группы мышей
Первая вакцинация	1 день	Химера	1
		С5а	2
		SpeA	3
		Адъювант	4
Получение сыворотки крови	14 день	Химера	1
		С5а	2
		SpeA	3
		Адъювант	4
Вторая вакцинация	14 день (после получения сыворотки крови)	СГА химера	1
		С5а	2
		SpeA	3
		Адъювант	4
Получение сыворотки крови	28 день	Химера	1
		С5а	2
		SpeA	3
		Адъювант	4

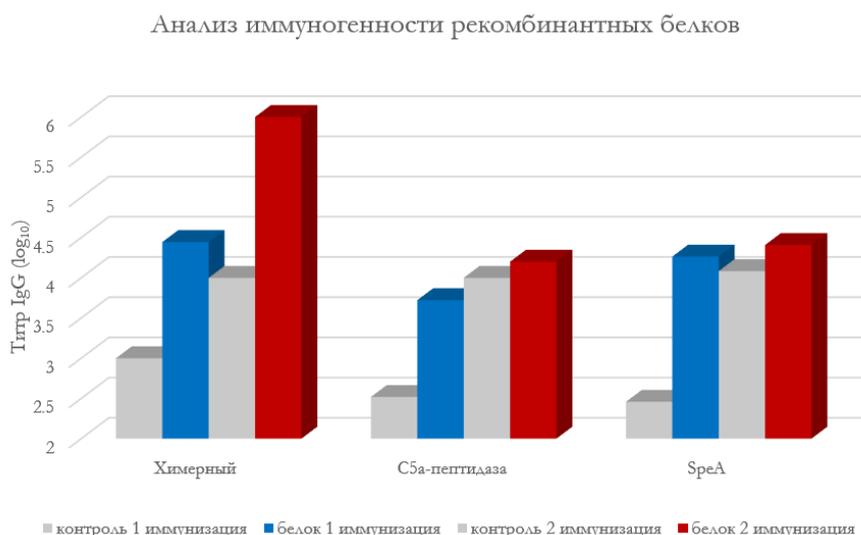
В результате аффинной хроматографии были получены 6 фракций элюата, содержащие химерную молекулу в разных концентрациях. Электрофорез (рис. 1) очищенных фракций выделенной рекомбинантной молекулы показал, что наибольшая концентрация химерного белка находится во второй фракции элюата, что соответствует принципам хроматографической очистки рекомбинантных белков: в первой фракции находится преимущественно вытесненный

свободный объём колонки, а вторая фракция уже представляет собой молекулы, элюированные с аффинного лиганда. Данное распределение коррелирует с результатами выделения и очистки других рекомбинантных белков по аналогичным методикам. Кроме этого, видно, что примеси в полученных фракциях практически отсутствуют, что говорит о высокой степени очистки рекомбинантного белка и об эффективности примененной методики.



**Рисунок 1. Электрофорез в 10 % ПААГе фракций очищенного химерного белка: слева направо – фракции с 1-й по 6-ю и маркер молекулярной массы**

Анализ гуморального иммунного ответа показал, что как химерный белок, так и рекомбинантные аналоги его составных частей, при подкожном введении инициируют накопление IgG антител в сыворотке крови (рис. 2). Для всех белков максимальное значение содержания специфических IgG было зарегистрировано после 2-ой иммунизации (на 28-й день от начала иммунизации), что обуславливается «бустер»-эффектом при двукратной вакцинации и указывает на то, что иммунный ответ при использовании данных рекомбинантных белков является Т-зависимым.



**Рисунок 2. Анализ иммуногенности рекомбинантных белков-вакцинных кандидатов против СГА**

Также показано, что как при однократной, так и при двукратной иммунизации иммунный ответ к химерной молекуле существенно выше, чем к отдельным её составляющим компонентам: титр антител (т.е. максимальное разведение, при котором обнаруживаются антитела) при однократной иммунизации химерным белком составляет 28200, C5a-пептидазой 5250, экзотоксином SpeA 18200; титр антител при двукратной иммунизации: химерным белком составляет 1000000 (титр возрос более чем в 35 раз по сравнению с однократной иммунизацией), C5a-пептидазой 15850, экзотоксином SpeA 25150.

Для создания эффективной вакцины необходимо скомбинировать консервативные белки, кодируемые генами основного генома, и белковые факторы вирулентности, кодируемые нехромосомными факторами наследственности (плазмидами патогенности и пр.) [6]. В исследуемом случае благодаря использованию этого принципа достигается воздействие как непосредственно на саму бактерию путём блокировки поверхностного фактора патогенности (C5a-пептидазы), так и на секретируемый фактор патогенности (SpeA). Такой подход к конструированию химерных вакцин позволяет достаточно успешно избегать иммунологического ускользания, свойственного моновалентным вакцинным препаратам, что наглядно видно по результатам анализа иммуногенности исследуемых белков – моновалентные молекулы-кандидаты вызывают достоверно меньший иммунный ответ, при этом наибольшее количество специфических антител обнаруживается в сыворотке крови мышей, иммунизированных именно химерным рекомбинантным белком.

В результате исследования был успешно получен рекомбинантный химерный белок, состоящий из фрагментов белков *Streptococcus pyogenes*, а также был проведён анализ его иммуногенных свойств методом оценки количества специфических антител в сыворотке крови иммунизированных мышей.

На основе полученных экспериментальных данных можно сделать заключение, что химерный рекомбинантный белок, состоящий из фрагментов белков *Streptococcus pyogenes*, а именно из С5а-пептидазы и экзотоксина SpeA, является наиболее перспективной молекулой-кандидатом (в ряду С5а-пептидаза, экзотоксин SpeA, химерный белок) и может быть исследован далее в качестве вакцинного препарата для профилактики СГА-инфекций.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.37.35 Вакцины, полученные методом генетической инженерии

76.03.43 Медицинская микробиология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции: руководства по профилактике заболеваний. Москва, 2013. 41 с.
2. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017» / Н. В. Иванчик, М. В. Сухорукова, А. Н. Чагарян, А. В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2020. Т. 22. N 1. С. 40–45. DOI: 10.36488/смаc.2020.1.40-45
3. Рекомбинантная ДНК, обеспечивающая получение рекомбинантного белка PB1, обладающего протективными свойствами в отношении *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus agalactiae*: патент РФ. 2378374 / И. В. Королева. Заявл. N 2008111000/13, 21.03.2008. Опубл. 10.01.2010. Бюл. N 1. 16 с
4. Химерный рекомбинантный белок, обладающий протективными свойствами в отношении *Streptococcus pyogenes*: патент РФ 2685957 / А. Н. Суворов. Заявл. N 2016152455, 28.12.2016. Опубл. 23.04.2019. Бюл. N 12. 14 с.
5. Invasive Group A Streptococcal Disease in The Netherlands: Evidence for a Protective Role of Anti-Exotoxin A Antibodies / M. E. Mascini [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. 2000. Vol. 181(2). P. 631-638. doi.org/10.1086/315222
6. Исследование защитных механизмов действия препарата поливалентной рекомбинантной вакцины на основе консервативных белков для профилактики инфекций, вызываемых стрептококками группы В / Т. А. Крамская, Г. Ф. Леонтьева, К. Б. Грабовская, И. В. Королева // Медицинский алфавит. 2015. Т. 1. N 6. С. 30–33.

## SUMMARY

### STUDY OF IMMUNOGENICITY OF A CHIMERIC RECOMBINANT PROTEIN CONTAINING *STREPTOCOCCUS PYOGENES* PROTEIN FRAGMENTS

Bogatyreva K.P.<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student

Scientific supervisors: Leontieva G.F.<sup>2</sup>, candidate of biological sciences,

Molecular Microbiology Department leading researcher (ORCID: 0000-0002-9876-6594)

Ananieva E.P.<sup>1</sup>, candidate of biological sciences, associate professor of microbiology (ORCID: 0009-0006-4165-1856)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine»

12, Akademika Pavlova St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** kseniya.bogatyreva@spcpu.ru

As a result of the study, a chimeric recombinant protein consisting of GAS protein fragments was obtained, and an analysis of its immunogenicity was performed. It has been shown that the chimeric recombinant protein exhibits higher immunogenicity in comparison to the immunogenicity of the constituent proteins, which confirms that the using of this chimeric recombinant protein as a vaccine molecule is highly promising.

**Key words:** recombinant proteins, *Streptococcus pyogenes*, GAS, vaccine against GAS, C5a-peptidase, exotoxin SpeA.

## REFERENCES

1. Profilaktika streptokokkovoj (gruppy A) infekcii: rukovodstva po profilaktike zabolevaniy. Moscow, 2013. 41 p. (In Russ)
2. Antibiotikorezistentnost' klinicheskikh shtammov *Streptococcus pyogenes* v Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «PeGAS 2014–2017» / N. V. Ivanchik, M. V. Suhorukova, A. N. Chagaryan, A. V. Dekhnich // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya. 2020. Vol. 22(1). P. 40–45. (In Russ.) DOI: 10.36488/смаc.2020.1.40-45
3. Rekombinantnaya DNK, obespechivayushchaya poluchenie rekombinantnogo belka PB1, obladayushchego protektivnymi svojstvami v otnoshenii *Streptococcus pyogenes* i *Streptococcus agalactiae*: patent RF 2378374 / I. V. Koroleva. Zayavl. N 2008111000/13, 21.03.2008. Publ. 10.01.2010. Bull. N 1. 16 p. (In Russ)
4. Himernyj rekombinantnyj belok, obladayushchij protektivnymi svojstvami v otnoshenii *Streptococcus pyogenes*: patent RF 2685957 / A. N. Suvorov. N 2016152455, 28.12.2016. Publ. 23.04.2019. Bull. N 12. 14 p. (In Russ)
5. Invasive Group A Streptococcal Disease in The Netherlands: Evidence for a Protective Role of Anti-Exotoxin A Antibodies / M. E. Mascini [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. 2000. Vol. 181(2). P. 631-638. doi.org/10.1086/315222
6. Issledovanie zashchitnyh mekhanizmov dejstviya preparata polivalentnoj rekombinantnoj vakciny na osnove konservativnyh belkov dlya profilaktiki infekcij, vyzvaemyh streptokokkami gruppy B / T. A. Kramskaya, G. F. Leont'eva, K. B. Grabovskaya, I. V. Koroleva // Medicinskij alfavit. 2015. Vol. 1(5). P. 49–52. (In Russ)

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЧИСТКИ rAAV ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Бронских Е.Д.<sup>1</sup>, маг. 1 года обучения

Руководители: Прокофьев А.В.<sup>1,2</sup>, Ph.D., к.б.н., доцент НОЦ МКТ, руководитель отдела разработки продукта,  
Департамент разработки генотерапевтических препаратов,

Голомидов И.М.<sup>2</sup>, к.б.н., владелец продукта, Отдел разработки продукта,  
Департамент разработки генотерапевтических препаратов,

Юрлова Е.В.<sup>2</sup>, руководитель группы очистки вирусных векторов, Отдел разработки продукта,  
Департамент разработки генотерапевтических препаратов

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.bronskih@spcpu.ru

В работе систематизированы основные сведения о методах выделения и очистки, которые в настоящее время применяются при производстве препаратов генной терапии на основе рекомбинантных аденоассоциированных вирусных векторов (rAAV), определена тенденция масштабирования технологических процессов.

**Ключевые слова:** *генная терапия, рекомбинантные аденоассоциированные вирусные векторы (rAAV), лизис, фильтрация, хроматография.*

Генная терапия – это новое и активно развивающееся направление биомедицины. Она определяется как терапевтическая стратегия, направленная на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток пациента для исправления дефектного гена с целью лечения заболеваний, которые неизлечимы обычными лекарствами [1].

В настоящее время существует 34 одобренных FDA препаратов клеточной и генной терапии для лечения различных заболеваний детей и взрослых. Доля клинических испытаний генотерапевтических препаратов год от года только увеличивается. Так в 2023 году проводилось 1894 клинических исследования препаратов генной терапии – 972 в Северной Америке, 790 в Азиатско-Тихоокеанском регионе и 358 в Европе [2].

Для доставки генетического материала в клетки-мишени пациента могут быть использованы вирусные и невирусные системы доставки. В настоящее время наиболее перспективными инструментами доставки целевой генетической последовательности являются rAAV, благодаря их низкой иммуногенности, отсутствию патогенности, длительной экспрессии трансгена, а также способности различных серотипов rAAV обладать тропизмом к определенным типам тканей. По данным литературных источников, препараты rAAV использовались в более чем 190 клинических исследованиях, по результатам которых подтверждена их безопасность и эффективность доставки необходимой генетической последовательности в клетки пациента [3].

При производстве генотерапевтических препаратов важной частью процесса является стадия выделения и очистки вирусных векторов, задачей которой является отделение целевых вирусных частиц от примесей, например, от остаточных компонентов клеток-продуцентов, плазмидной ДНК, пустых и частично заполненных капсидов, так как их наличие в готовом препарате приводит к снижению терапевтического эффекта и индукции нежелательного иммунного ответа [4].

Кроме того, при производстве препаратов генной терапии наиболее часто используются различные природные серотипы AAV, однако их использование осложняется возникновением у пациентов иммунного ответа. В связи с этим, в настоящее время активно развивается направление разработки новых инженерных капсидов AAV с повышенной специфичностью и безопасностью, однако свойства таких капсидов значительно отличаются от свойств их природных предшественников [3]. Все это способствует разработке универсальных методов очистки векторов на основе аденоассоциированных вирусов.

**Целью исследования** является изучение особенностей применения методов выделения и очистки rAAV при промышленном производстве.

Для достижения цели были определены следующие **задачи исследования:**

- 1) Изучить особенности лизиса клеток-продуцентов rAAV;
- 2) Рассмотреть основные методы осветления клеточного лизата, содержащего rAAV;
- 3) Определить эффективные хроматографические методы очистки rAAV;

С ростом числа клинических испытаний становится очевидным, что необходимо разрабатывать масштабируемые технологии для производства безопасных генотерапевтических препаратов на основе rAAV. В настоящее время разработаны и широко используются методики для очистки рекомбинантных аденоассоциированных вирусных векторов серотипов 1, 2, 4, 5, 8, 11, 12, 13. Однако в литературе упоминается, что очистка некоторых серотипов rAAV, например 6, 9, является более трудоемким процессом, а имеющиеся технологические протоколы позволяют получать низкий выход очищенных векторов, поэтому требуют дополнительных исследований [5].

Как было упомянуто выше, процесс выделения и очистки rAAV может значительно отличаться в зависимости от серотипа вирусного вектора. Одну из возможных схем процесса выделения и очистки rAAV в общем виде можно представить в следующем виде (рис. 1):

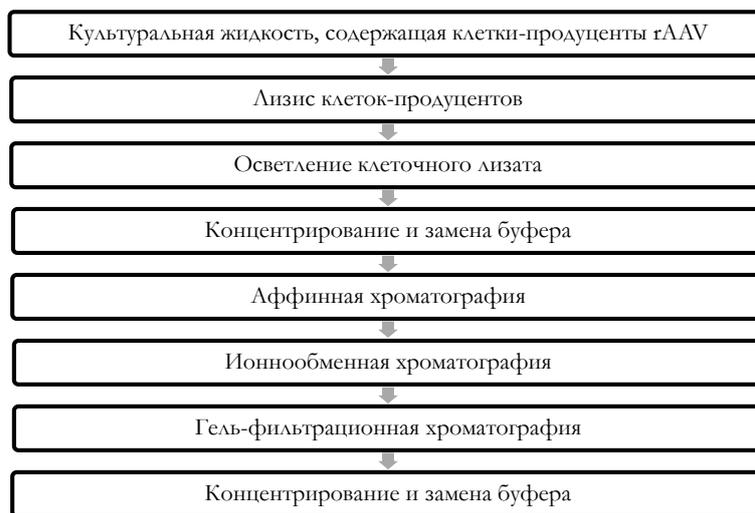


Рисунок 1. Схема процесса очистки rAAV

Наработку rAAV в промышленном масштабе осуществляют в клетках HEK293. Известно, что большинство серотипов rAAV являются клеточно-ассоциированными, поэтому первой стадией очистки является лизис клеток-продуцентов для высвобождения вирусных векторов [6]. Лизис может осуществляться механическими и химическими методами, но из-за необходимости валидации очистки оборудования при промышленном производстве предпочтительней использовать химические методы [7].

Химический лизис клеток-продуцентов rAAV проводят с использованием детергентов: Тритон X-100, Твин-20, дезоксихолат натрия, CHAPS. По данным исследователей они обеспечивают достаточный общий выход в процессах очистки. Данный вид лизиса прост в исполнении и легко масштабируется [8].

В лизатах присутствует большое количество свободной ДНК и РНК, которая образует агрегаты и макромолекулярные комплексы, увеличивающие вязкость раствора, что способствует блокированию пор фильтров, загрязнению хроматографических сорбентов, а также увеличению продолжительности процесса очистки. Поэтому после лизиса клеток проводят обработку эндонуклеазами, которые расщепляют нуклеиновые кислоты (например, Benzonase Nuclease, Millipore) [7, 8].

На следующей стадии осуществляется осветление клеточного лизата с помощью двух последовательных стадий фильтрации: глубинной и мембранной. Подбор оптимальных параметров фильтра определяют индивидуально, поскольку на эффективность очистки влияют множество параметров – от нарабатываемого серотипа rAAV до особенностей роста линий клеток-продуцентов [7, 9].

Глубинные фильтры имеют извилистые, неоднородные по размерам каналы, задержка примесных частиц происходит во всем объеме фильтра, поэтому данный тип фильтрации применяется для грубой очистки больших объемов среды [9]. В качестве мембранной фильтрации на крупномасштабных производствах предпочтительней использовать тангенциальную фильтрацию. Её преимуществом является то, что удерживаемые компоненты не накапливаются на поверхности мембраны, а уносятся тангенциальным потоком, вследствие чего увеличивается скорость фильтрации. Данный тип фильтрации позволяет проводить отделение молекул в зависимости от их размера, поэтому служит для тонкой очистки и концентрирования (рис. 2) [9]. При производстве rAAV используют полипропиленовые, полиэфирсульфонные, поливинилиденфторидные мембраны с диаметром пор от 100 кДа до 300 кДа [10]. В процессе тангенциальной фильтрации также возможно провести смену буфера для дальнейшей стадии хроматографической очистки.

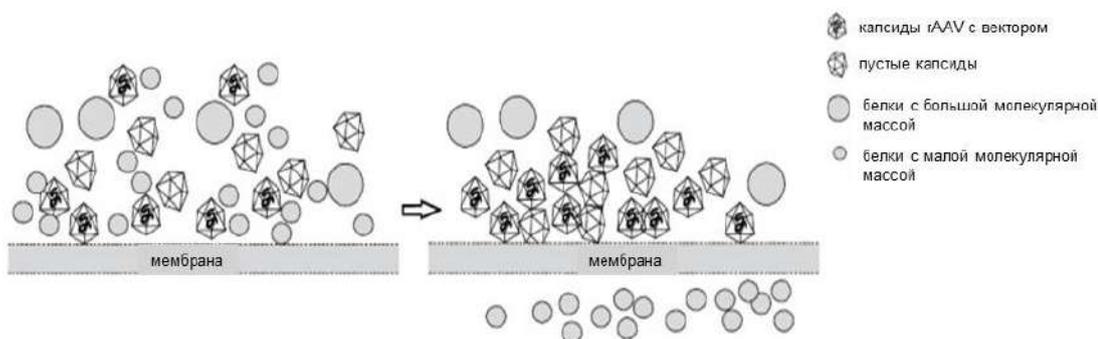


Рисунок 2. Концентрирование rAAV с помощью тангенциальной фильтрации [4]

На следующем этапе наиболее целесообразно использовать высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), так как она является легко масштабируемым и эффективным методом очистки, однако часто требует специфичной оптимизации для каждого отдельного серотипа [11].

В начале проведения процесса используют аффинную хроматографию для отделения целевых векторов rAAV от примесей, далее проводят ионообменную хроматографию для отделения капсидов rAAV, содержащих целевой трансген, от пустых и частично заполненных капсидов. Гель-фильтрационная хроматография проводится на заключительной стадии для удаления агрегатов капсидов rAAV.

Очистка методом аффинной хроматографии основана на возможности образования специфической связи между белками капсида и иммобилизованными аффинными лигандами сорбента. Для очистки rAAV серотипов 1, 2, 5, 6 и rh10 используют сорбент AVB Sepharose – это аффинный сорбент на основе фрагментов однодоменных антител семейства *Camelidae*. Для других серотипов используют сорбенты с лигандом специфичным к определенному серотипу. Например, на рынке представлены аффинные сорбенты POROS CaptureSelect AAV8 и POROS CaptureSelect AAV9 для очистки аденоассоциированных вирусов серотипа 8 и 9 соответственно [11, 12]. В качестве связывающего буфера чаще всего используют PBS буфер или TBS буфер, pH может варьироваться от 7.4 до 8.0. Элюирование проводят буфером на основе глицина или лимонной кислоты с pH ~ 2.0-3.0, который затем быстро нейтрализуется подходящими буферами до желаемого pH для обеспечения стабильности капсида. Низкое значение pH позволяет разрушить аффинные взаимодействия и обеспечить выход чистого препарата rAAV [11]. Преимуществом аффинной хроматографии является избирательное отделение вирусных частиц rAAV от белковых и других видов примесей, однако использование данного метода очистки не позволяет разделить пустые и полные (содержащие векторный геном) капсиды [12].

Следующей стадией очистки является ионообменная хроматография, которая позволяет разделить пустые и полные капсиды rAAV, то есть провести «обогащение» препарата rAAV. Такое разделение возможно осуществить благодаря наличию небольшой разницы в заряде между капсидами содержащими и не содержащими векторный геном [12].

Известно, что средние значение изоэлектрической точки (pI) пустых капсидов и полных капсидов различаются. Так pI пустых rAAV составляет 6.3, а частиц, содержащих около 4.7kb генома – 5.9. Следовательно, при более низком pH капсиды будут протонированы и будут способны связываться с катионообменниками. При значениях pH буфера, приближающихся к целевой изоэлектрической точке, капсиды становятся цвиттер-ионными (нейтральными), что обеспечивает возможность их диссоциации и элюирования из смолы. При значениях pH буфера выше, чем pI, капсид будет заряжен отрицательно и, следовательно, вирус будет связываться с анионообменными сорбентами. Также стоит учитывать тот факт, что при увеличении pH буфера для элюирования, пустые капсиды с катионообменника будут элюироваться позже, чем содержащие векторный геном rAAV, а с анионообменника – раньше, чем содержащие векторный геном вирусные частицы (рис. 3) [4, 5]. Также элюирование вирусов с сорбента можно проводить с помощью изменения ионной силы подвижной фазы за счет увеличения в ней концентрации соли [14].

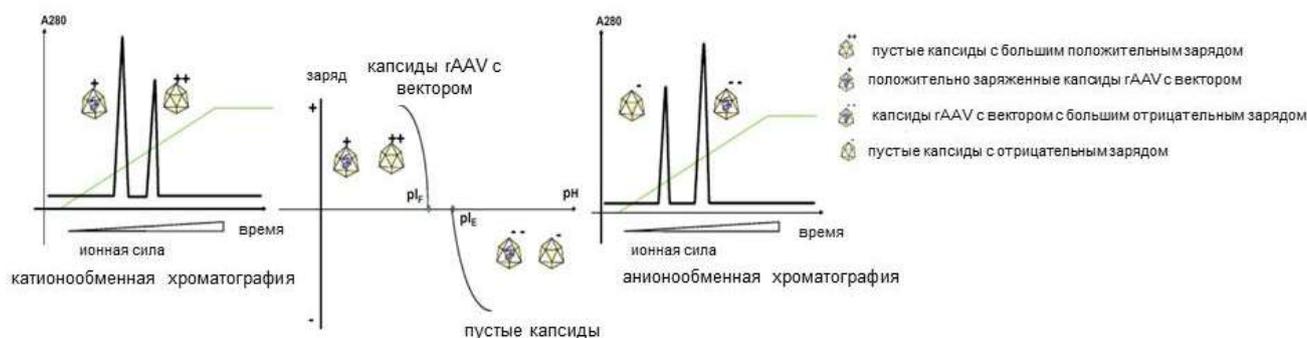


Рисунок 3. Разделение пустых и полных капсидов rAAV при помощи ионообменной хроматографии [4]

В настоящее время разработано множество протоколов разделения пустых и полных капсидов rAAV с помощью ионообменной хроматографии, однако оптимальные условия проведения процесса являются индивидуальными для каждого вектора rAAV, так как поверхностный заряд капсида зависит от серотипа вирусных частиц и размера упакованного генома [14].

Анализ литературы показал, что для разделения капсидов rAAV используют анионообменные сорбенты: BIA CIMmultus QA монолит, POROS HQ, POROS XQ, POROS PI, POROS D, Capto Q [13]. При этом капсиды, адсорбированные на ионообменном сорбенте, в зависимости от pH, ионной силы связывания и плотности лиганда сорбента, могут оказаться нестабильны, что в дальнейшем может привести к ухудшению разрешения хроматографических пиков пустых и полных капсидов. Рядом исследований установлено, что элюирование rAAV лучше проводить с использованием TBS-буфера или ВТР-буфера с добавлением хлорида натрия и хлорида магния, причем эффективность разделения капсидов выше при проведении двухэтапной изократической элюции. Комбинация NaCl и MgCl<sub>2</sub> в буфере приводит к снижению деградации капсидов и улучшению разрешения хроматографических пиков. Использование градиентного элюирования также способствует разделению пустых и полных капсидов rAAV, но данный режим элюции в масштабах производства нецелесообразен из-за высокого расхода буфера и плохого разрешения хроматографических пиков.

Оптимизированные протоколы проведения анионообменной хроматографии в конечном итоге позволяют получить выход стадии «обогащения» более чем 70 %, при этом доля полных вирусных частиц в элюате достигает 90 % [13, 14].

Несомненным преимуществом ионообменной хроматографии является стабильность чистоты и количественного выхода векторов rAAV. Кроме того, данный метод очистки проходит в слабосолевом буфере при подходящем pH, что позволяет максимально поддерживать активность rAAV в крупномасштабном производстве [4].

На заключительной стадии очистки проводят гель-фильтрационную хроматографию, позволяющую улучшить качество продукта за счет отделения оставшихся клеточных примесей и агрегатов капсидов от целевых rAAV. Данный метод хроматографии основан на различной скорости миграции веществ с разной молекулярной массой сквозь пористый сорбент. Для гель-фильтрационной очистки rAAV успешно применяют сорбент Superdex 200, элюирование проводят PBS буфером с pH 7,4. Преимуществом данного вида хроматографии является отсутствие лигандных взаимодействий капсида rAAV с сорбентом, что позволяет сохранять стабильность вирусной частицы [15].

Генная терапия с использованием вирусных векторов rAAV является быстро развивающейся областью биофармацевтических исследований, многочисленные клинические исследования показывают многообещающие результаты в лечении тяжелых заболеваний. Однако производство rAAV остается сложным и длительным процессом, требующим разработки современных методов и технологий.

В ходе изучения теоретического материала можно сделать следующие **выводы**:

1) При производстве rAAV чаще всего используют химические методы лизиса клеток-продуцентов с использованием детергентов.

2) Осветление клеточного лизата, содержащего rAAV, проводят с помощью глубинной и тангенциальной фильтрации.

3) Современные протоколы хроматографической очистки rAAV включают аффинную, ионообменную и гель-фильтрационную хроматографию.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

62.13.99 Биотехнологическое получение других продуктов

## ЛИТЕРАТУРА

1. Development and Clinical Translation of Approved Gene Therapy Products for Genetic Disorders / A. Shahryari, M. Saghacian Jazi, S. Mohammadi [et al.] // *Frontiers in genetics*. 2019. Vol. 10. P. 868. doi.org/10.3389/fgene.2019.00868.

2. FDA, Industry Officials Predict 2024 Will Be «Breakout Year» for Gene Therapy Approvals // *Rare Disease Advisor*. Available at: <https://www.rarediseaseadvisor.com/features/scd-features/fda-industry-officials-predict-2024-breakout-year-gene-therapy/> (Accessed: 01.20.2024).

3. Comparison of Different Liquid Chromatography-Based Purification Strategies for Adeno-Associated Virus Vectors / R. Rieser, J. Koch, G. Faccioli [et al.] // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13(5). P. 748. doi.org/10.3390/pharmaceutics13050748.

4. Qu, W. Scalable downstream strategies for purification of recombinant adeno-associated virus vectors in light of the properties / W. Qu, M. Wang, Y. Wu, R. Xu // *Current pharmaceutical biotechnology*. 2015. Vol. 16(8). P. 684–695. doi.org/10.2174/1389201016666150505122228.3

5. A simplified purification protocol for recombinant adeno-associated virus vectors / M. Potter, B. Lins [et al.] // *Mietzsch, Molecular Therapy – Methods & Clinical Development*. 2014. Vol. 1. doi.org/10.1038/mtm.2014.34.

6. Production of adeno-associated virus (AAV) serotypes by transient transfection of HEK293 cell suspension cultures for gene delivery / P. S. Chahal, E. Schulze [et al.] // *Tran Journal of Virological Methods*. 2014. Vol. 196. P. 163-173. doi.org/10.1016/j.jviromet.2013.10.038.

7. Hebben M. Downstream bioprocessing of AAV vectors: industrial challenges & regulatory requirements // *Cell and Gene Therapy Insights*. 2018. Vol. 4(2). P. 131-146. doi.org/10.18609/cgti.2018.016.

8. Manufacturing Challenges and Rational Formulation Development for AAV Viral Vectors / A. Srivastava, K. M. G. Mallela, N. Deorkar, G. Brophy // *Journal of pharmaceutical sciences*. 2021. Vol. 110(7). P. 2609–2624. doi.org/10.1016/j.xphs.2021.03.024.

9. Scalable Production and Purification of Adeno-Associated Viral Vectors (AAV) / D. Blessing, N. Deglon, B. L. Schneider // *Methods in molecular biology*. 2018. Vol. 1850. P. 259–274. doi.org/10.1007/978-1-4939-8730-6\_17.

10. Development of a novel purification method for AAV vectors using tangential flow filtration / R. Miyaoka, Y. Tsunekawa, Y. Kurosawa [et al.] // *Biotechnology and bioengineering*. 2023. Vol. 120(11). P. 3311–3321. doi.org/10.1002/bit.28524.

11. High-efficiency purification of divergent AAV serotypes using AAVX affinity chromatography / M. Florea, F. Nicolaou, S. Pacouret [et al.] // *Molecular Therapy – Methods & Clinical Development*. 2023. Vol. 28. P. 146-159. doi.org/10.1016/j.omtm.2022.12.009.

12. Universal Method for the Purification of Recombinant AAV Vectors of Differing Serotypes / S. A. Nass, M. A. Mattingly, D. A. Woodcock [et al.] // *Molecular Therapy – Methods & Clinical Development*. 2018. Vol. 9. P. 33-46. doi.org/10.1016/j.omtm.2017.12.004.

13. Adeno-associated viral capsid stability on anion exchange chromatography column and its impact on empty and full capsid separation / O. Khanal, V. Kumar, M. Jin // *Molecular therapy. Methods & clinical development*. 2023. Vol. 31. P. 101112. doi.org/10.1016/j.omtm.2023.101112.

14. Separating Empty and Full Recombinant Adeno-Associated Virus Particles Using Isocratic Anion Exchange Chromatography / R. Dickerson, C. Argento, J. Pieracci, M. Bakhshayeshi // *Biotechnology journal*. 2021. Vol. 16(1). P. e2000015. doi.org/10.1002/biot.202000015.

15. Size Exclusion Chromatography-Mass Photometry: A New Method for Adeno-Associated Virus Product Characterization / D. Wu, X. Zhao, D. A. Jimenez, G. Piszczek // *Cells*. 2023. Vol. 12(18). P. 2264. doi.org/10.3390/cells12182264.

## SUMMARY

### MODERN METHODS FOR THE PURIFICATION OF rAAV FOR GENE THERAPY

**Bronskikh E.D.**<sup>1</sup>, 1<sup>st</sup> year master's student

Scientific advisors: **Prokofiev A.V.**<sup>1,2</sup>, Ph.D. of Biological Sciences, docent, Head of the Product Development Department, Department of Development of Gene Therapy Drugs,

**Golomidov I.M.**<sup>2</sup>, Candidate of Biological Sciences, product owner, Product Development Department, Department of Development of Gene Therapy Drugs,

**Yurlova E.V.**<sup>2</sup>, Head of the Viral Vector Purification Group, Product Development Department, Department of Development of Gene Therapy Drugs

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>JSC «BIOCAD»

38, p. 1, Svyazi str., Strelna settlement, St. Petersburg, 198515, Russian Federation

**E-mail:** ekaterina.bronskikh@spcpu.ru

The paper systematizes basic information about the methods of isolation and purification, which are currently used in the production of gene therapy drugs based on recombinant adenoassociated viral vectors (rAAV), and defines the trend of scaling technological processes.

**Key words:** *gene therapy, recombinant adenoassociated viruses (rAAV), lysis, filtration, chromatography.*

## REFERENCES

1. Development and Clinical Translation of Approved Gene Therapy Products for Genetic Disorders / A. Shahryari, M. Saghaeian Jazi, S. Mohammadi [et al.] // *Frontiers in genetics*. 2019. Vol. 10. P. 868. doi.org/10.3389/fgene.2019.00868.
2. FDA, Industry Officials Predict 2024 Will Be «Breakout Year» for Gene Therapy Approvals // *Rare Disease Advisor*. Available at: <https://www.rarediseaseadvisor.com/features/scd-features/fda-industry-officials-predict-2024-breakout-year-gene-therapy/> (Accessed: 01.20.2024).
3. Comparison of Different Liquid Chromatography-Based Purification Strategies for Adeno-Associated Virus Vectors / R. Rieser, J. Koch, G. Faccioli [et al.] // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13(5). P. 748. doi.org/10.3390/pharmaceutics13050748.
4. Qu, W. Scalable downstream strategies for purification of recombinant adeno-associated virus vectors in light of the properties / W. Qu, M. Wang, Y. Wu, R. Xu // *Current pharmaceutical biotechnology*. 2015. Vol. 16(8). P. 684–695. doi.org/10.2174/1389201016666150505122228.3
5. A simplified purification protocol for recombinant adeno-associated virus vectors / M. Potter, B. Lins [et al.] // *Mietzsch, Molecular Therapy – Methods & Clinical Development*. 2014. Vol. 1. doi.org/10.1038/mtm.2014.34.
6. Production of adeno-associated virus (AAV) serotypes by transient transfection of HEK293 cell suspension cultures for gene delivery / P. S. Chahal, E. Schulze [et al.] // *Tran Journal of Virological Methods*. 2014. Vol. 196. P. 163-173. doi.org/10.1016/j.jviromet.2013.10.038.
7. Hebben M. Downstream bioprocessing of AAV vectors: industrial challenges & regulatory requirements // *Cell and Gene Therapy Insights*. 2018. Vol. 4(2). P. 131-146. doi.org/10.18609/cgti.2018.016.
8. Manufacturing Challenges and Rational Formulation Development for AAV Viral Vectors / A. Srivastava, K. M. G. Mallela, N. Deorkar, G. Brophy // *Journal of pharmaceutical sciences*. 2021. Vol. 110(7). P. 2609–2624. doi.org/10.1016/j.xphs.2021.03.024.
9. Scalable Production and Purification of Adeno-Associated Viral Vectors (AAV) / D. Blessing, N. Deglon, B. L. Schneider // *Methods in molecular biology*. 2018. Vol. 1850. P. 259–274. doi.org/10.1007/978-1-4939-8730-6\_17.
10. Development of a novel purification method for AAV vectors using tangential flow filtration / R. Miyaoka, Y. Tsunekawa, Y. Kurosawa [et al.] // *Biotechnology and bioengineering*. 2023. Vol. 120(11). P. 3311–3321. doi.org/10.1002/bit.28524.
11. High-efficiency purification of divergent AAV serotypes using AAVX affinity chromatography / M. Florea, F. Nicolaou, S. Pacouret [et al.] // *Molecular Therapy – Methods & Clinical Development*. 2023. Vol. 28. P. 146-159. doi.org/10.1016/j.omtm.2022.12.009.
12. Universal Method for the Purification of Recombinant AAV Vectors of Differing Serotypes / S. A. Nass, M. A. Mattingly, D. A. Woodcock [et al.] // *Molecular Therapy – Methods & Clinical Development*. 2018. Vol. 9. P. 33-46. doi.org/10.1016/j.omtm.2017.12.004.
13. Adeno-associated viral capsid stability on anion exchange chromatography column and its impact on empty and full capsid separation / O. Khanal, V. Kumar, M. Jin // *Molecular therapy. Methods & clinical development*. 2023. Vol. 31. P. 101112. doi.org/10.1016/j.omtm.2023.101112.
14. Separating Empty and Full Recombinant Adeno-Associated Virus Particles Using Isocratic Anion Exchange Chromatography / R. Dickerson, C. Argento, J. Pieracci, M. Bakhshayeshi // *Biotechnology journal*. 2021. Vol. 16(1). P. e2000015. doi.org/10.1002/biot.202000015.
15. Size Exclusion Chromatography-Mass Photometry: A New Method for Adeno-Associated Virus Product Characterization / D. Wu, X. Zhao, D. A. Jimenez, G. Piszczek // *Cells*. 2023. Vol. 12(18). P. 2264. doi.org/10.3390/cells12182264.

## РАЗРАБОТКА ЛАБОРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ГЛУБИННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК НА БАЗЕ СУСПЕНЗИОННОЙ КУЛЬТУРЫ *GARDENIA JASMINOIDES*

Бугаев А.С., маг. 2 курса обучения

Руководитель: **Пивоварова Н.С.**, к.фарм.н., доцент кафедры ПТЛП, доцент (ORCID: 0000-0003-3020-8526)  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** artem.bugaev@spcru.ru

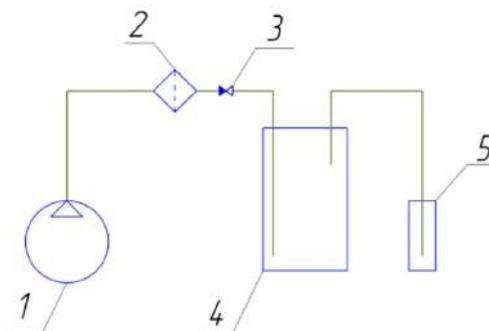
Получена суспензионная клеточная культура *Gardenia Jasminoides*. Спроектирована и реализована система глубинного культивирования растительных клеток. Проведена оценка эффективности системы глубинного культивирования. Выявлено, что система глубинного культивирования обеспечивает прирост биомассы на 210,77 %.

**Ключевые слова:** растительные клеточные культуры, глубинное культивирование, биореактор.

Суспензии представляют собой взвесь растительных клеток в жидкой питательной среде. Технология суспензионного культивирования подразумевает применение аналогичных искусственных питательных сред, как при каллусогенезе, но без добавления уплотнителя. Первичную суспензию получают в результате помещения каллуса в жидкую питательную среду. Главное преимущество при переходе от каллусного культивирования к суспензионному заключается в возможности дальнейшего масштабирования процесса до промышленных объемов.

Эксперимент по получению первичной суспензионной культуры *Gardenia Jasminoides* проводили в ламинарном боксе с соблюдением асептических условий. В качестве посевного материала использовали каллусную культуру *Gardenia Jasminoides* (15-й пассаж), находящуюся в экспоненциальной фазе роста (5 сутки). Каллус поместили в конические колбы с предварительно простерилизованной в автоклаве модифицированной питательной средой Мурасиге и Скуга с добавлением фитогормонов (НУК 1 мг/л, кинетин 1 мг/л). Культивирование проводили при постоянном перемешивании в шейкер-инкубаторе (100 об/мин), в темноте при температуре  $26 \pm 1$  °С.

Проектируемая система глубинного культивирования растительных клеток представляет собой биореактор с барботажом. Массообмен суспензии осуществляется при помощи подачи сжатого воздуха, создаваемого компрессором. На линии подачи воздуха находится фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, после которого предусмотрен обратный клапан, предотвращающий засорение фильтра парами культуральной жидкости. Во избежание образования избыточного давления в реакторе, на выходе линии воздуха фильтр отсутствует, при этом конец шланга опущен в дезинфицирующий раствор (90 %  $H_2O_2$ ) для предотвращения контаминации суспензии. Защита суспензионной культуры от паров перекиси обеспечивается ватой, плотно набитой в выходной шланг.



**Рисунок.** Схема системы глубинного культивирования растительных клеток

1 – компрессор, 2 – воздушный фильтр, 3 – обратный клапан, 4 – биореактор, 5 – емкость с дезинфицирующим раствором

В качестве инокулята использовали полученную ранее суспензионную культуру клеток *Gardenia Jasminoides*. В предварительно простерилизованный лабораторный биореактор с модифицированной питательной средой Мурасиге и Скуга с добавлением НУК (1 мг/л) и кинетина (1 мг/л) асептично внесли посевной материал. Собрали систему глубинного культивирования растительных клеток согласно схеме, приведенной на рисунке.

**Таблица – Параметры инокуляции и культивирования**

Параметр	Значение
Способ культивирования	Полупериодический
Коэффициент заполнения реактора	0,6
Расход воздуха	0,5 л/мин
Концентрация клеток в пересчете на сухую массу	0,65 г/л

Параметр	Значение
Температура	26±1 °С
Продолжительность ростового цикла	14 суток

По прошествии 14 суток, концентрация клеток, в пересчете на сухую массу, составила 1,37 г/л (данные приведены с учетом упаривания культуральной жидкости на 28,24 %). Также наблюдалось обильное пенообразование, что могло повлечь потерю части биомассы.

**Заключение.** В результате эксперимента получена суспензионная культура клеток *Gardenia Jasminoides*. Разрабатываемая система глубинного культивирования обеспечивает прирост биомассы на 210,77 %. Однако вследствие обильного пенообразования, часть биомассы задерживалась на стенках биореактора ниже линии заполнения, что повлекло потерю продукта. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на подбор пеногасителя и оптимизацию условий культивирования.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.13.00 Биотехнологические процессы и аппараты

УДК 577.218

### СОЗДАНИЕ ПРОМОТОРОВ С ЗАДАНЫМИ СВОЙСТВАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНИК МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

Бунякова А.Д.<sup>1</sup>, маг. 2 года обучения

Руководители: Сюткин А.С.<sup>2</sup>, кандидат биологических наук, старший преподаватель НОЦ МКТ, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической инженерии ДРГП АО «Биокад»,

Баканова В.В.<sup>2</sup>, научный сотрудник группы молекулярно-генетической инженерии ДРГП АО «Биокад»

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>АО «Биокад»

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, Российская Федерация

E-mail: bunyakova.anna@spcru.ru

В ходе работы проводилась инженерия регуляторных элементов на основе промоторов различных типов – ТАТА-зависимых и независимых. В качестве мишеней инженерии проверялись различные мотивы промоторов, включая недавно идентифицированные, с использованием машинного обучения.

**Ключевые слова:** дизайн промоторов, конститутивные промоторы, молекулярное клонирование, функциональные элементы промоторов, экспрессия гена.

Промотор – участок ДНК, играющий ключевую роль в инициации транскрипции. Эта регуляторная нуклеотидная последовательность необходима для регулирования скорости транскрипции, поэтому структура промотора напрямую влияет на интенсивность экспрессии целевого гена. Следовательно, задача по получению новых сильных промоторов важна как для научных целей, так и несет практический смысл в биотехнологии и генной терапии [1].

Промоторы различаются по своей структуре и функциям и включают в себя короткие ДНК-последовательности, известные как мотивы, которые определяют их свойства – играют важную роль в определении специфичности, а также участвуют в регуляции генных сетей.[2]. Мотивы являются сайтами связывания транскрипционных факторов (TF; transcription factor) – белков, специфически связывающихся с ДНК и регулирующих транскрипцию, экспрессию определенных групп генов (интенсивность синтеза РНК каждого конкретного гена), то есть определяют силу и специфичность промоторов.

Одним из самых распространенных элементов является инициатор (Inr, Initiator) – последовательность нуклеотидов, которая окружает TSS (Transcription start site; сайт начала транскрипции) и узнается субъединицами TAF1 и TAF2 TFIID. Инициатор обнаружен как в ТАТА-содержащих, так и в не ТАТА-содержащих коровых промоторах.

Другой распространенный элемент корового промотора – ТАТА-бокс, обычно располагающийся в позиции -25 – -30 относительно TSS.

В промоторах без ТАТА-бокса Inr часто сопровождается мотивом DPE (downstream promoter element; нижележащий элемент промотора), который располагается от +28 до +33 относительно A+1 Inr и также распознается субъединицами TFIID. Также Inr демонстрирует синергизм с мотивом MTE (motif ten element; мотив из десяти элементов), который находится непосредственно перед DPE в позиции от +18 до +29 относительно сайта начала транскрипции и способствует связыванию TFIID с коровым промотором.

Помимо этих элементов корового промотора встречаются такие, как BREu (upstream TFIIB recognition element; находящийся перед ТАТА-боксом участок связывания TFIIB), BREd (downstream TFIIB recognition element; находящийся после ТАТА-бокса участок связывания TFIIB) – элементы распознавания транскрипционного комплекса TFIIB.

Для более удобного поиска функциональных элементов существуют широко используемые базы данных с открытым доступом. Например, HOCOMOCO (Homo sapiens Comprehensive Model Collection) содержит 453 мышиных и 680 человеческих TF-моделей, представленных в виде классических 1302 мононуклеотидных и 576 динуклеотидных позиционных весовых матриц (PWM, ПВМ) и предварительно рассчитанных пороговых значений оценки [3]. Помимо этого используют JASPAR, базу данных, содержащую избыточные профили связывания транскрипционных факторов, которую в 2022 году расширили еще на 19 % по сравнению с предыдущими версиями (на 341 мотивов – 148 для растений, 101 для позвоночных, 85 для личиночнохордовых и 7 для насекомых) [4].

Перечисленные выше знания и инструменты позволяют нам проводить рациональный дизайн промоторов, изменять уровень экспрессии генов, что имеет большую актуальность в современной биологической науке и индустрии. Новые промоторы могут быть использованы для улучшения производства белков, разработки терапевтических препаратов и многих других биотехнологических приложений.

**Целью** данной работы является дизайн конститутивных промоторов и сборка конструкций с измененными версиями промоторов для получения заданных свойств.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи**:

1. Проанализировать научную литературу и базы данных HOCOMOCO и JASPAR для определения функциональных элементов промоторов и их нуклеотидных последовательностей;
2. Провести *in silico* дизайн вариантов промоторов;
3. Получить плазмиды с помощью методов молекулярно-генетической инженерии;
4. Провести сравнительную оценку эффективности экспрессии гена флуоресцентного белка GFP для определения результативности полученных модификаций промоторов.

**Материалы и методы.** Были выбраны конститутивные промоторы – промотор №1, содержащий TATA-бокс, и промотор №2, не содержащий TATA-бокс.

Для определения функциональных элементов промоторов (элемент №1, элемент №2, элемент №3) были изучены базы данных HOCOMOCO, JASPAR и научная литература. Провели *in silico* с помощью программного обеспечения SnapGene дизайн промоторов №1 и №2 (табл.).

**Таблица – Дизайн промоторов №1 и №2**

Промоторы	Варианты модификаций	Функциональные элементы
<b>Промотор №1 с TATA-боксом</b>	Вариант 1	Элемент 1
	Вариант 2	Элемент 2
	Вариант 3	Элемент 3 (версия 1)
	Вариант 4	Элемент 3 (версия 2)
	Вариант 5	Элемент 1 + Элемент 3 (версия 1)
	Вариант 6	Элемент 1 + Элемент 3 (версия 2)
	Вариант 7	Элемент 2 + Элемент 3 (версия 1)
	Вариант 8	Элемент 2 + Элемент 3 (версия 2)
	Вариант 9	Элемент 1 + Элемент 2 + Элемент 3 (версия 1)
	Вариант 10	Элемент 1 + Элемент 2 + Элемент 3 (версия 2)
	Вариант 11	Элемент 1 + Элемент 2
<b>Промотор №2 без TATA-бокса</b>	Вариант 1	Элемент 1
	Вариант 2	Элемент 1 + Элемент 2

Генетические конструкции были получены с помощью таких методов, как рестрикция, ПЦР (стандартная ПЦР и ПЦР с перекрывающимися праймерами (overlap extension PCR)) и TEDA (T5 exonuclease-dependent assembly; зависящая от T5 экзонуклеазы сборка).

Для трансформации клеток *Escherichia coli* полученными плазмидными ДНК применяли метод теплового шока по протоколу NEB. Использовали питательную среду LB с селективным антибиотиком, ампициллином.

Выделение плазмидной ДНК проводилось с использованием коммерческих наборов QIAGEN и Magen согласно протоколу производителя. Корректность полученных генетических конструкций подтверждалась секвенированием по методу Сэнгера.

Для повышения эффективности последующей трансфекции плазмидные ДНК были очищены от эндотоксинов и осаждены с использованием ацетата натрия, а также прошли LAL-тест.

Для постановки трансфекции была выбрана адгезивная клеточная культура U-87 MG (клеточная линия глиобластомы человека).

Эффективность трансфекции контрольной и модифицированными плазмидными ДНК оценивали с помощью метода проточной цитометрии.

**Результаты и обсуждение.** На первом этапе работы проводилось определение линейного диапазона зависимости эффективности трансфекции от нагрузки плазмидной ДНК (содержащей промотор №1). Результаты приведены на рисунке 1.

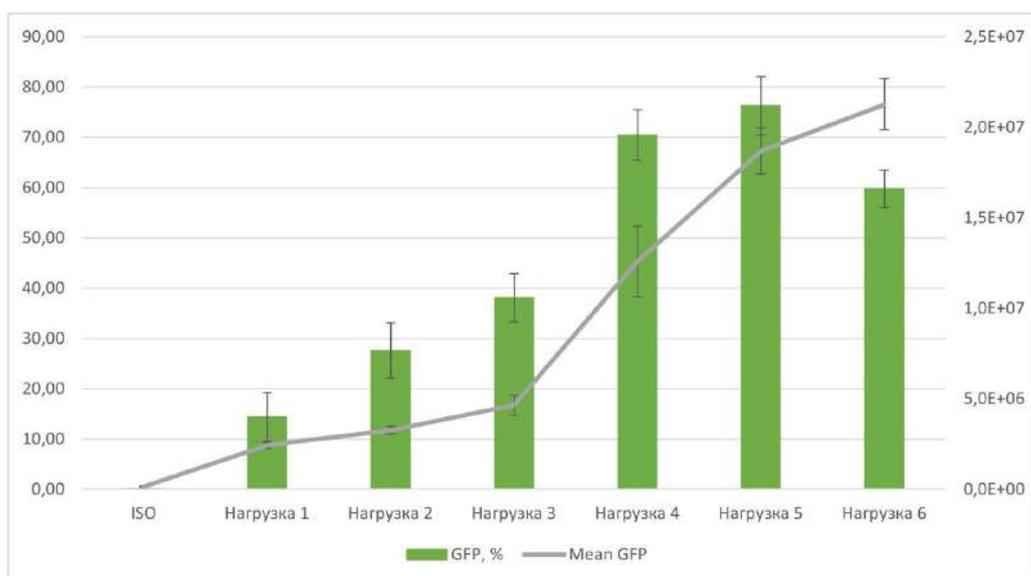


Рисунок 1. Определение линейного диапазона для тестирования вариантов модификаций промотора №1

Оптимальной нагрузкой для проверки мутантных промоторов №1 в тесте *in vitro* до выхода на плато была выбрана нагрузка под номером 3. Жизнеспособность клеток насчитывалась более 80 %.

Аналогично представлены на рисунке 2 результаты оценки эффективности трансфекции с помощью проточной цитометрии для определения линейного диапазона для тестирования вариантов модификаций промотора №2. В качестве контроля использовалась плазмидная ДНК с неизменным промотором №2.

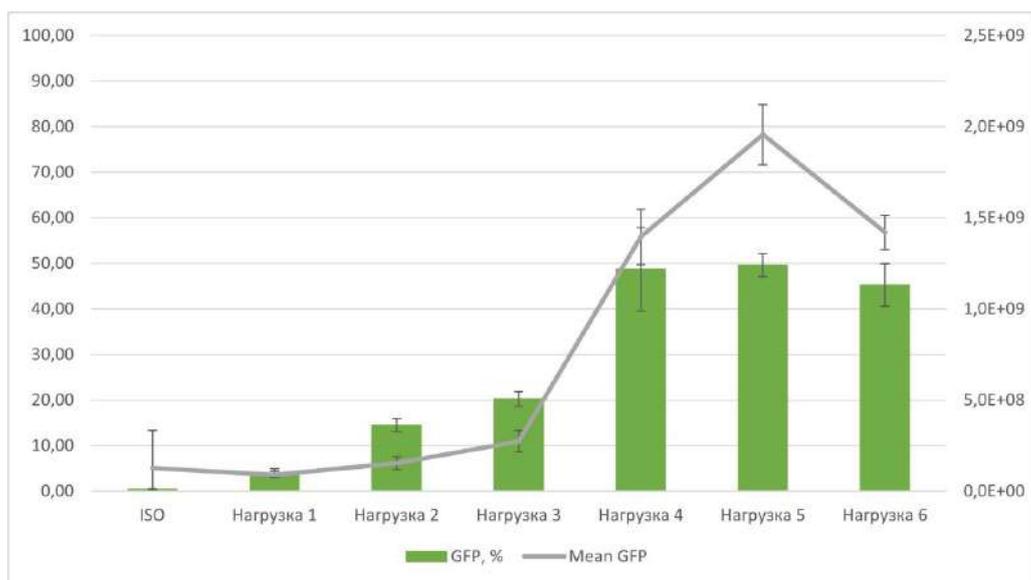


Рисунок 2. Определение линейного диапазона для тестирования вариантов модификаций промотора №2

Оптимальной нагрузкой для проверки мутантных промоторов №2 в тесте *in vitro* до выхода на плато была выбрана также нагрузка под номером 3. Жизнеспособность клеток насчитывалась более 85 %.

На следующем этапе необходимо было провести оценку модифицированных версий промоторов (табл.) относительно исходных вариантов. Для этого с использованием подобранных нагрузок ДНК была поставлена трансфекция клеток исследуемой панелью.

На рисунке 3 отображены данные по эффективности трансфекции контрольной и модификационными плазмидами для промотора №1. Полученные результаты показали, что все модифицированные варианты обеспечивали достоверно больший уровень экспрессии в сравнении с исходным промотором (контролем). Ген белка GFP лучше всего экспрессировался у варианта 7, содержащего элемент 2 и элемент 3 (версия 1), и у варианта 8, содержащего элемент 2 + элемент 3 (версия 2). Жизнеспособность клеток насчитывалась более 90 %.

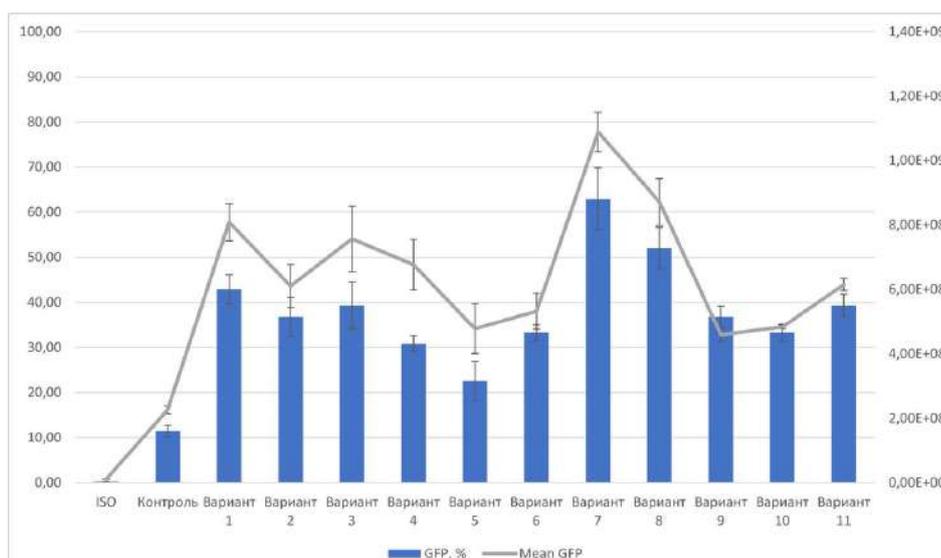


Рисунок 3. Сравнительная оценка эффективности трансфекции мутантными промоторами №1

В настоящее время ведется работа по оценке активности модифицированных версий промотора №2. Первоначальные данные показали, что один из вариантов мутаций обеспечивал достоверно больший уровень экспрессии в сравнении с исходным промотором №2. Для проверки и подтверждения полученных результатов на данный момент проводится биологическая повторность.

**Заключение.** Таким образом, в ходе работы были получены наиболее продуктивные варианты промотора №1, содержащего ТАТА-боксы, а также проведена сравнительная характеристика этих модификаций.

Необходима сравнительная оценка эффективности трансфекции мутантными промоторами №2.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке АО «Биокад».

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.15.23 Молекулярная генетика  
 34.15.27 Генетическая инженерия  
 62.37.02 Общие проблемы

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Скопенкова В. В., Егорова Т. В., Бардина М. В. Мышечно-специфические промоторы для генной терапии // Acta Naturae (русскоязычная версия). 2021. Т. 13. N. 1. С. 47–58. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11063>
2. The Core Promoter Is a Regulatory Hub for Developmental Gene Expression / A. Sloutskin [et al.] // Frontiers in cell and developmental biology. 2021. Vol. 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.666508>
3. HOCOMOCO: towards a complete collection of transcription factor binding models for human and mouse via large-scale ChIP-Seq analysis / I. Kulakovskiy [et al.] // Nucleic Acids Research. 2018. Vol. 46(1) P. 252–259. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1106>
4. JASPAR 2022: the 9th release of the open-access database of transcription factor binding profiles / J. Castro-Mondragon [et al.] // Nucleic Acids Research. 2022. Vol. 50(1). P. 165–173. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1113>

#### SUMMARY

#### CREATING PROMOTERS WITH SPECIFIED PROPERTIES USING MACHINE LEARNING TECHNIQUES

**Buniakova A.D.**<sup>1</sup>, undergraduate 2<sup>nd</sup> year student

Academic advise: **Siutkin A.S.**<sup>2</sup>, Candidate of Biological Sciences, Senior lecturer,  
 Senior Researcher of the Molecular Genetic Engineering Group GTPDD BIOCAD,

**Bakanova V.V.**<sup>2</sup>, Researcher of the Molecular Genetic Engineering Group GTPDD BIOCAD

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

<sup>2</sup>JSC «BIOCAD»

198515, St. Petersburg, settlement Strelna, Svyazi St., 38, Russian Federation

**E-mail:** buniakova.anna@spcpcu.ru

During work, the engineering of regulatory elements based on promoter sequences of various types – TATA-dependent and -independent. Various promoter motifs, including recently identified ones, were used as targets for engineering using machine learning techniques.

**Key words:** promoter design, constitutive promoters, molecular cloning, functional elements of promoters, gene expression.

## REFERENCES

1. Skopenkova V. V., Egorova T. V., Bardina M. V. Muscle-Specific Promoters for Gene Therapy // Acta Naturae. (Russian version). 2021. Vol. 13(1). P. 47-58. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11063>. (In Russ)
2. The Core Promoter Is a Regulatory Hub for Developmental Gene Expression / A. Sloutskin [et al.] // Frontiers in cell and developmental biology. 2021. Vol. 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.666508>
3. HOCOMOCO: towards a complete collection of transcription factor binding models for human and mouse via large-scale ChIP-Seq analysis / I. Kulakovskiy [et al.] // Nucleic Acids Research. 2018. Vol. 46(1) P. 252–259. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1106>
4. JASPAR 2022: the 9th release of the open-access database of transcription factor binding profiles/ J. Castro-Mondragon [et al.] // Nucleic Acids Research. 2022. Vol. 50(1). P. 165–173. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1113>

УДК 578.226

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ОЧИСТКЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЛЕНТИВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ (rLV)

Вакулина А.С.<sup>1</sup>, маг. 1 года обучения

Руководители: Ломунова М.А.<sup>2</sup>, к.б.н., АО «БИОКАД», руководитель отдела лентивирусных технологий, Дармограй В.В.<sup>2</sup>, АО «БИОКАД», старший научный сотрудник отдела лентивирусных технологий

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

<sup>2</sup>АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, Российская Федерация

**E-mail:** aleksandra.vakulina@spcpu.ru

В течение последних двух десятилетий рекомбинантные лентивирусные векторы (rLVs) тщательно изучаются и разрабатываются с целью их использования в геномной инженерии, геномной терапии и других областях биомедицинского исследования. Однако проблемы, связанные с наработкой и очисткой rLV, остаются не до конца решенными и требуют дальнейших исследований. В данной работе рассматриваются методы, используемые для промежуточной очистки лентивирусных векторов, проводится сравнение и поиск наиболее универсальных методов для крупномасштабных производств.

**Ключевые слова:** геномная инженерия, рекомбинантные лентивирусные векторы, rLV, промежуточная очистка, хроматография, анионообменная хроматография, стационарные фазы.

Геномная инженерия – современное направление биотехнологии, позволяющее модифицировать генотип организма с помощью введения чужеродного генетического материала, тем самым изменяя свойства и характеристики организма. Важнейшей из задач геномной инженерии является подбор эффективного метода доставки гена интереса в целевые клетки и ткани. Векторные системы на основе лентивирусных векторов обладают большим потенциалом и имеют преимущества по сравнению с нелинейными векторами. В частности, лентивирусные векторы позволяют генетически модифицировать активно делящиеся и покоящиеся клетки. Делящиеся клетки в последующем способны стабильно наследовать трансген на протяжении длительного времени.

Отличительные свойства лентивирусов позволяют разрабатывать на их основе генотерапевтические препараты, а также благодаря эффективной доставке трансгенов получать стабильные генетически модифицированные клеточные линии, в том числе в качестве продуцентов медицинских препаратов биологического происхождения. Однако производство и очистка этих векторов по-прежнему остается серьезной проблемой вследствие низкой стабильности и большого размера rLV.

**Актуальность** работы: промежуточная очистка рекомбинантных лентивирусных векторов является важнейшим этапом выделения и очистки. В оптимизированном биопроцессе на рассматриваемом этапе происходит удаление значительного количества примесей и концентрирование целевого продукта. Использование современных подходов для проведения промежуточной очистки и оптимизация методов позволяет на данном этапе достичь высокой чистоты вектора (>90 %) и снизить затраты на последующих стадиях выделения и очистки.

**Цель** работы: изучение современных методов, используемых для промежуточной очистки рекомбинантных лентивирусных векторов и оценка возможности их применения в биопроцессе rLV.

В соответствии с целью работы можно сформулировать следующие **задачи**:

- 1) Изучение особенностей рекомбинантных лентивирусных векторов.
- 2) Сравнение традиционных и современных методов, используемых для промежуточной очистки.

**Лентивирусные векторы – как средства доставки генов.**

Лентивирус относится к семейству ретровирусов (Retroviridae). Наиболее известным представителем лентивирусов является вирус иммунодефицита человека (HIV-1), на основе генотипа которого и был создан rLV[1]. Геном HIV-1 представлен положительной одноцепочечной РНК (+РНК) размером около 9 т.п.н. Зрелый вирион HIV-1 имеет сферическую форму и диаметр 80-100 нм, состоит из наружной мембраны (суперкапсида) и внутреннего капсида (кора).

Суперкапсид является структурой клеточного происхождения и представлен двойным слоем липидов со встроенными клеточными и вирусными белками и гликопротеинами (gp120 и gp41). Способность rLV проникать в клетку и интегрировать свой геном в геном клетки-реципиента объясняется особенностями жизненного цикла HIV-1.

Для использования вирусов в качестве векторов, необходима перестройка вирусного генома, которая будет препятствовать репликации или образованию инфекционных вирионов, но сохранять способность доставлять генетический материал в клетки. Ключевая идея, которая легла в основу получения безопасных и эффективных лентивирусных систем, заключается в разделении генома HIV-1 на несколько независимых конструкций (плазмид), которые содержат все необходимые структурно-функциональные гены, ответственные за наработку rLV. Чаще всего производство лентивирусных векторов основано на транзientной трансфекции плазмидными системами второго или третьего поколения культуры НЕК293 и ее вариаций.

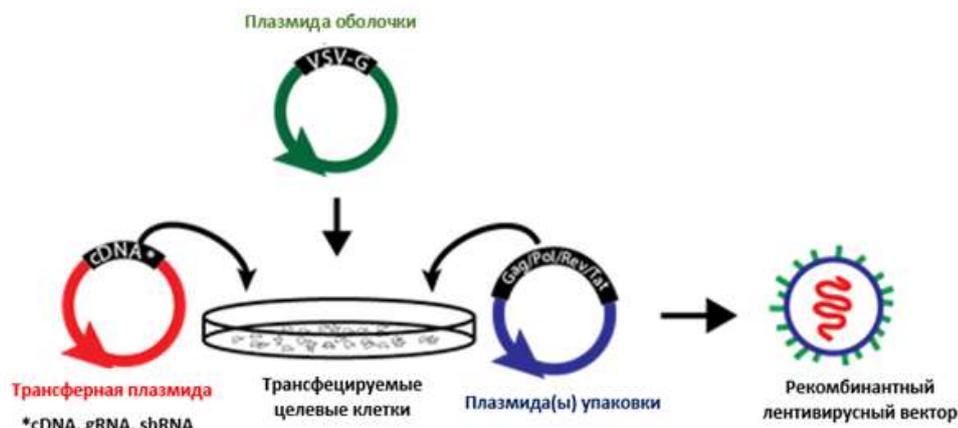


Рисунок 1. Плазмидная система для получения rLV

Псевдотипирование rLV позволяет получать векторы, способные трансдуцировать множество различных типов тканей и клеток. Например, rLV VSV-G, у которых проведена замена естественных вирусных мембранных гликопротеинов на гликопротеин вируса везикулярного стоматита, обладают широким тропизмом – от стволовых клеток крови до нейронов.

Производство лентивирусных векторов начинается с выращивания необходимого количества культуры клеток для наработки rLV. Следующим шагом является трансфекция культуры клеток, в которой будет происходить наработка лентивирусных векторов, набором плазмид, содержащим все необходимые для сборки вирусных частиц генетические последовательности. Далее следует этап культивирования трансфицированной культуры, во время которого происходит наработка rLV. После наработки необходимого титра rLV, культуральная жидкость отбирается для последующего удаления клеток, клеточного дебриса, посторонних примесей и проведения более тонкой очистки вирусных частиц.

Процесс выделения и очистки (downstream) rLV осуществляется в три основные стадии (рис. 2).



Рисунок 2. Основные стадии процесса выделения и очистки rLV

На стадии осветления культуральной жидкости происходит удаление клеток, используемых для наработки лентивирусных частиц, и клеточного дебриса. Промежуточная очистка необходима для удаления посторонних белков, нуклеиновых кислот и низкомолекулярных примесей. На завершающем этапе очистки происходит концентрирование целевого продукта и перевод препаратов rLV в финальный буферный раствор. Особое внимание в данной статье хотелось бы уделить методам, используемым на этапе промежуточной очистки.

#### Традиционные подходы к промежуточной очистке.

Традиционно на стадии промежуточной очистки очень распространены методы с использованием центрифугирования в градиенте плотности. Методы, основанные на центрифугировании, могут использоваться в качестве методов концентрирования и/или очистки.

Механизм метода: во время высокоскоростного центрифугирования образуется стабильный градиент плотности за счёт седиментации и диффузии. По мере установления градиента вирусные частицы мигрируют в ту его зону, где их плотность будет равна плотности поддерживающей среды. После достижения равновесия центрифугу останавливают, зону вируса собирают, а раствор удаляют диализом или пропусканием через колонку с сефадексом.

В литературе сообщается о высоком выходе при центрифугировании в градиенте сахарозы с относительно низкой скоростью ( $\leq 10\ 000\ g$ ) удается получить вирус с высоким титром. При этом оптимальная концентрация сахарозы составляет 10 % [2]. Также сообщалось об использовании ультрацентрифугирования в градиенте плотности йодиксанола, с помощью которого можно достичь относительно высокой степени очистки и концентрирования при разумных затратах [3].

Другой метод мелкомасштабной очистки основан на использовании осаждающих агентов в виде органических и неорганических веществ. Например, полиэтиленгликоль (ПЭГ) – этот полимер стерически исключает вирусные частицы из раствора, что приводит к их осаждению. Для выделения таких осажденных вирусных частиц используют низкоскоростное центрифугирование, что позволяет добиться высоких выходов [4].

Также сообщается об использовании метода преципитации с последующим низкоскоростным центрифугированием, например, в работе Vorojević, M. E. вирусные частицы были сконцентрированы при использовании метода соосаждения с фосфатом кальция [5].

Достоинства перечисленных методов: простота методов – не требуется проведения дополнительных этапов подготовки материала после стадии осветления; доступность; относительно низкая стоимость; удовлетворяет потребности научно-исследовательских лабораторий.

Все описанные выше методы обладают значительными недостатками: 1) проблемы с масштабируемостью – не подходят для производств; 2) ограничение по степени чистоты целевого продукта. Данные недостатки приводят к тому, что эти методы постепенно вытесняются с развитием более универсальных технологий.

### **Современные подходы к промежуточной очистке rLV.**

На этапе промежуточной очистки на сегодняшний день распространены хроматографические методы, которые пришли на замену традиционным сложно масштабируемым процессам. Хроматография позволяет разделять компоненты смеси посредством их взаимодействия с неподвижной и подвижной фазами. При очистке rLV имеют распространение ионообменная хроматография, чаще всего анионообменная, и аффинная хроматография. На современном этапе развития технологии аффинная хроматография (АС) не добилась широкого распространения в крупных биотехнологических компаниях, поскольку эффективность метода сильно зависит от псевдотипа rLV, от наличия аффинных меток на поверхности rLV (HIS-tag, биотин, cTAG8 и др.) и требует подбора высокоспецифичных лигандов и подходящих условий элюирования [6,7]. Добавление аффинных меток на наружную оболочку вирусных частиц нежелательно по причине сложности оценки возможных off-target эффектов, а также снижения трансдуцирующей активности и стабильности таких модифицированных rLV [7].

Анионообменная хроматография (АЕХ) широко используется для выделения лентивирусов в крупномасштабных производствах, поскольку частицы LV при нейтральных значениях pH несут отрицательный поверхностный заряд и за счет ионных взаимодействий сорбируются на положительно заряженной матрице. Данный метод осуществляется в режиме сорбция-десорбция. В качестве положительно заряженной матрицы могут выступать анионообменники с четвертичными аминами (QA) или диэтиламиноэтильными (DEAE) лигандами. Элюция для сильного анионообменника QA осуществляется с использованием градиента ионной силы элюирующего буфера в некотором диапазоне – обычно до 1 – 1,3 M NaCl [4,8] В таких условиях первоначально элюируются слабосвязанные примеси, при увеличении концентрации – rLV. Для слабого анионообменника, такого как DEAE, применяется градиент концентрации от 0,1 до 0,65 NaCl [9].

Первая проблема, с которой приходится сталкиваться при использовании АЕХ, заключается в том, что частицы вируса достаточно прочно сорбируются на матрице и для их десорбции требуются высокие концентрации солей, что может привести к инактивации вируса в силу его нестабильности. Зафиксирована потеря 50 % биологической активности rLV после 1 часа воздействия 1M NaCl [10]. Для решения этой проблемы и для минимизации потерь на этапе АЕХ, часто прибегают к элюции увеличенным объемом, но с меньшей концентрацией NaCl, разбавлению буфером сразу после элюции для стабилизации или к смене буфера с помощью дополнительной стадии dialyza. В целом этот метод позволяет достичь выхода функциональных частиц от 30 % до 80 % [4]. Однако о концентрировании вирусных частиц на данном этапе говорить не приходится.

Следующая проблема, которая также требует решения – это вариация pH осветленной жидкости, получаемой после завершения процесса культивирования. Данная вариация объясняется как слабостью бикарбонатной буферной системы, используемой в культуральных средах, так и некоторым варьированием характеристик культуры от наработки к наработке. Таким образом, для обеспечения воспроизводимо эффективной сорбции rLV на АЕХ сорбенте требуются дополнительные манипуляции для стандартизации и стабилизации pH осветленной жидкости.

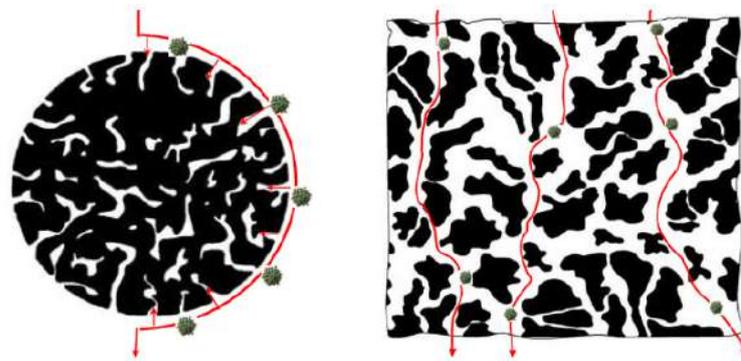
Третья проблема – гетерологичный состав внешней оболочки вируса, который объясняется продукцией rLV на протяжении всего процесса культивирования, может привести к потерям на этапе хроматографической очистки за счет сниженного сродства к лиганду некоторого процента наработанных rLV [11].

Четвертая проблема – это электростатический тип взаимодействия rLV с матрицей АЕХ. Данный тип взаимодействия не является селективным в отношении rLV, отрицательно заряженные нуклеиновые кислоты и белки также могут сорбироваться на анионообменных смолах.

Несмотря на ряд проблем, требующих рассмотрения и решения, этот метод наиболее актуален для крупномасштабных производств из-за его универсальности и применимости для очистки rLV, имеющих разное псевдотипирование и полученных для различных целей.

Для усовершенствования существующего метода требуется модификация матриц, поскольку стандартные сорбенты имеют сферическую форму и достаточно мелкие «поры», которые ограничивают доступ вирусных частиц внутрь частиц сорбента к активным центрам. Таким образом уменьшается рабочая поверхность для связывания и удельная емкость сорбента.

Компания VIA Separation, занимающаяся разработкой методов и процессов разделения и очистки крупных биомолекул, в качестве альтернативы предлагает использовать монолитные сорбенты CIM из метакрилата. Монолитные сорбенты CIM представляют собой высокопористые жесткие полимеры (рис. 3), обладающие: 1) высокой пористостью (более 60 %); 2) проточными каналами («поры») большого диаметра (от 1,5 мкм); 3) разнообразными лигандами для АЕХ, СЕХ, НИС, АС и др. [12].



Сферические частицы – традиционный подход:

1. Диффузионный массоперенос – медленный процесс или низкое разрешение
2. Узкие «поры»
3. Сила сдвига противотока – снижение выхода

Монолиты СИМ – новый подход:

1. Разрешение независимо от конвективного массопереноса
2. Крупные каналы – высокая пропускная способность
3. Ламинарный поток, отсутствие поперечных сил

Рисунок 3. Сравнение сферических и монолитных сорбентов [12]

Для иллюстрации преимуществ использования монолитов СИМ для очистки крупных молекул приведен рисунок 4, где представлена зависимость ёмкости различных сорбентов от размера молекулы (BSA – 66 кДа, Thyroglobulin – 660 кДа). Традиционные сорбенты малоэффективны, если речь идет о более крупных молекулах, которыми являются rLVs.

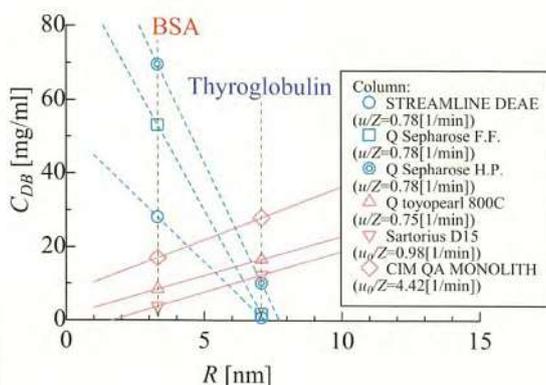


Рисунок 4. Зависимость ёмкости различных сорбентов от радиуса молекулы [13]

Другим преимуществом монолитов СИМ является независимость разделения от скорости потока в процессе элюции. Увеличение скорости потока также не приводит к расширению пиков. Справа на рисунке 5 – демонстрация разделения смеси из 6 белков при 3 различных скоростях потока на монолитном сорбенте. Слева – расширение пика при увеличенной скорости потока на традиционном сорбенте, состоящем из сферических частиц. Скорость проведения процесса – это важная составляющая процесса выделения и очистки rLV, поскольку от времени процесса напрямую зависит сохранение трансдуцирующей активности частиц.

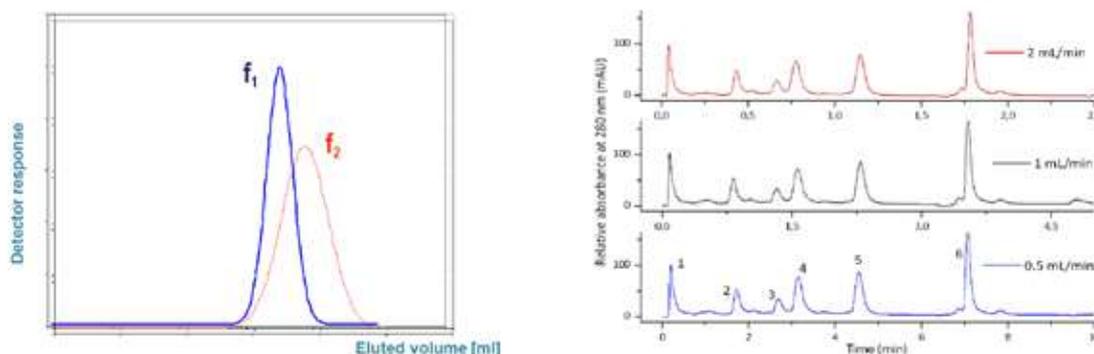


Рисунок 5. Иллюстрация эффективного массопереноса в монолитах [12]

**Выводы:** на сегодняшний день на стадии промежуточной очистки для крупномасштабных производств наиболее распространены хроматографические методы, однако эти методы тоже не лишены недостатков и требуют оптимизации.

Разработка новых стационарных фаз, стандартизация условий проведения процессов сорбции и десорбции позволит в дальнейшем сделать хроматографические методы более универсальными.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

62.37.00 Прикладная генетическая инженерия

### ЛИТЕРАТУРА

1. Kumar S. R., Markusic D. M., Biswas M., High K. A., Herzog R. W. Clinical development of gene therapy: results and lessons from recent successes // In *Molecular Therapy – Methods and Clinical Development*. 2016. Vol. 3. P. 16034. <https://doi.org/10.1038/mtm.2016.34>
2. Jiang W, Hua R, Wei M, Li C, Qiu Z, Yang X, Zhang C. An optimized method for high-titer lentivirus preparations without ultracentrifugation // *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5(13875) <https://doi.org/10.1038/srep13875>
3. Kishishita N., Takeda N., Anuegoonpipat A., Anantapreecha S. Development of a pseudotyped-lentiviral-vector-based neutralization assay for chikungunya virus infection // *Journal of Clinical Microbiology*. 2013. Vol. 51(5). P. 1389-1395. <https://doi.org/10.1128/JCM.03109-12>
4. Moreira A. S., Cavaco D. G., Faria T. Q., Alves P. M., Carrondo M. J. T., Peixoto C. Advances in Lentivirus Purification // In *Biotechnology Journal*. 2021. Vol. 16(1). P. 2000019 <https://doi.org/10.1002/biot.202000019>
5. Boroujeni M. E., Gardaneh M. The Superiority of Sucrose Cushion Centrifugation to Ultrafiltration and PEGylation in Generating High-Titer Lentivirus Particles and Transducing Stem Cells with Enhanced Efficiency // *Molecular Biotechnology*. 2018. Vol. 60(3). P. 185-193. <https://doi.org/10.1007/s12033-017-0044-5>
6. Mekkaoui L., Parekh F., Kotsopoulou E., Darling D., Dickson G., Cheung G. W., Chan L., MacLellan-Gibson K., Mattiuzzo G., Farzaneh F., Takeuchi Y., Pule M. Lentiviral Vector Purification Using Genetically Encoded Biotin Mimic in Packaging Cell // *Molecular Therapy – Methods and Clinical Development*. 2018. Vol. 11. P. 155-165. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.10.008>
7. Guibinga G. H., Miyanochara A., Esko J. D., Friedmann T. Cell surface heparan sulfate is a receptor for attachment of envelope protein-free retrovirus-like particles and VSV-G pseudotyped MLV-derived retrovirus vectors to target cells // *Molecular Therapy*. 2002. Vol. 5(5). P. 538-546. <https://doi.org/10.1006/mthe.2002.0578>
8. McNally D. J., Darling D., Farzaneh F., Levison P. R., Slater N. K. H. Optimised concentration and purification of retroviruses using membrane chromatography // *Journal of Chromatography A*. 2014. Vol. 1340. P. 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.03.023>
9. Bandeira V., Peixoto C., Rodrigues A. F., Cruz P. E., Alves P. M., Coroadinha A. S., Carrondo M. J. T. Downstream processing of lentiviral vectors: Releasing bottlenecks // *Human Gene Therapy Methods*. 2012. Vol. 23(4). P. 255–263. <https://doi.org/10.1089/hgtb.2012.059>
10. Segura M. D. L. M., Kamen A., Trudel P., Garnier A. A novel purification strategy for retrovirus gene therapy vectors using heparin affinity chromatography // *Biotechnology and Bioengineering*. 2005. Vol. 90(4). P. 391-404. <https://doi.org/10.1002/bit.20301>
11. Valkama A. J., Oruetebarria I., Lipponen E. M., Leinonen H. M., Käyhty P., Hynynen H., Turkki V., Malinen, J., Miinalainen T., Heikura T., Parker N. R., Ylä-Herttua S., Lesch H. P. Development of Large-Scale Downstream Processing for Lentiviral Vectors // *Molecular Therapy – Methods and Clinical Development*. 2020. Vol. 17. P. 717-730. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.03.025>
12. Yurbas, L. HPLC methods for in-process control of adenovirus production/ N. Brunette, J. Rudi, R. Sekirnik // *Human Gene Therapy*. 2015. [https://www.researchgate.net/publication/287925846\\_HPLC\\_methods\\_for\\_in-process\\_control\\_of\\_adenovirus\\_production](https://www.researchgate.net/publication/287925846_HPLC_methods_for_in-process_control_of_adenovirus_production)
13. Yamamoto S., Kita A. Rational Design Calculation Method for Stepwise Elution Chromatography of Proteins // *Food and Bioproducts Processing*. 2006. Vol. 84(1). P. 72–77. <https://doi.org/10.1205/FPB.05180>

### SUMMARY

#### MODERN APPROACHES TO INTERMEDIATE PURIFICATION OF RECOMBINANT LENTIVIRAL VECTORS

Vakulina A.S.<sup>1</sup>, 1<sup>st</sup> year master's student

Scientific advisors: Lomunova M.A.<sup>2</sup>, PhD (biology), JSC «BIOCAD», Head of the Department of Lentiviral Technologies,  
Darmograi V.V.<sup>2</sup>, JSC «BIOCAD», senior researcher in the department of lentiviral technologies

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>JSC «BIOCAD»

198515, St. Petersburg, Strelna settlement, 38 Svyazi str., building 1, Russian Federation

**E-mail:** aleksandra.vakulina@spcpcu.ru

Over the past two decades, recombinant lentiviral vectors (rLVs) have been widely studied and developed for use in genetic engineering, gene therapy, and other areas of biomedical research. However, the problems associated with the production and purification of rLV remain partially unresolved and require further study. This article reviews the methods used for intermediate purification of lentiviral vectors, compares and searches for the most universal methods for large-scale production.

**Key words:** *genetic engineering, recombinant lentiviral vectors, rLV, intermediate purification, chromatography, anion exchange chromatography, stationary phases.*

## REFERENCES

1. Kumar S. R., Markusic D. M., Biswas M., High K. A., Herzog R. W. Clinical development of gene therapy: results and lessons from recent successes // In *Molecular Therapy – Methods and Clinical Development*. 2016. Vol. 3. P. 16034. <https://doi.org/10.1038/mtm.2016.34>
2. Jiang W., Hua R., Wei M., Li C., Qiu Z., Yang X., Zhang C. An optimized method for high-titer lentivirus preparations without ultracentrifugation // *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5(13875) <https://doi.org/10.1038/srep13875>
3. Kishishita N., Takeda N., Anuegoonpipat A., Anantapreecha S. Development of a pseudotyped-lentiviral-vector-based neutralization assay for chikungunya virus infection // *Journal of Clinical Microbiology*. 2013. Vol. 51(5). P. 1389-1395. <https://doi.org/10.1128/JCM.03109-12>
4. Moreira A. S., Cavaco D. G., Faria T. Q., Alves P. M., Carrondo M. J. T., Peixoto C. Advances in Lentivirus Purification // In *Biotechnology Journal*. 2021. Vol. 16(1). P. 2000019 <https://doi.org/10.1002/biot.202000019>
5. Boroujeni M. E., Gardaneh M. The Superiority of Sucrose Cushion Centrifugation to Ultrafiltration and PEGylation in Generating High-Titer Lentivirus Particles and Transducing Stem Cells with Enhanced Efficiency // *Molecular Biotechnology*. 2018. Vol. 60(3). P. 185-193. <https://doi.org/10.1007/s12033-017-0044-5>
6. Mekkaoui L., Parekh F., Kotsopoulou E., Darling D., Dickson G., Cheung G. W., Chan L., MacLellan-Gibson K., Mattiuzzo G., Farzaneh F., Takeuchi Y., Pule M. Lentiviral Vector Purification Using Genetically Encoded Biotin Mimic in Packaging Cell // *Molecular Therapy – Methods and Clinical Development*. 2018. Vol. 11. P. 155-165. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.10.008>
7. Guibinga G. H., Miyanohara A., Esko J. D., Friedmann T. Cell surface heparan sulfate is a receptor for attachment of envelope protein-free retrovirus-like particles and VSV-G pseudotyped MLV-derived retrovirus vectors to target cells // *Molecular Therapy*. 2002. Vol. 5(5). P. 538-546. <https://doi.org/10.1006/mthe.2002.0578>
8. McNally D. J., Darling D., Farzaneh F., Levison P. R., Slater N. K. H. Optimised concentration and purification of retroviruses using membrane chromatography // *Journal of Chromatography A*. 2014. Vol. 1340. P. 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.03.023>
9. Bandeira V., Peixoto C., Rodrigues A. F., Cruz P. E., Alves P. M., Coroadinha A. S., Carrondo M. J. T. Downstream processing of lentiviral vectors: Releasing bottlenecks // *Human Gene Therapy Methods*. 2012. Vol. 23(4). P. 255–263. <https://doi.org/10.1089/hgtb.2012.059>
10. Segura M. D. L. M., Kamen A., Trudel P., Garnier A. A novel purification strategy for retrovirus gene therapy vectors using heparin affinity chromatography // *Biotechnology and Bioengineering*. 2005. Vol. 90(4). P. 391-404. <https://doi.org/10.1002/bit.20301>
11. Valkama A. J., Oruetebarria I., Lipponen E. M., Leinonen H. M., Käyhty P., Hynynen H., Turkki V., Malinen, J., Miinalainen T., Heikura T., Parker N. R., Ylä-Herttuala S., Lesch H. P. Development of Large-Scale Downstream Processing for Lentiviral Vectors // *Molecular Therapy – Methods and Clinical Development*. 2020. Vol. 17. P. 717-730. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.03.025>
12. Yurbas, L. HPLC methods for in-process control of adenovirus production/ N. Brunette, J. Rudi, R. Sekirnik // *Human Gene Therapy*. 2015. [https://www.researchgate.net/publication/287925846\\_HPLC\\_methods\\_for\\_in-process\\_control\\_of\\_adenovirus\\_production](https://www.researchgate.net/publication/287925846_HPLC_methods_for_in-process_control_of_adenovirus_production)
13. Yamamoto S., Kita A. Rational Design Calculation Method for Stepwise Elution Chromatography of Proteins // *Food and Bioproducts Processing*. 2006. Vol. 84(1). P. 72–77. <https://doi.org/10.1205/FPB.05180>

УДК 615.35

## ВЫБОР КРИТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ВЕДЕНИЯ ПРОЦЕССА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ФИТАЗЫ

**Валеева М.Е.**, маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0002-8775-6144)

Руководитель: **Топкова О.В.**, доц. каф. биотехнологии, к.б.н

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** mariya.valeeva@spcru.ru

В статье представлены результаты обзора литературных источников, посвященных исследованию применения и культивирования дрожжевых фитаз.

**Ключевые слова:** *культивирование, фитаза, применение фитаз, дрожжевые фитазы.*

Фитазы – это группа ферментов, способных гидролизовать фитиновую кислоту, освобождая фосфор и другие питательные вещества [1].

Впервые фитазная активность была выявлена более 100 лет назад в рисовых отрубях. Затем фитазы были обнаружены в мицелии микроскопического гриба *Aspergillus niger*. Позднее наличие фитаз подтвердилось у бактерий, грибов в том числе дрожжей [2].

В настоящее время фитазы широко используются в различных отраслях производства, таких как сельское хозяйство и пищевая промышленность. При этом применение их обусловлено не только экономической выгодой, но и является необходимой мерой для обеспечения экологической безопасности, что связано со способностью фитаз к снижению фосфатного загрязнения окружающей среды. Поэтому культивирование фитаз представляет собой важную научную область [1,3].

**Целью** данной работы является обзор литературных источников, посвященных исследованию применения и культивирования дрожжевых фитаз.

При разработке современных фитазных препаратов, обладающих промышленно-ценными свойствами, основное внимание уделяется их характеристикам, таким как высокая активность в широком диапазоне pH, термостабильность и устойчивость к гидролизу под действием пептидгидролаз или протеаз [4].

Для достижения данной цели непрерывно ведется поиск новых перспективных продуцентов фитаз, а также преобразование свойств уже известных. В настоящее время фитазы выделены из разных видов бактерий, дрожжей и грибов. Наиболее распространенной группой микроорганизмов-продуцентов фитазы являются *Pseudomonas*, *Bacillus sp.*, *Raoultella sp.*, *Escherichia coli*, *Citrobacter braakii*, *Enterobacter*, найдены фитазы также и у анаэробных бактерий из рубца животных, молочнокислых бактерий, некоторых дрожжей и грибов (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*). Большинство микроорганизмов синтезирует внутриклеточную фитазу, бактерии же рода *Enterobacter*, *Bacillus* и грибы секретируют эти ферменты в периплазму и окружающую среду [5].

Дрожжи являются популярным объектом для культивирования различных ферментов благодаря их высокой производительности и легкости в масштабировании процесса. Кроме того, дрожжи обладают высокой стабильностью и могут быть легко модифицированы генетически для увеличения выхода фермента. В случае фитаз, ферментация дрожжей может обеспечить высокую активность фермента при различных значениях pH и температуры, что является важным условием для его применения в качестве кормовых добавок [6].

Для успешного культивирования фитаз с помощью дрожжей требуется оптимизировать условия процесса. В частности, подобрать оптимальную среду культивирования, содержащую необходимые питательные вещества для роста дрожжей и ферментации фитаз. Также важно контролировать pH среды, температуру и длительность культивирования для достижения максимальной активности фермента. В основном фитазы имеют оптимум температур от 44 °C до 60 °C и pH преимущественно от 5,0 до 7,0 [7].

Одним из ключевых шагов при культивировании фитаз с помощью дрожжей является выбор оптимального штамма дрожжей. Некоторые штаммы дрожжей могут обладать более высокой способностью к биосинтезу фитаз, поэтому проведение скрининга различных штаммов может помочь выбрать наиболее эффективный для данного процесса [8].

Определено, что при использовании в качестве продуцента штамма *Y. lipolytica* максимум фитазной активности достигался через 48 часов культивирования и характеризовался широким оптимальным диапазоном значений pH (5,0 – 7,0). Был исследован рост на минимальной среде с использованием малоценного растительного сырья (жмых подсолнечника, пшеничные отруби, дробленая кукуруза) в качестве единственного источника фосфатов. Рост на среде, содержащей жмых подсолнечника, сопровождался высоким уровнем фитазной активности и накоплением биомассы, в то время как культивирование на среде, содержащей дробленую кукурузу в качестве субстрата, обуславливали значительно более низкую концентрацию биомассы и уровень фитазной активности [9].

Также проводились анализы свойств фитаз, продуцируемых дрожжами *O. polymorpha* и *P. pastoris*, сохраняющих стабильность в процессе ферментации при температуре > 37 °C [10,11].

Известно также, что гены, кодирующие фитазы разнообразного происхождения, экспрессируются в дрожжах *K. phaffii* с различной эффективностью [12].

А также штамм дрожжей, продуцирующий высокие уровни фитазы, был выделен из почвы и идентифицирован как *Candida krusei*. Фитаза располагалась на клеточной стенке дрожжей и представляла собой белок, экстрагируемый глюканазой. Продукция фитазы контролировалась концентрацией фосфата в используемой среде. Максимальная концентрация фитазы наблюдалась на среде, содержащей 0,5 мг фосфора на 100 мл, при этом большинство клеток имели эллипсоидную форму и не почковались. Увеличение концентрации фосфора в среде до более 5 мг фосфора на 100 мл вызывало ингибирование ферментации фитазы, и у 90 % клеток наблюдалось почкование. С другой стороны, перевод клеток, выращенных на среде с высоким содержанием фосфатов, в среду, не содержащую фосфатов, приводил к снижению продукции фитазы. Так, перенос клеток, выращенных в концентрации 2 мг фосфора на 100 мл, в бесфосфатную среду увеличивал общую фитазную активность до 5,5 раз по сравнению со средой, содержащей 0,5 мг фосфора на 100 мл [13].

**Заключение.** В статье представлены результаты обзора литературных источников [1-13], посвященных исследованию применения и культивирования дрожжевых фитаз.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

62.13.41 Биотехнологическое получение ферментных препаратов

## ЛИТЕРАТУРА

1. Оглы Н. М. М., Шарова Н. Ю., Юшкаускайте А. Р. Фитаза микромицета *aspergillus niger*-потенциальный пищевой микроингредиент // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2018. Т. 8. N. 1. С. 82-91.

2. Фитазы и перспективы их применения (обзор) / Н. Н. Гесслер, Е. Г. Сердюк, Е. П. Исакова, Ю. И. Дерябина // Прикладная биохимия и микробиология. 2018. Т. 54. N 4. С. 347-356. DOI 10.7868/S0555109918040025
3. Микробные фитазы: получение и свойства / Т. В. Свиридова, О. Л. Мещерякова, О. С. Корнеева // Биотехнология и биомедицинская инженерия : сборник научных трудов по материалам XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Курск, 24–25 декабря 2018 года / Курский государственный медицинский университет. Курск: Курский государственный медицинский университет, 2018. С. 113-114.
4. Мухаметзянова А. Д., Ахметова А. И., Шарипова М. Р. Микробные фитазы как основа новых технологий в кормлении животных // Ученые записки Казанского университета. 2012. Т. 154. N 2. С. 103-109.
5. Biotechnological production and applications of phytases / S. Haefner [et al.] // Applied microbiology and biotechnology. 2005. Vol. 68(5). С. 588-597.
6. Влияние условий культивирования на синтез фитазы микромицетом *penicillium canescens* / О. С. Корнеева [и др.] // Современные тенденции развития науки и технологий : Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. В 5-ти частях, Белгород, 29 апреля 2017 года / под общей редакцией Ж.А. Шаповал. Том Часть I. Белгород: Общество с ограниченной ответственностью «Агентство перспективных научных исследований», 2017. С 73-75.
7. Матвеев Я. М., Понкратова С. А. Основные подходы к формированию информационной базы данных в области культивирования дрожжей // Пищевые технологии и биотехнологии. XVIII Всероссийская конференция молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием, посвященная 40-летию биотехнологического образования в КНИТУ 18–21 апреля 2023 г. : материалы конференции / под ред. А. С. Сироткина; Минобрнауки России, Казан. нац. Исслед. технол. ун-т. Казань : Изд-во КНИТУ, 2023. С. 446.
8. Максимова В. О. Стадия ферментации в биотехнологии // Science Time. 2016. N. 12(36). С. 407-411.
9. Храпова А. В., Сопрунова О. Б. Скрининг новых штаммов дрожжей для получения кормового белка // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011. Т. 13. N. 5. С. 210-2013.
10. Сердюк Е. Г., Исакова Е. П., Гесслер Н. Н., Антипов А. Н., Дерябина Ю. И. Активность фитазы в рекомбинантных штаммах *Yarrowia lipolytica* при различных условиях культивирования // Бюллетень науки и практики. 2018. Т. 4 N. 10. С. 18-30.
11. Рекомбинантный штамм дрожжей *Pichia pastoris* – продуцент фитазы : патент РФ 2701498С1 / Т. А. Гордеева, А. Н. Борщевская, А. Н. Калинина [и др.]. Заявл. N 2018145931, 24.12.2018. Опубл. 26.09.2019. Бюл. N 27.
12. Сравнительная характеристика фитаз из *Citrobacter freundii* и *Yersinia intermedia*, экспрессированных в метилотрофных дрожжах *Ogataea polymorpha* и *Pichia pastoris* / М. Г. Тарутина [и др.] // Биотехнология. 2019. Т. 35. N. 6. С. 51-56.
13. Трансформант дрожжей *Komagataella phaffii*, продуцирующий фитазу *Cronobacter turicensis* патент 2756330С1 РФ / Т. А. Гордеева, А. Н. Борщевская, С. П. Синеокий. Заявл. N 2021101367, 22.01.2021. Опубл. 29.09.2021. Бюл. N 28
14. Production of phytase in a low phosphate medium by a novel yeast *Candida krusei* / C. Quan [et al.] // Journal of bioscience and bioengineering. 2001. Vol. 92(2). С. 154-160.

## SUMMARY

### SELECTION OF CRITICAL PROCESS PARAMETERS PHYTASE CULTIVATION

Valeeva M.E., mag. 1 year of study (ORCID: 0009-0002-8775-6144)

Head: **Топкова О.В.**, Associate Professor of the Faculty. Biotechnologies, Candidate of Biological Sciences

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** mariya.valeeva@spcpcu.ru

The article presents the results of a review of literature sources devoted to the study of the use and cultivation of yeast phytases.

**Key words:** *cultivation, phytase, application of phytases, yeast phytases.*

## REFERENCES

1. Ogly N. M. M., Sharova N. Yu., Yushkauskaitė A. R. Phytase of micromycete *Aspergillus Niger*-a potential food micro-ingredient // News of universities. Publishing and biotechnology. 2018. Vol. 8(1). P. 82-91. (In Russ).
2. Titas and forecasts and their application (review) / N. N. Gesler, E. G. Serdyuk, E. P. Isakova, E. I. Deryabina // Applied Biochemistry and microbiology. 2018. Vol. 54(4). P. 347-356. DOI 10.7868/S0555109918040025 (In Russ).
3. Microbial phytases: preparation and properties / T. V. Sviridova, O. L. Meshcheryakova, O. S. Korneeva // Biotechnology and biomedical engineering : a collection of scientific papers based on the materials of the XI All-Russian Scientific and Practical conference with international participation, Kursk, December 24–25, 2018 / Kursk State Medical University. Kursk: Kursk State Medical University, 2018. P. 113-114. (In Russ).
4. Mukhametzyanova A. D., Akhmetova A. I., Sharipova M. R. Microbial phytases as the basis of new technologies in animal feeding // Scientific notes of Kazan University. 2012. Vol. 154(2). P. 103-109. (In Russ).
5. Biotechnological production and applications of phytases / S. Haefner [et al.] // Applied microbiology and biotechnology. 2005. Vol. 68(5). С. 588-597.

6. The influence of cultivation conditions on the synthesis of phytase by micromycetes of the genera *Penicillium canescens* / O. S. Korneeva [et al.] // Modern trends in the development of science and technology : A collection of scientific papers based on the materials of the scientific and practical International conference. In 5 parts, Belgorod, April 29, 2017 / edited by J.A. Shapoval. Volume Part I. Belgorod: Limited Liability Company «Expert Research», 2017. P. 73-75. (In Russ).
7. Matveev Ya. M., Ponkratova S. A. Basic approaches to the formation of an information database in the field of yeast cultivation // Food technologies and biotechnology. The XVIII All-Russian Conference of Young Scientists, Postgraduates and Students with international participation, dedicated to the 40th anniversary of Biotechnology education at KNITU on April 18-21, 2023: conference materials / edited by A. S. Sirotkin; Ministry of Education and Science of Russia, Kazan National University. Research .technol. un-T. Kazan : Publishing House of KNITU, 2023. P. 446. (In Russ).
8. Maksutova V. O. Statistics in biology // Science Time. 2016. No. 12(36). P. 407-411. (In Russ).
9. Chrapova A. V., Soprunova O. B. Screening of a new drug for the treatment of heart failure // Nauka Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. Academy of Sciences. 2011. Vol. 13(5). P. 210-2013. (In Russ).
10. Serdyuk E. G., Isakova E. P., Gessler N. N., Antipov A. N., Deryabina Yu. I. Phytase activity in recombinant *Yarrowia* strains in social policy under various cultivation conditions // Bulletin of Science and Practice. 2018. Vol. 4(10). P. 18-30. (In Russ).
11. Recombinant yeast strain *Pichia pastoris* – derivatives : patent RUS 2701498C1 / T. L. Gordeeva, L. N. Borchevskaya, A. N. Kalin [et al.]. Appl. 2018145931, 12.24.2018. Publ. 09.26.2019. Byul. N 27. (In Russ).
12. Comparative characteristics of phytases from *Citrobacter freundii* and *Yersinia Intermedia* expressed in methylotrophic yeast *Ogataea vyazyi* and yeast *Pichia pastoris* / M. G. Tarutina [et al.] // Biotechnology. 2019. Vol. 35(6). P. 51-56. (In Russ).
13. Yeast transformant *Komagataella phaffii*, producing phytase of *Cronobacter turicensis* patent RUS 2756330C1 / T. L. Gordeeva, L. N. Borshchevskaya, S. P. Sineokiy. Appl. 2021101367, 01.22.2021. Publ. 09.29.2021. Byul. N 28. (In Russ).
14. Production of phytase in a low phosphate medium by a novel yeast *Candida krusei* / C. Quan [et al.] // Journal of bioscience and bioengineering. 2001. Vol. 92(2). C. 154-160.

УДК 579.61

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЯМБЛИОЗА

**Валиуллина А.Р.**, 2 курс направления специальности 33.05.01 Фармация

Руководитель: **Богданова О.Ю.**, кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии СПХФУ  
(ORCID: 0000-0002-4492-6599)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

**E-mail:** valiullina.alina@spcpcu.ru

**Цель работы** – актуализировать проблему заболеваемости лямблиозом в России. В ходе исследования были обработаны статистические данные и сделаны выводы на основании вышеупомянутых данных: заболеваемость паразитарными инфекциями с течением времени имеет спадающую тенденцию, что можно связать с повышением общего качества жизни населения и высокой осведомленностью населения. Несмотря на спадающую тенденцию заболеваемости, ее уровень остается довольно высоким, что побуждает предпринять действия по информированию населения.

**Ключевые слова:** лямблиоз, жидардия, паразитология, эпидемиология, микробиология, статистика, заболеваемость.

Организм человека и животных могут поражать до нескольких сотен паразитов, среди которых порядка 15 видов одноклеточных простейших. Инфекции традиционно занимают лидирующее место в структуре заболеваемости детей и взрослых, при этом, несмотря на успехи медицины, остаются глобальной проблемой в силу способности к эпидемическому распространению. Инфекции наносят значительный экономический ущерб обществу, воздействуя на снижение трудоспособности, смертность и инвалидность человека. Авторы признают за лямблиозом у детей несомненное лидерство по распространенности среди всей группы простейших.

Возбудителем лямблиоза является кишечное жгутиковое простейшее – *Lambliа intestinalis*. В зарубежной литературе применяют термины *Giardia lamblia*, *Giardia intestinalis* и *Giardia duodenalis*. Этот возбудитель первым обнаружил в фекалиях человека с диареей и описал Антон Ван Левенгук в 1681 г. Впоследствии эти простейшие были подробно описаны под названием *Cercomonas intestinalis* в 1859 г. профессором патологической анатомии Харьковского императорского университета Душаном Лямблем, который наблюдал их в фекалиях детей с диареей. Позднее в честь Д. Ф. Лямбля простейшее получило название *Giardia lamblia*, под которым и известно во всем мире в настоящее время [1].

Заражение простейшими обычно происходит путем попадания цист в желудочно-кишечный тракт ребенка. Наиболее частые пути заражения – фекально-оральный, водный и пищевой. Известная инокуляционная доза для взрослых от 10 до 100 цист. Возможно, лямблии могут передаваться от человека к человеку контактным путем. Обращает на себя внимание тот факт, что у всех детей, имеющих привычку держать пальцы во рту, грызть ногти, карандаши, ручки и т.д., в 100 % случаев выявляются лямблии. С учетом устойчивости цист лямблии к воздействиям внешней среды, особенно при нарушении гигиенических мероприятий, становится очевидной высокая степень вероятности заражения всех членов семьи, детей в дошкольных детских коллективах [1].

Заглоченные цисты проходят, не изменяясь под влиянием желудочного сока, в тонкую кишку, преимущественно в проксимальную ее часть, т.е. место, где наиболее активно совершается процесс полостного и пристеночного пищеварения и всасывается большая часть углеводов, белков, жиров, витаминов, минеральных солей и микроэлементов. Здесь оболочка цист лямблий растворяется под действием щелочного кишечного сока, и они переходят в вегетативную форму, интенсивно размножаясь продольным делением. Скапливающиеся в области щеточной каемки в процессе пристеночного пищеварения конечные продукты гидролиза пищевых веществ недоступны для кишечной микрофлоры из-за плотного прилегания ворсинок друг к другу. Лямблии же способны откачивать питательные вещества и различные ферменты непосредственно из области щеточной каемки, следовательно, вмешиваться в процесс мембранного пищеварения и быть одной из причин его нарушения [1].

В случае неадекватной местной иммунной защиты в местах локализации лямблий появляются через некоторое время отечность, ответная воспалительная реакция слизистой оболочки, дегенеративные и атрофические изменения [1].

**Цель работы:** изучить и актуализировать проблему заболеваемости лямблиозом в России на данный момент.

**Материалы и методы.** Материалами служили теоретические сведения, научные статьи о возбудителе лямблиоза, данные Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2022 году» о распространенности лямблиоза среди населения. В работе использовался метод анализа теоретической и научной информации, статистический метод.

**Результаты исследования.** Лямблиоз выявляется во всех странах мира, наиболее распространен в странах Африки, Азии и Северной Америки. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), лямблии выявляются у 10 % взрослых и 20 % детей. В зонах тропического климата, зараженность лямблиозом составляет от 0,5 % до 68 % [5]. Уровень заболеваемости населения лямблиозом в развивающихся странах мира может достигать 20 % [2].

В России интенсивный показатель в 2010-2015 гг. на 100 тысяч населения составлял порядка 90,0 (среди взрослого населения) и 350,0 (среди детей до 14 лет). Заболеваемость населения страны лямблиозом демонстрирует ежегодную тенденцию к снижению, и по данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2022 году» в 2022 г. зарегистрирован 18 651 случай, показатель составил 12,79 на 100 тыс. населения.

По статистике, приведенной в ГД О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения в Российской Федерации в 2022 году, относительно Среднеголетнего показателя (39,1 на 100 тыс. населения) показатель заболеваемости лямблиозом снизился в 3,1 раза за последние 12 лет [2]. Я считаю, что снижение заболеваемости связано с ростом уровня жизни и увеличением осведомленности населения.

В России исследователи получают довольно различные результаты по распространенности лямблиоза. Показано, что имеется четкая корреляция с регионом исследования [6].

Зараженность лямблиями детей из организованных коллективов составляет 12-35 %, при этом в отдельных регионах РФ достигает 50-80 %. Исследования в городе Санкт-Петербурге показали выявляемость лямблий 53 % среди детей, поступивших на лечение в больницу для установления диагноза нарушений функций ЖКТ и причин возникновения абдоминальных болей. Эти результаты позволяют авторам говорить о лямблиозе как об одной из самых распространенных причин развития патологии ЖКТ у детей. В других регионах России были получены другие результаты с большим разбросом процентного соотношения пораженного лямблиями населения [2].

На основании данных статистики возрастная структура заболеваемости лямблиозом представлена на рис. 1.

Как видно из рис. 1, в возрастной структуре заболеваемости лямблиозом взрослые пациенты старше 18 лет занимают небольшую долю, основная часть заболевших – дети. Заболеваемость детей разных возрастных групп показана на рис. 2.

Наибольшее число заболевших приходится на возрастную группу от 3 до 6 лет, что исследователи связывают с недостаточной развитостью у детей этого возраста санитарно-гигиенических навыков наряду с возрастающей свойственной данному возрасту любознательностью в познании мира. Дети этого возраста бесстрашно общаются с животными, изучают внешнюю среду, забывая при этом об элементарных соблюдении правил санитарии и гигиены. К тому же, у детей вырабатывается меньше желудочного сока, чем у взрослых, и лямблии могут не уничтожиться, а пройти в прямую кишку и начать паразитировать.

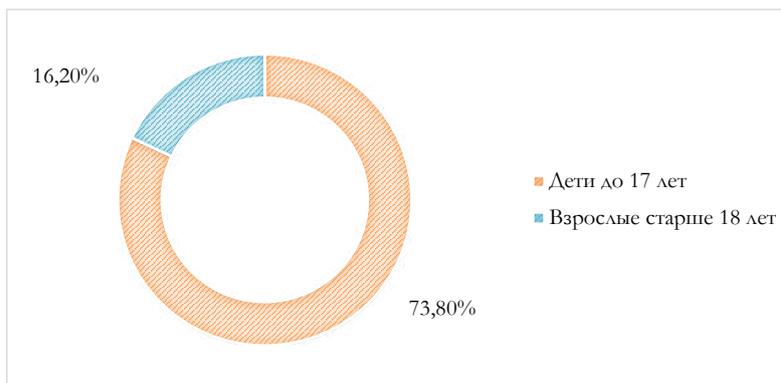


Рисунок 1. Возрастная структура заболеваемости лямблиозом в 2022 году на 100 тыс. населения

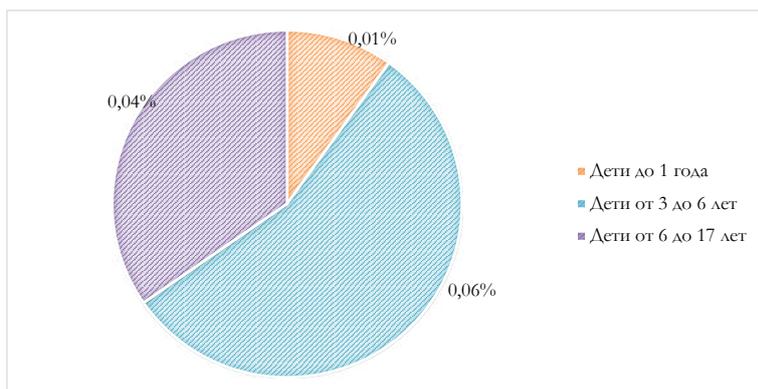


Рисунок 2. Заболеваемость лямблиозом детей разных возрастных групп на 100 тыс. заболевших

Однако в отношении гендерной структуры заболеваемости авторы существенно расходятся во мнениях и результатах. Одни считают, что в раннем детском возрасте мальчики заражаются чаще девочек, причем в 2–3 раза, после 16 лет картина меняется в сторону лидерства лиц женского пола. Другие авторы отмечают, что у девочек 7-12 лет лямблиоз встречается чаще (59 %), у более старших девочек выявляемость снижается до 41 % [3].

Такой разброс цифр и несогласованность авторов вынуждает сделать вывод о том, что результаты заболеваемости лямблиозом зависят во многом от возраста исследованных пациентов, региона, экологических и экономических его особенностей. В заболеваемости отслеживается зависимость с периодами года, качеством воды. Велика роль лабораторной диагностики и применяемых методов [1].

Таким образом, можно констатировать, что выраженные симптомы лямблиоза поражают порядка полумиллиона человек в год во всем мире. В России ежегодно диагностируется более 100 тысяч случаев, из них до 90 тысяч – среди детей [2]. Более точный подсчет заболеваемости лямблиозом несколько затруднен в связи с физиологическими и патогенетическими свойствами возбудителя.

Лямблиоз может протекать в трех клинических формах (рис. 3):



Рисунок 3. Формы лямблиоза

В свою очередь манифестный лямблиоз – клинически выраженное заболевание с комплексом специфических симптомов подразделяют на следующие варианты (рис. 4). При этом, нельзя забывать, что в силу различных причин, часть симптомов может быть стерта, а также возможны смешанные формы лямблиоза.



Рисунок 4. Формы манифестного лямблиоза

Многочисленные формы заболевания осложняют диагностику и подбор лечения. Лечение требует тщательного системного подхода.

Диагноз устанавливают на основании клинических признаков болезни, результатов лабораторного обследования, эпидемиологического анамнеза, причем ведущее значение принадлежит лабораторному паразитологическому исследованию [3].

Паразитирование лямблий происходит только в прямой кишке. По современным данным, нахождение лямблий в желчевыводящей системе признано невозможным [3].

Диагностические методы включают микроскопический метод анализа, иммунологический метод и метод Полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Лечение. Лечение инвазированных лямблиями, особенно детей, назначается только при положительных результатах копрологического исследования или выявлении антигенов лямблий в кале. Как бы не относился доктор к проблеме патогенности лямблий, при их обнаружении он обязан назначать антипротозойную терапию независимо от наличия или отсутствия клиники заболевания. Противолямблиозные препараты обладают побочными эффектами, поэтому лечение должно быть комплексным, назначаться и проводиться врачом (педиатр, инфекционист, терапевт, паразитолог, гастроэнтеролог), который назначит индивидуальную схему лечения для каждого больного с учетом ведущих патологических синдромов, состояния иммунитета, наличия коморбидной патологии и т. д. Самолечение недопустимо из-за риска развития серьезных побочных реакций. Общего стандарта лечения лямблиоза не существует ввиду указанных выше причин [3].

Нечеткость критериев выздоровления и реинфекции связана с прерывистым выделением цист при болезни, наличием «немых» промежутков 8–14 дней. Проблемой является ограниченный выбор высокоэффективных и одновременно малотоксичных антипротозойных препаратов, а также появление устойчивых к часто применяемым препаратам форм паразитов [4].

Принципы терапии лямблиоза [4]:

- лечебное питание и нутриционная поддержка;
- заместительная терапия;
- энтеросорбция;
- комплексная антимикробная, антипротозойная, антигрибковая терапия;
- коррекция микробиоценоза кишки;
- нормализация моторики;
- метаболическая терапия;
- этапное лечение;
- оптимальное соотношение эффективности и безопасности.

Для энтеросорбции: Смекта; в случае запоров пациенту следует принимать Дюфалак или Эубикор [1]; желчегонные препараты с холекинетиическим действием: Магния сульфат, сорбит или ксилит, Одестон, Гепабене [1], хофитол, аллохол, ЛИВ.52, фламин, тыквеол [3]. Нормализация моторики других отделов ЖКТ достигается с помощью препаратов: Дюспаталин, Тримебутин, Дебридат [1]. Также используют холеспазмолитики: Но-Шпа, Папаверин [1] и холеретики: Аллохол, Холензим, Холагон [1]. Наилучшими комбинациями витаминов являются следующие: А + Е (Аевит), В1 + В6, В1 + пантотеновая кислота, В2 + фолиевая кислота [3].

**Выводы.** Таким образом, на основании проведенного анализа, показано, что лямблии являются высокоорганизованным и опасным паразитом для организма человека. Особенную опасность лямблии представляют для детей в силу недоразвития иммунных сил и образа поведения. Несмотря на довольно длительную историю изучения всех аспектов жизнедеятельности лямблий, многие вопросы требуют уточнения.

Распространенность лямблиоза крайне высокая, однако в силу сложности диагностирования этого заболевания часть случаев остается невыявленной и не учитывается статистикой. Сложность диагностического обнаружения и верификации диагноза лямблиоза в свою очередь связана с патогенезом, значительной инвазивностью и токсическим потенциалом возбудителя. Кроме того, инвазия лямблий является пусковым механизмом каскада сложных взаимосвязанных событий в организме хозяина, что в конечном итоге приводит к появлению опасных синдромов нарушения работы желудочно-кишечного тракта.

Иммунный статус и наличие сопутствующих заболеваний также оказывает воздействие на развитие и направленность патогенетических процессов. Описано несколько доминирующих заболеваний пищеварительного тракта, которые зачастую сопровождают лямблиоз или провоцируют его развитие и осложнение.

При диагностике лямблий важно учитывать морфологические и физиологические особенности паразита, лечение в настоящий момент разработано, но требует усердия и системного подхода, к медикаментозным средствам относят энтеросорбенты, желчегонные препараты, холеспазмолитики, холеретики, а также поддерживающие витаминные добавки к пище. Медикаментозное лечение назначается врачом по результатам анализов.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.27.29 Биология возбудителей заболеваний человека и животных

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лямблиоз: учебное пособие для врачей / В. П. Новикова, М. К. Бехтерева. Санкт-Петербург: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 128 с.

2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.

3. Денисов М. Ю. Лямблиоз у детей: клиника, диагностика и реабилитация : учебное пособие. Новосибирск, 2007. 30 с.

4. Бельмер С.В., Новикова В.П. Лямблиоз у детей: принципы базисной терапии (на основании Рабочего протокола диагностики и лечения лямблиоза у детей 2013 г.) // РМЖ. 2013. 24. С.1201.

5. Тумольская Н. И. Роль лямблий в патологии человека // Сеченовский вестник. 2014. N 4(18). С. 54–64.

6. Особенности биологии и паразитирования лямблий (обзор литературы) / Е. С. Папинская [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. 2017. Т. 6. N 1. С. 74-86.

## SUMMARY

### EPIDEMIOLOGIC AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF GIARDIASIS

**Valiullina A.R.**, 2<sup>nd</sup> year of specialty 33.05.01 Pharmacy

Scientific supervisor: **Bogdanova O.Yu.**, Candidate of Biological Sciences,

Associate Professor of the Department of Microbiology, SPCPU (ORCID: 0000-0002-4492-6599)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** valiullina.alina@spcpu.ru

The aim of the work is to actualize the problem of giardiasis incidence in Russia. In the process of the study, statistical data were processed and conclusions were made on the basis of the above-mentioned data: the incidence of parasitic infections over time has a declining trend, which can be associated with an increase in the overall quality of life of the population and high awareness of the population. Despite the declining trend of incidence, its level remains quite high, which encourages to undertake awareness raising activities.

**Key words:** *lamblia, giardiasis, parasitology, epidemiology, microbiology, statistics, disease incidence.*

## REFERENCES

1. Lyamblioz: uchebnoe posobie dlya vrachej / V. P. Novikova, M. K. Bekhtereva. Saint-Petersburg: GEOTAR-Media, 2014. 128 p. (In Russ)

2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 p. (In Russ)

3. Denisov M. YU. Lyamblioz u detej: klinika, diagnostika i reabilitacija : uchebnoe posobie. Novosibirsk, 2007. 30 p. (In Russ)

4. Belmer S.V., Novikova V.P. Giardiasis in children: principles of basic therapy (based on the Working protocol for the diagnosis and treatment of giardiasis in children in 2013) // Breast cancer. 2013. 24. p. 1201. (In Russ)

5. Tumolskaya N. I. The role of lamblia in human's pathology // Sechenovskij vestnik. 2014. N 4(18). P. 54–64. (In Russ)

6. Features of biology and parasitizing giardia (literature review) / E. S. Pashinskaya [et al.] // Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya. 2017. Vol. 6(1). P. 74-86. (In Russ)

УДК 579.61

### ГАЛОГЕНАЗЫ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И РОЛЬ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**Венедиктова Н.В.**, асп. 2 года обучения

Руководитель: **Топкова О.В.**, к.б.н., доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** venediktova.natalia@pharminnotech.com

Исследования в области получения и изучения механизма действия галогеназ ведутся с середины 1950-х годов. В настоящее время структурировано и биохимически охарактеризовано не большое количество таких ферментов, и еще большее число подлежит исследованию *in vitro* и *in vivo*. Понимание биологических путей галогенирования может привести к разработке новых синтетических методов для создания новых соединений с улучшенными функциями. В данном обзоре представлены наиболее широко изученные галогеназы и возможности их использования при получении биологически активных соединений.

**Ключевые слова:** *галогеназы, галогенирование, фермент, субстрат, тирозин, гликопептиды.*

Галогенированные органические соединения играют важную роль в современном обществе. В агрохимии доля галогенсодержащих гербицидов, фунгицидов, инсектицидов, акарицидов и нематодицидов, выпускаемых с 2010 года, составляет около 96 % [1].

Также велика роль галогенсодержащих соединений в фармацевтике. Из 100 самых продаваемых лекарственных препаратов, 12,9 % имеют в составе активного фармацевтического ингредиента хлор или бром; 62,7 % требуют введения атома галогена на той или иной стадии производства [2].

Реакционная способность и химическая ортогональность галогенорганических соединений обеспечивают множество селективных превращений, включая, в первую очередь, перекрестные связи и химические замещения [3].

Образование химической связи C-Cl, катализируемой галогеназами, является мощным инструментом, используемым учеными для увеличения биологической активности, биодоступности и реакционной способности соединений. Исследователями доказано, что гены, кодирующие ферменты-галогеназы, могут работать во всех живых организмах. Данные ферменты помещают атомы галогенов в ароматические и менее активные алифатические субстраты, достигая селективности, которой зачастую сложно достичь с помощью синтетических методов. Весомые достижения, как в обнаружении, так и в разработке галогеназ, сделали возможным создание набора ферментов, позволяющего использовать эти катализаторы при биотрансформации органических молекул.

Изначально ученые предполагали, что встречающиеся в природе галогенорганические соединения являются не более чем артефактом или имеют антропогенное происхождение. Тем не менее на сегодняшний день известно более 5000 галогенсодержащих соединений природного происхождения, при этом гены, кодирующие галогеназы, обнаружены во всех царствах живого [4].

Они являют собой ресурс для более экологичного и часто высоко региоселективного галогенирования. За последние 25 лет возросло понимание механизмов, лежащих в основе ферментативного галогенирования. Несмотря на то, что существует хороший уровень понимания активных центров ферментов и структурных требований этих ферментов, ряд фундаментальных деталей еще предстоит выяснить [5].

Одна из классификаций галогеназ основана на конкретных видах катализаторов и кофакторов, обеспечивающих окисление галогенов.

#### **Галопероксидазы**

Галопероксидазы – ферменты, использующие перекись водорода и галогены, для образования оксикислот галогенов. Данный фермент наименее региоселективен. В 1959 г. Лоуэлл Хагер выделил галопероксидазу из гриба *Calariomyces fumago*. Обнаруженный фермент был назван хлорпероксидазой и было выявлено, что он влияет на дихлорирование 1,3-циклопентандиона. Таким образом доказано, что данный фермент участвует в биосинтезе антибиотика калдариомицина [6].

В настоящее время известны гем-зависимые и ванадий-зависимые галопероксидазы. Некоторые ванадий-зависимые галопероксидазы способны на субстратное, регио- и даже стереоспецифическое галогенирование, что проявляется при биосинтезе напиродиомицинов.

Дальнейшее изучение механизма, обеспечивающего селективное галогенирование с помощью этих ферментов, было бы ценным, потенциально позволяя открывать другие ферменты с биотехнологическим потенциалом [7].

#### **Флавинозависимые галогеназы**

В 1995 году исследователями была выделена первая флавинозависимая галогеназа. Источником фермента служит *Streptomyces aureofaciens*. Изначально предполагали, что энзим участвует в хлорировании, с отключением гена, кодирующего ChI, в котором отсутствует галогенированный продукт. Анализ PrnA триптофан-7-галогеназы *in vitro*, проведенный учеными продемонстрировал мощную региоселективность этого нового класса галогеназ и потребность как во флавине, так и в молекулярном ди-кислороде [8].

Флавинозависимые галогеназы условно можно разделить на действующие на свободных субстратах и на требующие, чтобы субстрат был ковалентно связан с белком-носителем, через фосфанопантетеиновый линкер. Наиболее широко исследованы ферменты, работающие со свободным субстратом. Тем не менее споры о механизмах функционирования данного класса галогеназ ведутся и в настоящее время [9].

Существуют флавинозависимые галогеназы, ответственные региоспецифическое галогенирование индольной части триптофана. Было обнаружено, что большинство этих ферментов работает на ранних стадиях синтеза биологически активных веществ. К таким ферментам относятся PrnA и RebH, триптофан-7-галогеназы с первой стадии биосинтеза антибиотика пирронитрина и индолокарбазольного противоопухолевого средства ребеккамицина соответственно.

Отдельно следует отметить способность данного типа галогеназ работать с фенольными соединениями. К таким галогенфенолсодержащим соединениям относятся, производимые актинобактериями аминокумарины клоробиоцин и симоциклин D8. Исследователи предполагают, что начальные этапы биосинтеза этих метаболитов включают галогенирование связанного с ферментом тирозина (опосредованное Clo-hal и SimX1 соответственно) [10,11].

Данная стратегия галогенирования также используется в биосинтезе пептидных продуктов цианобактерий – азругинозина (AerJ), цианопептолина (McnD) и криптофицина А (CrpH) смешанного происхождения [12].

Аналогичный процесс биосинтеза прослеживается и в биосинтезе гликопептидных антибиотиков. Ванкомицин (VhaA) и тейкопланин (Tcr21) являются двумя мощными природными гликопептидами, содержащими в своей химической структуре хлорированные остатки тирозина. В случае тейкопланина тщательные исследования *in vitro* показали, что Tcr21 принимает аминокислотный субстрат, поддерживаемый пептидным белком-носителем (PCP) (связанный тирозин), но не принимает дипептид или удлиненные пептиды в качестве субстрата [13]. В биосинтезе тейкопланина этот аминокислотный остаток, вероятно, β-гидроксилируется на более поздней стадии негемовой оксигеназой железа, в то время как в биосинтез балхимицина с помощью механизма NRPS включается OH-Tyr, а не тирозин [14]. Так же, подобным образом 3-гидрокси-4-метокси-L-фенилаланин, связанный с ферментом, перерабатывается в 2-хлор-3-гидрокси-4-метокси-L- фенилаланин под действием Per1 на первых этапах биосинтеза пептицинамина [15].

## Применение галогеназ при синтезе антимикробных препаратов

Решение проблемы устойчивости микроорганизмов к антибиотикам в настоящее время является одной из приоритетных задач, стоящей перед современной фармацевтической промышленностью. Ряд инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, не поддаются традиционному лечению, и даже антибиотики последних поколений также утратили свою эффективность [16].

Разработка менее токсичных и более эффективных противомикробных средств поможет решить данную проблему. Одним из путей решения данной задачи является введение атома хлора в антимикробные вещества для увеличения биологической активности.

Индийские ученые создали триазолзамещенные соединения, действующие как мощные противомикробные агенты. Установлено, что соединение с триазолом и хлорозаместителем является наиболее активным антибактериальным средством (зона ингибирования 30 мм против *P. aeruginosa*) и противогрибковым средством (зона ингибирования 22 мм против *A. niger*) [17].

Подобный подход имеет место быть и при получении гликопептида хлорэремомидин, являющегося предшественником полусинтетического гликопептидного антибиотика – оритавадцин. Хлорэремомидин синтезируется актиномицетом *Kibdelosporangium aridum*. Также данным продуцентом вырабатывается антибиотик эремомидин. Хлорэремомидин отличается от эремомидина наличием дополнительного хлорзамещенного фенильного кольца. Отчасти этим объясняется более высокая активность оритавадцина по сравнению с эремомидином.

Можно предположить, что введение в процесс культивирования *Kibdelosporangium aridum* флавинозависимых галогеназ, может привести к увеличению синтеза хлорэремомидина, так как данные ферменты участвуют в биосинтезе галогенсодержащих антибиотиков [18].

На основании проведенного обзора можно сделать вывод об исключительной роли галогеназ в современной медицинской химии и фармацевтике.

Традиционно получение галогенсодержащих соединений идет за счет добавления молекулярных галогенов, гидрогалогенирования или использования реагентов, обеспечивающих нуклеофильное замещение и электрофильное ароматическое замещение. Данный способ имеет несколько весомых недостатков, главным из которых является образование сложных смесей продуктов реакции. Реакции, катализируемые галогеназами более селективные, экологичные, что позволяет найти новые решения при производстве хлорсодержащих молекул. Сложно переоценить потенциал их использования для получения лекарственных препаратов различных групп: противомикробных, противоопухолевых, противовоспалительных, антималярийных и других.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.13.35 Биотехнологическое получение антибиотиков

76.31.33 Биофармация

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jeschke P. Latest generation of halogen-containing pesticides // Pest management science. 2017. Vol. 73(6). P. 1053–1066. doi: 10.1002/ps.4540
2. Smith B. R., Eastman C. M., Njardarson J. T. Beyond C, H, O, and N! Analysis of the elemental composition of US FDA approved drug architectures: miniperspective // J. Med. Chem. 2014. Vol. 57(23). P. 9764–9773. doi: 10.1021/jm501105n
3. Speight J. G., Environmental Organic Chemistry for Engineers. London: Elsevier, 2016. P. 436 p.
4. Gribble G. W. A recent survey of naturally occurring organohalogen compounds // Environ. Chem. 2015. Vol. 12(4). P. 396–405. doi: 10.1071/EN15002
5. Development of Halogenase Enzymes for Use in Synthesis / J. Latham [et al.] // Chem. Rev. 2018. Vol. 118. P. 232–269. doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00032
6. Halogenases: a palette of emerging opportunities for synthetic biology-synthetic chemistry and C-H functionalization / C. Crowe, S. Molyneux, Y. Zhang [et al.] // Chemical Society Reviews. 2021. Vol. 50(17). P. 9443–9481. doi: 10.1039/d0cs01551b
7. A stereoselective vanadium-dependent chloroperoxidase in bacterial antibiotic biosynthesis / P. Bernhardt, T. Okino, J. Winter [et al.] // J. Am. Chem. Soc. 2011. Vol. 133(12). P. 4268–4270. doi: 10.1021/ja201088k
8. Purification and Partial Characterization of Tryptophan 7-Halogenase (PrnA) from *Pseudomonas fluorescens* / S. Keller, T. Wage, K. Hohaus [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. 2000. Vol. 39(13). P. 2300–2302. doi: 10.1002/1521-3773(20000703)39:13<2300::AID-ANIE2300>3.0.CO;2-I
9. Directed Evolution of RebH for Catalyst-Controlled Halogenation of Indole C-H Bonds / M. C. Andorfer, H. J. Park, J. Vergara-Coll [et al.] // Chemical Science. 2016. Vol. 7(6). P. 3720–3729. doi: 10.1039/C5SC04680G
10. New Simocyclinones: Surprising Evolutionary and Biosynthetic Insights / O. Bilyk, E. Brötz, B. Tokovenko [et al.] // ACS Chem. Biol. 2016. Vol. 11(1). P. 241–250. doi: 10.1021/acscmbio.5b00669
11. Biosynthetic characterization and chemoenzymatic assembly of the cryptophycins. Potent anticancer agents from cyanobionts / N. A. Magarvey, Z. Q. Beck, T. Golakoti [et al.] // ACS Chem. Biol. 2006. Vol. 1(12). P. 766–779. doi: 10.1021/cb6004307
12. Halogenase genes in nonribosomal peptide synthetase gene clusters of *Microcystis* (cyanobacteria): sporadic distribution and evolution / S. Cadet-Six, C. Dauga, A. Castets [et al.] // Mol. Biol. Evol. 2008. Vol. 25(9). P. 2031–2041. doi: 10.1093/molbev/msn150

13. Halogenation of glycopeptide antibiotics occurs at the amino acid level during non-ribosomal peptide synthesis / T. Kittila, C. Kittel, J. Tailhades [et al.] // *Chemical Science*. 2017. Vol. 8(9). P. 5992–6004. doi: 10.1039/C7SC00460E
14. A derivative of the glycopeptide A40926 produced by inactivation of the beta-hydroxylase gene in *Nonomuraea* sp. ATCC39727 / S. Stinchi, L. Carrano, A. Lazzarini [et al.] // *FEMS Microbiol. Lett.* 2006. Vol. 256(2). P. 229–235. doi: 10.1111/j.1574-6968.2006.00120.x
15. Discovery and Biosynthesis of Peptidocinnamins G-M Featuring Three Enzymes-Catalyzed Nonproteinogenic Amino Acid Formation / Y. Ge, G. Wang, J. Jin [et al.] // *Org. Chem.* 2020. Vol. 85(13). P. 8673–8682. doi: 10.1021/acs.joc.0c01113
16. Chellat M. F., Raguz L., Riedl R. Targeting Antibiotic Resistance // *Angew Chem Int Ed Engl.* 2016. Vol. 55(23). P. 6600-6626. doi: 10.1002/anie.201506818
17. Karthikeyan M. S. Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial studies of 2,4-dichloro-5-fluorophenyl containing thiazolotriazoles // *Eur J Med Chem.* 2009. Vol. 44(2). P. 827-833. doi: 10.1016/j.ejmech.2008.04.022
18. Robinson J., Schmartz, P., Zerbe K. Bis-chlorination of a hexapeptide-PCP conjugate by the halogenase involved in vancomycin biosynthesis // *Org Biomol Chem.* 2014. Vol. 12(30). P. 5574-5577. doi: 10.1039/c4ob00474d

## SUMMARY

### HALOGENASES: THE MAIN CHARACTERISTICS AND ROLE IN THE SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Venediktova N.V., 2<sup>nd</sup> 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

Research into the production and study of the mechanism of action of halogenases has been ongoing since the mid-1950s. Currently, not a large number of such enzymes are structured and biochemically characterized, and even more are to be investigated in vitro and in vivo. Understanding biological halogenation pathways could lead to the development of new synthetic methods to create new compounds with improved functions. This review presents the most widely studied halogenases and their use in the preparation of biologically active compounds.

**Key words:** *halogenases, halogenation, enzyme, substrate, tyrosine, glycopeptides.*

## REFERENCES

1. Jeschke P. Latest generation of halogen-containing pesticides // *Pest management science*. 2017. Vol. 73(6). P. 1053–1066. doi: 10.1002/ps.4540
2. Smith B. R., Eastman C. M., Njardarson J. T. Beyond C, H, O, and N! Analysis of the elemental composition of US FDA approved drug architectures: miniperspective // *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57(23). P. 9764-9773. doi: 10.1021/jm501105n
3. Speight J. G., *Environmental Organic Chemistry for Engineers*. London: Elsevier, 2016. P. 436 p.
4. Gribble G. W. A recent survey of naturally occurring organohalogen compounds // *Environ. Chem.* 2015. Vol. 12(4). P. 396–405. doi: 10.1071/EN15002
5. Development of Halogenase Enzymes for Use in Synthesis / J. Latham [et al.] // *Chem. Rev.* 2018. Vol. 118. P. 232–269. doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00032
6. Halogenases: a palette of emerging opportunities for synthetic biology-synthetic chemistry and C-H functionalization / C. Crowe, S. Molyneux, Y. Zhang [et al.] // *Chemical Society Reviews*. 2021. Vol. 50(17). P. 9443-9481. doi: 10.1039/d0cs01551b
7. A stereoselective vanadium-dependent chloroperoxidase in bacterial antibiotic biosynthesis / P. Bernhardt, T. Okino, J. Winter [et al.] // *J Am. Chem. Soc.* 2011. Vol.133(12). P. 4268–4270. doi: 10.1021/ja201088k
8. Purification and Partial Characterization of Tryptophan 7-Halogenase (PrnA) from *Pseudomonas fluorescens* / S. Keller, T. Wage, K. Hohaus [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. 2000. Vol. 39(13). P. 2300–2302. doi: 10.1002/1521-3773(20000703)39:13<2300::AID-ANIE2300>3.0.CO;2-I
9. Directed Evolution of RebH for Catalyst-Controlled Halogenation of Indole C-H Bonds / M. C. Andorfer, H. J. Park, J. Vergara-Coll [et al.] // *Chemical Science*. 2016. Vol. 7(6). P. 3720–3729. doi: 10.1039/C5SC04680G
10. New Simocyclinones: Surprising Evolutionary and Biosynthetic Insights / O. Bilyk, E. Brötz, B. Tokovenko [et al.] // *ACS Chem. Biol.* 2016. Vol. 11(1). P. 241–250. doi: 10.1021/acscchembio.5b00669
11. Biosynthetic characterization and chemoenzymatic assembly of the cryptophycins. Potent anticancer agents from cyanobionts / N. A. Magarvey, Z. Q. Beck, T. Golakoti [et al.] // *ACS Chem. Biol.* 2006. Vol.1(12). P. 766–779. doi: 10.1021/cb6004307
12. Halogenase genes in nonribosomal peptide synthetase gene clusters of *Microcystis* (cyanobacteria): sporadic distribution and evolution / S. Cadel-Six, C. Dauga, A. Castets [et al.] // *Mol. Biol. Evol.* 2008. Vol. 25(9). P.2031–2041. doi: 10.1093/molbev/msn150
13. Halogenation of glycopeptide antibiotics occurs at the amino acid level during non-ribosomal peptide synthesis / T. Kittila, C. Kittel, J. Tailhades [et al.] // *Chemical Science*. 2017. Vol. 8(9). P. 5992–6004. doi: 10.1039/C7SC00460E
14. A derivative of the glycopeptide A40926 produced by inactivation of the beta-hydroxylase gene in *Nonomuraea* sp. ATCC39727 / S. Stinchi, L. Carrano, A. Lazzarini [et al.] // *FEMS Microbiol. Lett.* 2006. Vol. 256(2). P. 229–235. doi: 10.1111/j.1574-6968.2006.00120.x

15. Discovery and Biosynthesis of Peptidocinnamins G-M Featuring Three Enzymes-Catalyzed Nonproteinogenic Amino Acid Formation / Y. Ge, G. Wang, J. Jin [et al.] // *Org. Chem.* 2020. Vol. 85(13). P. 8673–8682. doi: 10.1021/acs.joc.0c01113
16. Chellat M. F., Raguz L., Riedl R. Targeting Antibiotic Resistance // *Angew Chem Int Ed Engl.* 2016. Vol. 55(23). P. 6600–6626. doi: 10.1002/anie.201506818
17. Karthikeyan M. S. Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial studies of 2,4-dichloro-5-fluorophenyl containing thiazolotriazoles // *Eur J Med Chem.* 2009. Vol. 44(2). P. 827–833. doi: 10.1016/j.ejmech.2008.04.022
18. Robinson J., Schmartz, P., Zerbe K. Bis-chlorination of a hexapeptide-PCP conjugate by the halogenase involved in vancomycin biosynthesis // *Org Biomol Chem.* 2014. Vol. 12(30). P. 5574–5577. doi: 10.1039/c4ob00474d

УДК 615.37

## ПОДБОР УСЛОВИЙ ВЫСОКОПЛОТНОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТОК *E. COLI* С ЭКСПРЕССИЕЙ РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА CRM<sub>197</sub>

Веселова С.Р.<sup>1</sup>, маг. 2 года обучения

Руководитель: Рабдано С.О.<sup>1,2</sup>, к.ф.-м.н., доцент

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток  
198320, Санкт-Петербург, г. Красное Село, ул. Свободы, д. 52, Российская Федерация

E-mail: veselova.sofya@spcpcu.ru

Оптимизация процессов культивирования с получением рекомбинантных белков требуется для обеспечения более высокой продуктивности и снижения себестоимости получаемого продукта. Применение в данном процессе клеток *E. coli* является более продуктивным решением в сравнении с использованием в качестве продуцентов клеток дрожжей или млекопитающих. В данной работе приведено исследование влияния концентрации глюкозы, подаваемой в процессе культивирования в реактор в качестве подпитки, способа подачи подпитки и времени культивирования. Было обнаружено, что удельный выход белка CRM<sub>197</sub> на 1 г сухих клеток увеличивается при уменьшении специфической скорости роста и увеличении концентрации глюкозы в подпитке, а увеличение времени культивирования приводит к уменьшению количества целевого белка.

**Ключевые слова:** *Escherichia coli*, высокоплотное культивирование, рекомбинантный белок.

В настоящее время одним из широко используемых белков-носителей для создания конъюгированных вакцин является белок CRM<sub>197</sub> (cross-reacting materials). Это нетоксичный мутант дифтерийного токсина, или «кросс-реактивный» токсин, сохранивший иммуногенность и использующийся для создания безопасных и эффективных конъюгированных вакцин против пневмококковой, менингококковой и многих других инфекций [1]. Классическим способом получения рекомбинантного дифтерийного токсина CRM<sub>197</sub> является их продукция в клетках *Corynebacterium diphtheriae*, однако такой способ не позволяет в полной мере обеспечить безопасность и чистоту получаемого продукта. [2].

В настоящее время бактерии *Escherichia coli* являются наиболее распространенным продуцентом для получения рекомбинантных белков. Технология производства белков с использованием данного микроорганизма обладает невысокой стоимостью, а клетки *E. coli* имеют хорошо изученное строение генома и физиологию [3]. Однако неправильная укладка белков, скапливание их в тельцах включения и отсутствие посттрансляционных модификаций могут быть причиной сравнительно малого выхода белка после проведения процессов выделения и очистки. В связи с этим все больше усилий прилагается для оптимизации данного организма в качестве системы для синтеза рекомбинантных белков.

Повышение производительности является основной целью разработки штамма-продуцента и схем ферментационных процессов. Наиболее производительным методом культивирования при получении рекомбинантных белков является высокоплотное культивирование. С помощью метода высокоплотного культивирования можно достичь более высокого выхода биомассы клеток, получаемых с единицы объема питательной среды, что невозможно при проведении обычных периодических и непрерывных процессов. Также преимуществами данного метода являются снижение затрат и затрат на производство [4].

**Целью** данного исследования является исследование влияния параметров культивирования клеток *E. coli* Rosetta (DE3) на выход рекомбинантного белка CRM<sub>197</sub>. Для этого были поставлены следующие **задачи**:

- исследовать влияние концентрации глюкозы в подпитке на выход рекомбинантного белка;
- исследовать влияние способа подачи подпитки на выход рекомбинантного белка;
- определить оптимальное время культивирования для достижения максимального выхода белка.

### Материалы и методы.

**Культивирование в биореакторе.** В ходе работы были проведены культивирования рекомбинантного штамма *E. coli* Rosetta (DE3) в лабораторном биореакторе объемом 5 л на минеральной среде. Основой для минеральной среды служила среда M9 [5], состоящая из фосфатов, хлорида натрия, хлорида аммония с добавлением раствора микроэлементов.

Процесс культивирования клеток начинается со стадии выращивания посевного материала. Для его приготовления в двух стерильных колбах Эрленмейера объемом 2 л была подготовлена среда аналогичного состава с минеральной с добавлением среды LB. Культура, хранящаяся в криопробирках при температуре -80 °С, количественно переносилась в колбы со средой (1 криопробирка на одну колбу). Колбы с посевным материалом устанавливались в шейкер-инкубатор на ночь.

Посевной материал из колб асептично передавался в биореактор со стерильной минеральной средой (стартовая концентрация глюкозы в среде составляла 20 г/л). Каждый час производился отбор проб с контролем оптической плотности  $OD_{600}$ . В каждой пробе производилось детектирование наличия в среде глюкозы: качественное – с помощью тест-полосок, и количественное – с помощью глюкометра. В момент, когда в среде детектировалось отсутствие глюкозы, к реактору подключалась подпитка, содержащая минеральную среду, глюкозу и индуктор ИПТГ (изопропил-β-D-1-тиогалактопиранозид) – половину от общего объема индуктора, необходимого для культивирования. Подача подпитки осуществлялась экспоненциально с поддержанием постоянного параметра специфической скорости роста клеток (в работе изучались процессы с  $\mu_{sp}$  равным 0,2 и 0,4). Скорость подачи рассчитывалась по формуле:

$$F_0 = C_{x,0} \cdot V_0 \cdot \frac{\mu_{sp}}{Y_x \cdot S_F},$$

где  $F_0$  – скорость подачи подпитки, мл/мин;

$C_{x,0}$  – концентрация биомассы в точке начала подпитки, мг/мл;

$V_0$  – начальный объем, мл;

$\mu_{sp}$  – специфическая скорость роста, мин<sup>-1</sup>;

$Y_x$  – коэффициент потребления субстрата;

$S_F$  – концентрация субстрата в подпитке, мг/мл.

По окончании подачи глюкозной подпитки, в биореактор одновременно подавалась безглюкозная подпитка, также содержащая минеральную среду и вторую половину необходимого объема ИПТГ. Культивирование в классическом варианте останавливалось через 4 часа после внесения безглюкозной подпитки, а при исследовании оптимального времени культивирования – через 4 часа после исчерпывания запасов глюкозы в среде (детектирование с помощью тест-полосок).

**Гель-электрофорез.** Для выявления экспрессии рекомбинантного белка был использован метод белкового гель-электрофореза в полиакриламидном геле. Пробы культуральной жидкости, отобранные в ходе культивирования, были седиментированы с помощью центрифугирования. Далее остатки клеточной среды удалялись, а клетки лизировались в TES-буфере (10 mM Трис-HCl, 1 mM ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), 1 % додецилсульфат натрия). Для удобства сравнения результатов между собой, пробы разбавлялись буфером до определенного значения оптической плотности. Смешанные с окрашивающим буфером Лэммли пробы наносились на полиакриламидный гель.

Для расчета массы полученного белка использовался метод количественного гель-электрофореза. Для этого на гель помимо финальных проб культуральной жидкости, разведенных до определенной оптической плотности, наносился стандарт – очищенный белок CRM<sub>197</sub> или другой белок с известной молекулярной массой и концентрацией. Далее массу белка рассчитывали с помощью программы ImageLab [6] исходя из сравнения интенсивностей бэндов стандарта и белка в исследуемой пробе (рис. 1).

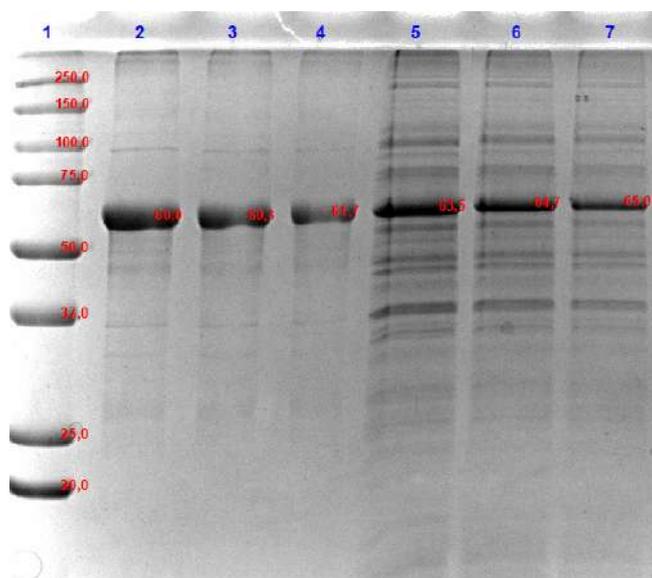


Рисунок 1. Фотография геля для метода количественного электрофореза. 1 – маркер; 2 – стандартный белок CRM<sub>197</sub> 2 мкг; 3 – стандартный белок 1 мкг; 4 – стандартный белок 0,5 мкг; 5 – финальная проба с  $OD_{600} = 10$ ; 6 – финальная проба с  $OD_{600} = 8$ ; 7 – финальная проба с  $OD_{600} = 5$

**Измерение влажности клеток.** 1 г биомассы наносился тонким слоем на фильтровальную бумагу, которая устанавливалась в алюминиевую тару прибора для измерения влажности. Далее фиксировались массы образца до начала сушки и по окончании процесса сушки. На основании полученных масс вычислялась влажность клеток по формуле:

$$\varphi = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \times 100\%,$$

где  $\varphi$  – влажность клеток, %;

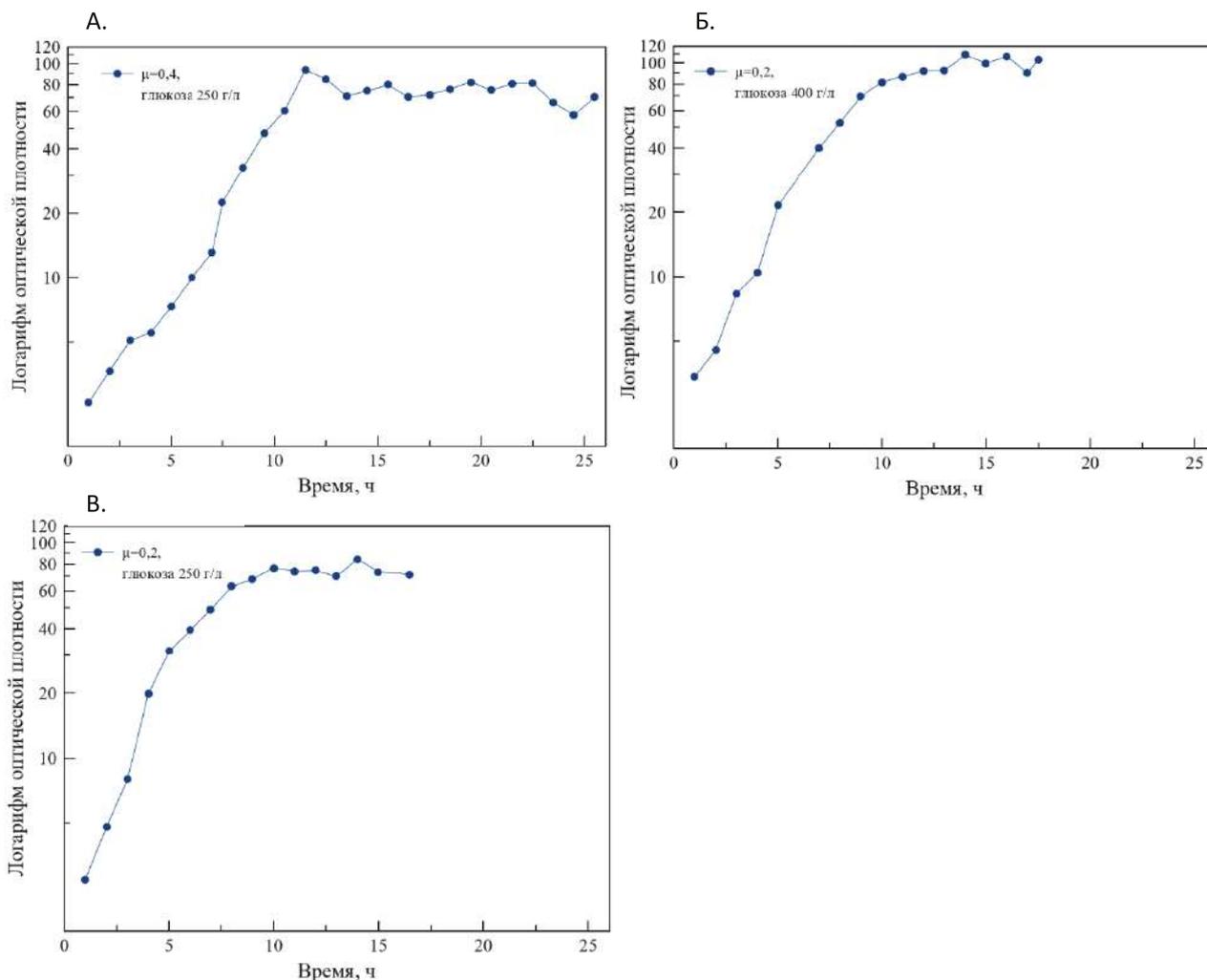
$m_1$  – масса клеток до сушки, г;

$m_2$  – масса клеток после сушки, г.

**Результаты и обсуждение.** Для определения влияния параметра  $\mu_{sp}$ , времени культивирования и концентрации глюкозы в подпитке было проведено 3 процесса культивирования с различными параметрами:

- 1) Специфическая скорость роста клеток  $\mu_{sp} = 0,4$ , концентрация глюкозы в подпитке 250 г/л, время культивирования – 4 часа после детектирования отсутствия глюкозы;
- 2) специфическая скорость роста клеток  $\mu_{sp} = 0,2$ , концентрация глюкозы в подпитке 250 г/л, время культивирования – 4 часа после внесения безглюкозной подпитки;
- 3) специфическая скорость роста клеток  $\mu_{sp} = 0,2$ , концентрация глюкозы в подпитке 400 г/л, время культивирования – 4 часа после внесения безглюкозной подпитки.

На кривых роста оптических плотностей со временем (рисунок 2) наблюдаются два характерных участка: фаза логарифмического роста – линейный участок до 10 ч, и стационарная фаза после 10 ч культивирования.



**Рисунок 2.** Кривые роста оптической плотности клеток *E. coli* в 3 процессах. (А)  $\mu=0,4$ , глюкоза 250 г/л, 26 ч. (Б)  $\mu=0,2$ , глюкоза 250 г/л, 17 ч (В)  $\mu=0,2$ , глюкоза 400 г/л, 17 ч

Пробы культуральной жидкости, отобранные в ходе культивирования, были проанализированы на наличие белка с помощью гель-электрофореза, на котором наблюдалась экспрессия в пробах, взятых после начала подачи подпиток. Также на гель наносились пробы посевного материала и культуральной жидкости перед индукцией, в которых отсутствовала экспрессия целевого рекомбинантного белка, что позволяет сделать заключение об отсутствии экспрессии белка в посевной культуре.

На рисунке 3 приведены графики изменения концентрации глюкозы в среде с течением времени. Видно, что по прошествии 4-5 часов клетки перестают активно потреблять субстрат и происходит накопление глюкозы в среде.

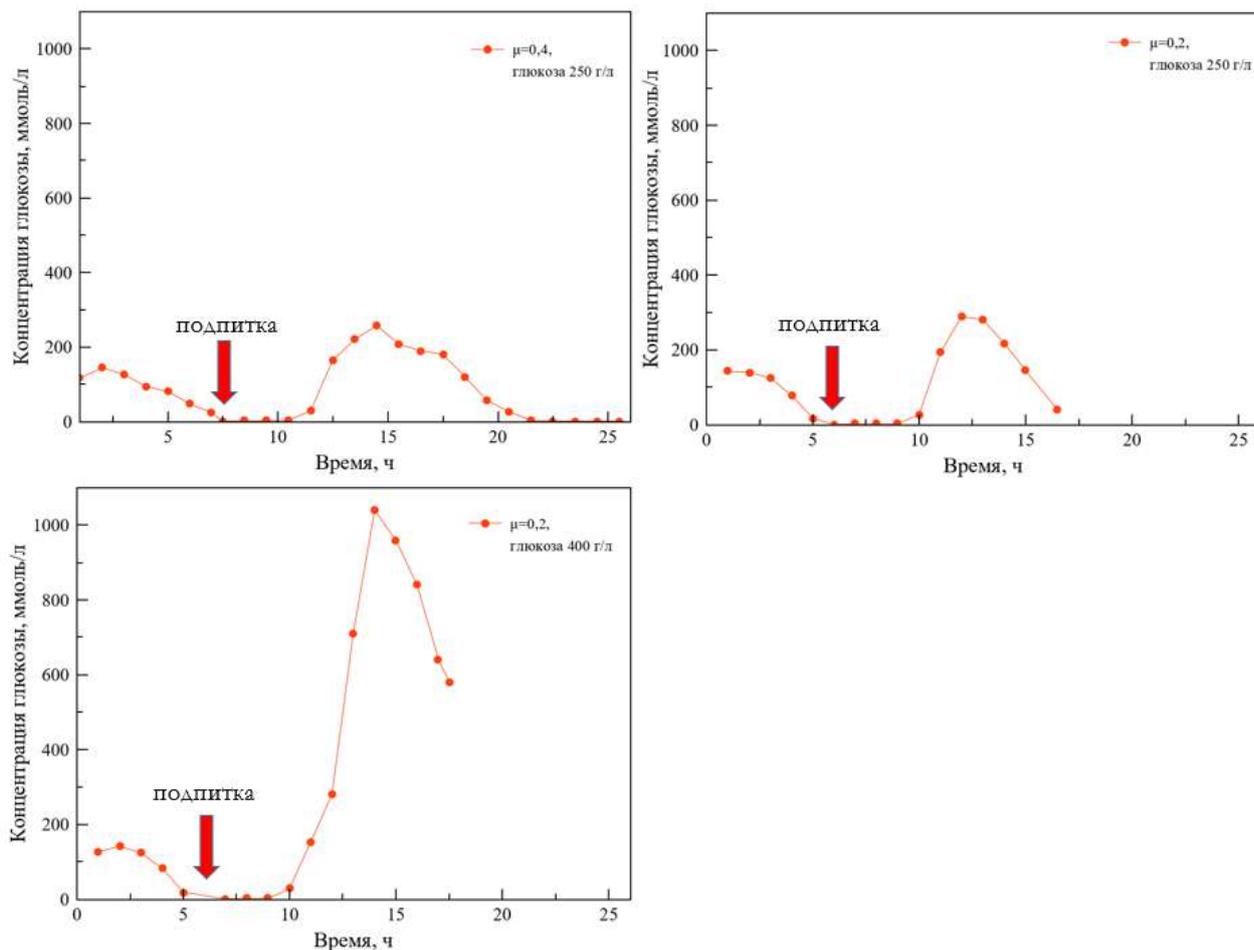


Рисунок 3. Графики зависимости концентрации глюкозы от времени. (А)  $\mu=0,4$ , глюкоза 250 г/л, 26 ч. (Б)  $\mu=0,2$ , глюкоза 250 г/л, 17 ч (В)  $\mu=0,2$ , глюкоза 400 г/л, 17 ч

Таблица – Данные, полученные после проведения процессов культивирования

$\mu_p$	Концентрация глюкозы в подпитке, г/л	OD <sub>600</sub> финальная	Биомасса, г	Влажность клеток, %	Наличие глюкозы на конец культивирования	Количество белка, мг белка/г сухих клеток
0,4	250	70	380	75	-	28,5
0,2	250	71,6	423	73	+	33,0
0,2	400	104	453	70	+	41,5

В таблице приведены результаты, полученные по окончании исследуемых в данной работе процессов культивирования. При уменьшении значения специфической скорости роста с 0,4 до 0,2 (с концентрацией глюкозы в подпитке 250 г/л) наблюдается увеличение выхода по массе клеток на 11 %, а также количество белка, получаемое с 1 г сухих клеток на 18 %. Количество белка, полученное с 1 г сухих клеток, увеличивается на 24 % при увеличении концентрации глюкозы в подпитке до 400 г/л и постоянном значении специфической скорости роста (0,2) и на 45 % по сравнению с процессом, проведенным при значении  $\mu=0,4$ . Таким образом, увеличение концентрации глюкозы в подпитке и уменьшение значения специфической скорости роста клеток обеспечивает увеличение выхода белка во время высокоплотного культивирования клеток.

Для исследования влияния оптимального времени культивирования после внесения подпиток был проведен гелелектрофорез почасовых проб, отобранных с момента подачи безглюкозной подпитки, приведенных к OD<sub>600</sub> = 8 (рис. 4). На дорожке 7 показан бэнд белка при культивировании в течение 4 часов после внесения безглюкозной подпитки, отсутствие глюкозы в данном процессе детектировалось на 8 час (дорожка 9), после чего культивирование проводилось еще 4 часа (дорожка 12). Интенсивность бэнда белка на 4 час после внесения подпитки больше, чем интенсивность бэнда в финальной пробе, следовательно, выдерживание культуры до момента исчерпывания запасов глюкозы не обеспечивает увеличения выхода белка и не является рациональным решением.

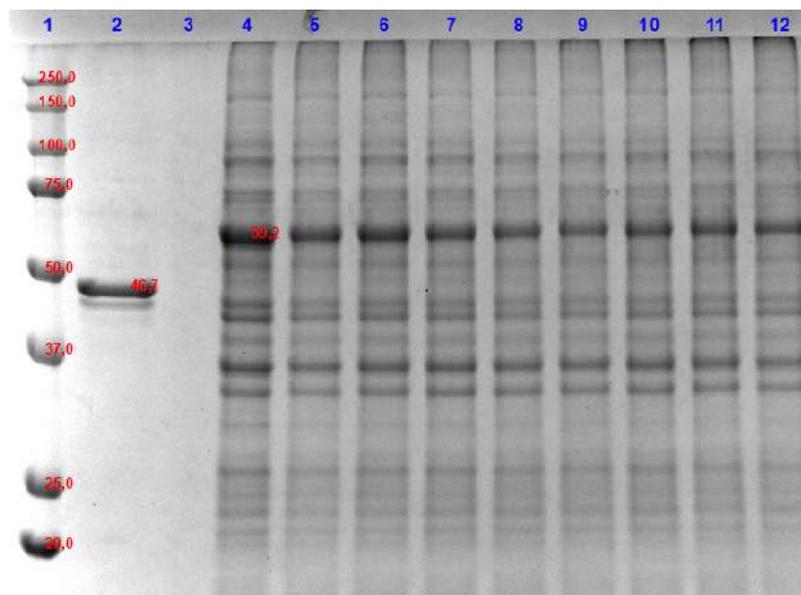


Рисунок 4. 1 – маркер; 2 – стандарт 1 мкг; 4 – 1 час после внесения безглюкозной подпитки; 5 – 2 час; 6 – 3 час; 7 – 4 час; 8 – 6 час; 9 – 8 час; 10 – 9 час; 11 – 11 час; 12 – 12 час (финал)

Для хорошего роста клеток в процессе культивирования важно постоянное потребление ими субстрата, которое обеспечивается подачей подпитки в культуральную среду. Ожидалось, что увеличение количества субстрата (глюкозы) и уменьшение значения параметра специфической скорости роста, который увеличивает длительность подачи подпитки, позволит обеспечить более высокие плотности клеток и выход целевого белка, а увеличение времени культивирования позволит клеткам полностью потребить подаваемый субстрат и выйти на стационарную фазу для более интенсивной наработки белка. В ходе исследования мы подтвердили свои предположения о влиянии концентрации глюкозы и способа подачи подпитки на выходы рекомбинантного белка. Однако предположение об увеличении времени культивирования оказалось неверным, так как в действительности количество белка после проведения более длительного процесса культивирования оказалось меньше, чем предполагаемое по результатам электрофореза количество белка, которое могли получить при сохранении классической схемы культивирования с выдерживанием клеток в течении 4 часов после внесения безглюкозной подпитки.

**Заключение.** В ходе проведенного исследования были изучены параметры культивирования рекомбинантного штамма *Escherichia coli* – концентрация глюкозы, способ подачи подпитки и время культивирования. Результаты сравнения процессов при различных значениях специфической скорости роста показывают увеличение удельного выхода белка CRM<sub>197</sub> при ее уменьшении. Выходы белка при использовании подпитки с увеличенной концентрацией глюкозы превосходят выходы белка при использовании менее концентрированной подпитки. При проведении эксперимента с увеличением времени культивирования наблюдается уменьшение удельного выхода, что может говорить об уменьшении количества белка со временем. Таким образом, оптимальными решениями для оптимизации процесса культивирования клеток *E. coli* с экспрессией рекомбинантного белка CRM<sub>197</sub> является уменьшение специфической скорости роста и увеличение концентрации глюкозы в подпитке. Дальнейшие исследования по оптимизации данного процесса могут включать в себя увеличение стартовой концентрации глюкозы в среде для старта индукции с более высоких плотностей клеток, а также исследование альтернативных путей подачи подпитки в реактор, позволяющих предотвратить накопление глюкозы в среде и обеспечить увеличение логарифмической фазы роста клеток.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 62.13.00 Биотехнологические процессы и аппараты
- 62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

## ЛИТЕРАТУРА

1. Structural and immunological characterization of *E. coli* derived recombinant CRM<sub>197</sub> protein used as carrier in conjugate vaccines / R. Mishra, R. Yadav [et al.] // Bioscience Reports. 2018. Vol. 38(5). DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20180238>
2. Получение рекомбинантного белка CRM<sub>197</sub> в клетках *E. coli* / И. В. Духовлинов, Е. А. Федорова, Е. Г. Богомолова, О. А. Добровольская // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5. N 1. С. 37-44. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-37-44
3. 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.
4. Lee S. Y., Chang H. N. High cell density cultivation of *Escherichia coli* W using sucrose as a carbon source // Biotechnology Letters. 1993. Vol. 15. P. 971–974. <https://doi.org/10.1007/BF00131766>
5. Song J.-M., Wei D.-Z. Production and characterization of cellulases and xylanases of *Cellulosimicrobium cellulans* grown in pretreated and extracted bagasse and minimal nutrient medium M9 // Biomass and Bioenergy. 2010. Vol. 34(12). P. 1930–1934. doi:10.1016/j.biombioe.2010.08.010

6. ImageLab V. 4.1 : программное обеспечение для автоматического захвата изображений, оптимизации и анализа одномерных данных [для анализа данных] / разработчики Bio-Rad Laboratories, Inc. 2024. (Электронная дистрибуция). Загл. с титул. экрана. Электронная программа : электронная.

## SUMMARY

### SELECTION OF CONDITIONS FOR HIGH-DENSITY CULTIVATION OF *E. COLI* CELLS EXPRESSING RECOMBINANT CRM<sub>197</sub> PROTEIN

Veselova S.R.<sup>1</sup>, graduate 2<sup>st</sup> year student

Academic advise: **Rabdano S.O.**<sup>1,2</sup>, Ph.D (physics and mathematics)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg Research Institute of Vaccines and Serums  
52, Svobody St., Krasnoe Selo, St. Petersburg, 198320, Russian Federation

**E-mail:** veselova.sofya@spcpcu.ru

Optimization of *E. coli* cell culturing processes to obtain recombinant proteins is a fundamental task to ensure maximum protein yields. The most productive way to obtain recombinant proteins is high-density cultivation. In this work, the effect of cultivation parameters such as specific cell velocity and concentration of glucose supplied to the reactor as a feed, as well as cultivation time, were investigated. It was found that the specific yield of CRM<sub>197</sub> protein increases with decreasing specific growth rate and increasing glucose concentration in the feed, while increasing the cultivation time leads to gradual degradation of the protein.

**Key words:** *Escherichia coli*, high-density cultivation, recombinant protein.

## REFERENCES

1. Structural and immunological characterization of *E. coli* derived recombinant CRM197 protein used as carrier in conjugate vaccines / R. Mishra, R. Yadav [et al.] // Bioscience Reports. 2018. Vol. 38(5). DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20180238>
2. Production of recombinant protein CRM197 in *Escherichia coli* / I. V. Dukhovlinov, E. A. Fedorova, E. G. Bogomolova, O. A. Dobrovolskaya // Infection and Immunity. 2015. Vol. 5(1). P. 37-44. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-37-44 (In Russ)
3. 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.
4. Lee S. Y., Chang H. N. High cell density cultivation of *Escherichia coli* W using sucrose as a carbon source // Biotechnology Letters. 1993. Vol. 15. P. 971–974. <https://doi.org/10.1007/BF00131766>
5. Song J.-M., Wei D.-Z. Production and characterization of cellulases and xylanases of *Cellulosimicrobium cellulans* grown in pretreated and extracted bagasse and minimal nutrient medium M9 // Biomass and Bioenergy. 2010. Vol. 34(12). P. 1930–1934. doi:10.1016/j.biombioe.2010.08.010
6. ImageLab V. 4.1 : программное обеспечение для автоматического захвата изображений, оптимизации и анализа одномерных данных [для анализа данных] / разработчики Bio-Rad Laboratories, Inc. 2024 (Elektronnaya distribyuciya). Zagl. a titul. ekrana. Elektronnaya programma : elektronnaya.

УДК 615.28:615.015.8

### СКРИНИНГ И ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ВКЛЮЧАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Горбушин А.А.<sup>1</sup>, студ. 4 курса

Руководители: **Черных Т.Ф.**<sup>1</sup>, доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой микробиологии, профессор,  
**Агеев В.А.**<sup>2</sup>, кандидат биологических наук

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация

<sup>2</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9, Российская Федерация

**E-mail:** aleksej.gorbushin@spcpcu.ru

В настоящее время медицинская и фармацевтическая микробиологии призваны решать основные задачи этиологической диагностики инфекционного процесса и выбор рациональных средств этиотропной терапии. Ввиду роста резистентности бактерий к антибиотикам, необходим поиск новых субстанций, полученных путем органического синтеза, к которым бактерии еще не успели выработать механизмы защиты. В данной работе приведено исследование ряда экспериментальных субстанций, которые способны подавить рост микроорганизмов и препятствовать образованию биопленок. Исследование выявило 3 препарата, которые, в перспективе, можно использовать в качестве антисептических препаратов в том числе и в отношении против возбудителей инфекций.

**Ключевые слова:** биопленкообразование, дигидроксантаны, малеимиды, Тригексилон, госпитальные инфекции, инфекционные заболевания, антимикробные лекарственные средства.

На рубеже XX-XXI столетий происходит процесс смены основных возбудителей инфекционных заболеваний. Если в 60 гг. стафилококковые инфекции считали «чумой XX века», в середине 80 гг. чаще грамотрицательную аэробную микрофлору, то на современном этапе встречается ассоциированные смешанные формы аэробно-анаэробной микробной агрессии. Не только бактерии, грибы, простейшие и вирусы являются причиной инфекционных процессов, но высокую агрессивность проявляют новые патогены – прионы.

Нерациональное и широкое применение антисептиков и дезинфектантов на промышленных предприятиях по изготовлению медицинских иммунобиологических препаратов, пищевых производствах и в лечебных учреждениях способствует появлению резистентных форм микроорганизмов. В последние годы многих ученых привлекает изучение механизмов выживания микробов [3].

Учения микробиологов сводятся к мнению о том, что большинство микроорганизмов в естественных и искусственно созданных окружающих средах существует в виде структурированных, прикрепленных к поверхности сообществ – биопленок [3]. Биопленка – микробное сообщество, характеризующееся клетками, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ, и демонстрируют изменение фенотипа, выражающееся в изменении параметров роста и экспрессии специфичных генов. Доказано, что резистентность возбудителей в составе биопленки возрастает во много раз по сравнению с планктонными микроорганизмами [4].

Таким образом, на сегодняшний день образование биопленок госпитальными и промышленными изолятами бактерий является серьезной угрозой. Разрабатываются новые подходы для идентификации и изучения биопленок.

Актуальность данной работы в том, что в настоящее время применение антимикробных лекарственных препаратов для лечения инфекционных заболеваний часто приводит к развитию резистентности у микроорганизмов. Поэтому возрастает потребность в синтезе новых соединений, обладающих выраженным противомикробным действием. В текущей исследовательской работе производится исследование продуктов органического синтеза (пептидных и непептидных), которые могут стать перспективными противомикробными препаратами.

**Целью** исследования является оценка активности экспериментальных субстанций и применяемых антисептиков на типовых штаммах и на типовых внутрибольничных изолятах образующих биопленки.

**Задачи** исследования:

- Провести скрининг экспериментальных субстанций на антибактериальную активность по отношению к бактериям группы ESKAPE;
- Сравнить минимальную подавляющую концентрацию (далее МПК) коммерческих и разрабатываемых антисептиков на типовых штаммах;
- Оценить антибактериальное действие активных субстанций и препаратов на панели типированных внутрибольничных изолятов.

**Объектами исследований** были выбраны: производные 4,4а-дигидроксантонов (2 образца) [1], производные малеимида (4 образца) [2], пептидные препараты (2 образца и их совместный буферный раствор) и коммерческий антисептик от РосБио «Тригексилон» [5].

**Материалы и методы исследования.**

Тест-штаммы микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia Coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15422, внутрибольничные изоляты бактерий группы ESKAPE.

Расходные материалы: планшеты U-образные 96 луночные, планшеты плоскодонные 96 луночные, вials на 1,5 мл, пробирки типа Falcon на 15 и 50 мл, насадки для дозатора 200-1000 мкл, чашки Петри одноразовые, пробирки для приготовления микробной взвеси.

Питательные среды и реактивы: Бульон Мюллера-Хинтона, 0,9 % р-р NaCl, вода дистиллированная, этиловый спирт 96 %, 100 % DMSO.

Оборудование: термостат, вортекс, денситометр Densi-La-Meter, дозаторы одноканальные Eppendorf на 200-1000 мкл, дозатор многоканальный Eppendorf на 300 мкл.

Описание использованных методик:

1. Методика постановки анализа на МПК.

- 1.1. Рассчитать концентрацию субстанции, вносимую в 1 ряд лунок, рассчитать массу навески, соответствующей данной концентрации.
- 1.2. Рассчитать массу навески, необходимую для приготовления такой концентрации, увеличить ее в 40 раз.
- 1.3. Взвесить рассчитанную массу навески.
- 1.4. Развести ее в 1 мл DMSO.
- 1.5. Внести в каждую лунку 96 луночного U-образного планшета по 100 мкл бульона Мюллера-Хинтона.
- 1.6. Разбавить в 10 раз раствор субстанции.
- 1.7. Внести 100 мкл этого разведения в первый ряд планшета многоканальным дозатором.
- 1.8. Провести титрование, перенося по 100 мкл в каждый последующий ряд лунок (в зависимости от желаемого разведения), перемешивая их.
- 1.9. 100 мкл с последнего ряда лунок сливаются.

- 1.10. Приготовить микробную взвесь в 0,9 % р-ре NaCl по стандарту мутности 0,5 McF.
- 1.11. Внести 100 мкл полученной взвеси в 9,9 мл бульона Мюллера-Хинтона и перемешать.
- 1.12. Внести по 100 мкл разбавленной микробной взвеси в каждую лунку планшета многоканальным дозатором.
- 1.13. Поставить планшет в термостат на 1-2 дня.
- 1.14. Учесть результаты по визуальным признакам (наличие или отсутствие роста культуры в ряде лунок)
2. Оценка эффективности биоупленкообразования.
- 2.1. Приготовление взвеси изучаемого штамма в бульоне Мюллера-Хинтона с использованием Densi-La-Meter с оптической мутностью 1.0 McF.
- 2.2. Инокуляция взвеси в лунки планшета по 180 мкл многоканальным дозатором, где на 1 штамм приходится 8 повторностей (т.е. 1 ряд лунок).
- 2.3. Внести в ряд с микробной взвесью по 20 мкл исследуемой субстанции (заранее рассчитанного разведения) многоканальным дозатором.
- а. **К+** служит штамм с установленной способностью к биоупленкообразованию (*S. Aureus* ATCC 6538, *Ps. Aeruginosa* ATCC 9027 и др.), 8 повторностей по 200 мкл.
- б. **К-** служит бульон Мюллера-Хинтона, 8 повторностей по 200 мкл.
- 2.4. Инкубация взвеси в планшете при 37 °С в течение 1-2 суток (зависит от культуры) в стерильном пакете (или заклеенная пленкой), для предотвращения контаминации и засыхания среды.
- 2.5. После окончания инкубации, удаляют надосадочную жидкость с планктонной культурой вручную (дозатором или аспиратором со сменными наконечниками).
- 2.6. В лунки планшета вносят по 200 мкл отфильтрованного 0,1 % раствора генциан фиолетового многоканальным дозатором. Инкубируют биоупленки с красителем в течение 20 минут при комнатной температуре.
- 2.7. Удаляют из лунки краситель. Можно использовать разные методы промывки лунок: пипетирование (3-х кратная промывка дистиллированной водой при помощи многоканального дозатора), поток воды, статическое перемешивание. Однако в рамках одного эксперимента необходимо использовать только один метод промывки.
- 2.8. Планшеты переворачивают на фильтровальную бумагу и высушивают. В таком виде их можно хранить до двух недель и более.
- 2.9. Проводят экстракцию красителя. В лунки добавляют 95 % раствор этанола (или смесь этанолаиизопропанола (1:1)) в объеме 200 мкл. Выдерживают 20 минут при комнатной температуре. В качестве сольвента для оптимизации результатов теста могут быть использованы и другие вещества в зависимости от изучаемой культуры.
- 2.10. Растворитель отбирают, помещают в чистые плоскодонные планшеты и измеряют оптическую плотность при длине волны 580 нм.
- 2.11. Результаты интерпретируют согласно оптической плотности окрашенного растворителя.
- 2.12. Интерпретация результатов
- Для полуколичественного определения биоупленкообразующей способности штамма рассчитывают среднее значение оптической плотности 12 опытных лунок (ОПО<sub>ср</sub>).
- Для К- подсчитывают значение по формуле

$$\text{ОПК} = \text{ОПК}_{\text{ср}} + 3 \cdot \sigma \text{ (от ОПК)}, \text{ где:}$$

ОПК – оптическая плотность контроля;

ОПК<sub>ср</sub> – среднее значение оптической плотности контроля;

σ – стандартное отклонение.

Если  $\text{ОПК} \leq \text{ОПО}_{\text{ср}}$ , то способность штамма формировать биоупленку отсутствует.

Если  $\text{ОПК} < \text{ОПО}_{\text{ср}} < 2 \cdot \text{ОПК}_{\text{ср}}$ , то способность штамма формировать биоупленку низкая.

Если  $2 \cdot \text{ОПК} < \text{ОПО}_{\text{ср}} < 4 \cdot \text{ОПК}$ , то способность штамма формировать биоупленку умеренная.

Если  $4 \cdot \text{ОПК} < \text{ОПО}_{\text{ср}}$ , то способность штамма формировать биоупленку высокая.

**Результаты и обсуждения.** Маленимиды неэффективны в отношении *E. coli* ATCC. Ни один из четырех образцов не подавил рост *E. coli* ATCC в диапазоне концентраций от 3 до 192 мкг/мл. Образцы 1 и 2 не подавили рост *St. aureus* ATCC в диапазоне концентраций от 3 до 384 мкг/мл, однако образцы 3 и 4 при концентрации 192 мкг/мл подавляют рост *St. aureus* ATCC 29213 (образец №4 подавил рост МО в 50% лунках при концентрации 96 мкг/мл). Результаты представлены в таблице 1. По данным соединения проводятся исследования в отношении их способности разрушать биоупленки.

**Таблица 1 – Противомикробная активность производных маленимида в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий**

Производные маленимида	МПК, мкг/мл	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
1	-	-
2	-	-
3	192	-
4	192 (96 в 50 % лунок)	-

Экспериментальные производные 4,4а-дигидроксанта (образцы 1 и 2) неэффективны в отношении *St. aureus* АТСС и *E. coli* АТСС (в диапазоне концентраций от 3 до 192 мкг/мл).

Поскольку данные препараты обладают слабым цитотоксическим действием (или не обладают вовсе), то анализ на способность данных веществ разрушать биопленки не проводился ввиду нецелесообразности. Возможно, отсутствие у экспериментальных образцов антимикробной активности связано с длительным хранением этих субстанций в твердой форме или в несоответствующих условиях, поскольку вещества с похожей структурной формулой обладают антимикробной активностью [1,2]

Пептидные препараты (белок 1; белок 2; фосфатно-буферный раствор этих двух белков) совершенно не препятствуют биопленкообразованию (анализ проведен на 21 внутрибольничном изоляте таких бактерий, как: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus lactis*). Продолжать дальнейшее исследование данных белков нецелесообразно. По причине коммерческой тайны исследования, публикация данных по этим пептидам невозможна.

Анализ МПК коммерческого препарата «Тригексилон» от Росбио показал, что препарат эффективен в отношении *St. aureus* (в т.ч. клинических изолятов), *E. Coli* (в т.ч. клинических изолятов), не эффективен против *Ps. Aeruginosa* (в т.ч. клинических изолятов). Минимальная ингибирующая концентрация составила 4 мг/мл. Несмотря на эффективные показатели непосредственного уничтожения тест-клеток МО, анализ влияния данного препарата на биопленкообразование МО показал отрицательные результаты. Тригексилон либо не влияет на биопленкообразование (в случае *Ps. aeruginosa*), либо влияет, но достаточно слабо (в случае *St. aureus*).

**Таблица 2 – Влияние «Тригексилон» на биопленкообразование грамположительных и грамотрицательных бактерий**

№ лунки	Оптическая плотность						
	<i>S. aureus</i> +4 мг/мл Тригексилон на 1 лунку	<i>S. aureus</i> +8 мг/мл Тригексилон на 1 лунку	<i>S. aureus</i> (контроль культуры)	<i>Ps. aeruginosa</i> +4 мг/мл Тригексилон на 1 лунку	<i>Ps. aeruginosa</i> +8 мг/мл Тригексилон на 1 лунку	<i>Ps. aeruginosa</i> (контроль культуры)	Контроль
1	0,8043	0,2957	1,3405	1,1742	0,7345	2,6302	0,1149
2	0,5699	0,1862	1,0079	0,7681	0,5351	1,8314	0,1068
3	0,5876	0,1889	0,924	0,7259	0,5873	2,2252	0,1039
4	0,3616	0,1158	0,9338	1,0793	0,7337	1,9796	0,1019
5	0,4772	0,1194	0,8885	0,7644	0,5655	1,8825	0,1049
6	0,5237	0,1568	1,3194	1,1982	0,6052	2,4806	0,1145
ОПО <sub>ср</sub>	0,6539	0,2236	0,6189	0,8894	1,0908	2,2289	0,1085
σ							0,00570
ОПК							0,12563
Результат	4*ОПК < ОПО <sub>ср</sub>	ОПК < ОПО <sub>ср</sub> < 2* ОПК <sub>ср</sub>	4*ОПК < ОПО <sub>ср</sub>	4*ОПК < ОПО <sub>ср</sub>	4*ОПК < ОПО <sub>ср</sub>	4*ОПК < ОПО <sub>ср</sub>	-
Вывод:	способность штамма формировать биопленку высокая	способность штамма формировать биопленку низкая.	способность штамма формировать биопленку высокая	Способность штамма формировать биопленку высокая	способность штамма формировать биопленку высокая	способность штамма формировать биопленку высокая	-

По данному препарату планируется проводить дальнейшее исследование, так как он показал себя достаточно перспективным образцом.

**Заключение.** Таким образом, проведенная оценка активности опытных образцов показала, что из всех соединений в данной работе наиболее перспективными оказались 3 препарата. МПК «Тригексилон» от РосБио по отношению исследуемым Г+ и Г- МО находится в пределах 4 мг/мл. Также противомикробную активность проявили опытные образцы №3 и №4 из группы производных маленида, подавившие рост *St. aureus* при концентрации 192 мкг/мл. В отдельности стоит выделить опытный образец №4, подавивший рост 50 % лунок ряда (4 лунки) той же культуры при 96 мкг/мл. Возможно дальнейшее исследование данных препаратов в отношении клинических изолятов бактерий. Однако отсутствие растворимости в воде и желтоватый окрас растворов рассмотренных производных маленида затрудняет их применение в качестве антисептиков.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.01.99 Прочие общие вопросы биотехнологии

61.45.31 Органические синтетические лекарственные вещества

## ЛИТЕРАТУРА

1. Фролова В. В., Гурина С. В., Чернов Н. М., Яковлев И. П. 4,4а-дигидроксантоны как перспективные соединения для создания новых антимикробных препаратов // Антибиотики и Химиотерапия. 2019. Т. 64. N 11-12. С. 3-7.
2. Лавренов С. Н., Симонов А. Ю., Панов А. А., Лакатош С. А., Исакова Е. Б., Цвигун Е. А., Бычкова О. П., Татарский В. В., Иванова Е. С., Мирчинк Е. П., Королев А. М., Тренин А. С. Новые антимикробные вещества – гибридные производные малеимидов и трииндолилметанов: синтез и биологическая активность // Антибиотики и Химиотерапия. 2018. Т. 63. N 7-8. С. 4-10.
3. Ефименко Т. А., Терехова Л. П., Ефременкова О. В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64. N 5-6. С. 64-68.
4. Strategies for combating bacterial biofilm infections / H. Wu [et al.] // Int J Oral Sci. 2015. Vol. 7(1). P. 1-7.
5. Инструкция // Тригексилон. URL: <https://trigexilon.ru/> (Дата обращения 10.02.2024)

## SUMMARY

### SCREENING AND ASSESSMENT OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF ANTISEPTIC DRUGS, INCLUDING EXPERIMENTAL SAMPLES

Gorbushin A.A.<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student

Supervisors: Chernykh T.F.<sup>1</sup>, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head of the Department of Microbiology, Professor, Ageevets V.A.<sup>2</sup>, Candidate of Biological Sciences

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, st. Professora Popova, 14, lit. A, Russian Federation

<sup>2</sup>Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency

197022, St. Petersburg, st. Professora Popova, 9, Russian Federation

E-mail: [aleksej.gorbushin@spcpcu.ru](mailto:aleksej.gorbushin@spcpcu.ru)

Currently, medical and pharmaceutical microbiology are called upon to solve the main problems of etiological diagnosis of the infectious process and the selection of rational means of etiotropic therapy. Due to the increase in bacterial resistance to antibiotics, it is necessary to search for new substances obtained through organic synthesis, for which bacteria have not yet developed defense mechanisms. This paper presents a study of a number of experimental substances that can suppress the growth of microorganisms and prevent the formation of biofilms. The study identified 3 drugs that, in the future, can be used as antiseptic drugs, including against infectious agents.

**Key words:** *biofilm formation, dihydroxanthones, maleimides, Tribexylone, hospital infections, infectious diseases, antimicrobial drugs.*

## REFERENCE

1. Frolova V. V., Gurina S. V., Chernov N. M., Yakovlev I. P. 4,4a-dihydroxanthones as promising compounds for the creation of new antimicrobials // Antibiotics and Chemotherapy. 2019. Vol. 64(11-12). P. 3-7. (In Russ)
2. Lavrenov S. N., Simonov A. Yu., Panov A. A., Lakatosh S. A., Isakova E. B., Tsvigun E. A., Bychkova O. P., Tatarsky V. V., Ivanova E. S., Mirchink E. P., Korolev A. M., Trenin A. S. New antimicrobial substances – hybrid derivatives of maleimides and triindolylmethanes: synthesis and biological activity // Antibiotics and Chemotherapy. 2018. Vol. 63(7-8). P. 4-10. (In Russ)
3. Efimenko T. A., Terekhova L. P., Efremenkova O. V. Current state of the problem of antibiotic resistance in pathogenic diseases // Antibiotics and chemotherapy. 2019. Vol. 64(5-6). P. 64-68. (In Russ)
4. Strategies for combating bacterial biofilm infections / H. Wu [et al.] // Int J Oral Sci. 2015. Vol. 7(1). P. 1-7.
5. Instructions // Trihexylone. Available at: <https://trigexilon.ru/> (Accessed: 10.02.2024). (In Russ)

УДК 581.6

### ОСОБЕННОСТИ МИКРОКЛОНАЛЬНОГО РАЗМНОЖЕНИЯ РАСТЕНИЙ

Горностаева С.В., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0005-9302-2261),

Калинина А.А., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0006-2673-3431)

Руководители: Кириллова Н.В., докт. биол. наук, проф. (ORCID: 0000-0003-3379-0646),

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: [sofya.gornostaeva@spcpcu.ru](mailto:sofya.gornostaeva@spcpcu.ru)

Работа посвящена анализу современной научной литературы по теме микроклонального размножения культур растений. Представлен исторический экскурс становления и развития метода микроклонального размножения растений. Охарактеризованы методические подходы данного метода, его преимущества, недостатки и перспективы для внедрения его в практику.

**Ключевые слова:** *микроразмножение, микроклональное размножение, in vitro, вегетативное размножение.*

За последние десятилетия метод микроклонального размножения, заключающийся в получении культуры клеток и тканей растений в условиях *in vitro*, стал активно применяться в лабораториях для решения проблемы вегетативного размножения отдельных видов растений [1]. Сфера использования данного метода весьма разнообразна и продолжает неуклонно расширяться. В первую очередь это касается клонального микроразмножения взрослых особей древесных пород, особенно хвойных деревьев, а также применения технологии культивирования *in vitro* с целью сохранения редких и исчезающих видов лекарственных растений. Можно констатировать, что в настоящее время в этом перспективном научном направлении наблюдается положительная динамика.

**Целью** данного обзора является анализ новых литературных данных об особенностях метода микроклонального размножения, активно используемого в сельском хозяйстве, промышленности и в научной деятельности.

В конце 1950-х годов французский ученый Жорж Морель достиг первых результатов в области микроразмножения растений, получив первые растения-регенеранты орхидей. Ключевым моментом стала разработанная Морелем методика культивирования апикальных меристем в искусственных условиях. В качестве первоначального растительного материала (экспланта) обычно использовались верхушечные меристемы травянистых растений. Так было обнаружено, что процесс микроклонального размножения носит неограниченный характер и дает возможность получать в больших количествах генетически идентичный, свободный от вирусов посадочный материал высокого качества.

В России работы по клональному микроразмножению были начаты в 60-х годах в лаборатории культуры тканей и морфогенеза Института физиологии растений им. К.А. Тимирязева РАН. Под руководством академика Бутенко Р.Г. начали изучать условия микроразмножения картофеля, сахарной свеклы, гвоздики, герберы, фрезии и некоторых других растений и были предложены новые технологии [2; 3]. Таким образом, первые успехи в клональном микроразмножении связаны с культивированием апикальных меристем травянистых растений на соответствующих питательных средах, обеспечивающих в конечном итоге получение растений-регенерантов [4; 5].

В настоящее время принцип метода микроклонирования заключается в вегетативном размножении растений из клеток материнского организма *in vitro*.

Этапы микроклонального размножения:

1. Выбор материнского растения, изолирование эксплантов и получение стабильно растущей стерильной культуры;
2. Получение максимального количества клонов материнского растения;
3. Укоренение выращенных побегов с их последующей адаптацией к почвенным условиям;
4. Выращивание растений в условиях теплицы и подготовка их к реализации или посадке в грунт.

Для каждого этапа культивирования необходим свой определенный состав питательной среды.

Для выращивания эксплантов используют питательные среды, которые могут иметь твердую, жидкую или двухслойную структуру, где нижний слой агаризованный, а верхний – жидкий. Жидкие среды обеспечивают лучшую подвижность питательных веществ, что является их преимуществом, однако на таких средах сложно закрепить эксплантат. Поэтому микропобеги на жидких средах фиксируют с помощью фильтровальных мостиков или используют двухслойные среды. Некоторые ученые считают, что укоренение микропобегов в жидкой питательной среде с применением фильтровальных мостиков стимулирует процессы ризогенеза (развитие корневых клеток): отмечается более раннее и интенсивное корнеобразование, укореняемость повышается на 16,0-16,7 %, количество корней увеличивается в 2,7-3,3 раза, а их длина – в 1,7 раза [5; 6].

Для первого этапа является обязательным получение стабильно растущей стерильной культуры. Если становится сложно создать стерильную культуру экспланта, рекомендуется добавить в питательную среду антибиотики (например, тетрациклин, бензилпенициллин и другие) в примерной концентрации 100-200 мг/л [7].

Эксплантами культуры для посадки могут быть как семена, так и проростки. Для получения проростков семена оставляют на некоторое время в чашке Петри с добавлением небольшого количества воды и фитогормонов. Семена же подливают, если они имеют прочную семенную кожуру.

На начальном этапе обычно используют среду Мурасиге и Скуга, содержащую минеральные соли, а также различные биологически активные соединения и стимуляторы роста (ауксины, цитокинины) в разных комбинациях в зависимости от объекта. В случаях, когда наблюдается ингибирование роста первичного эксплантата из-за выделения им токсичных веществ (фенолы, терпены и др.) в питательную среду, необходимо добавить некоторое количество антиоксидантов. Их используют двумя способами: либо омыванием эксплантата слабым раствором в течение 4-24 часов, либо непосредственным добавлением в среду. В качестве антиоксидантов применяют: аскорбиновую кислоту (1 мг/л), глутатион (4-5 мг/л), дитиотреитол (1-3 мг/л), диэтилдитиокарбонат (2-5 мг/л), поливинилпирролидон (5000-10000 мг/л). В некоторых случаях целесообразно добавить в среду адсорбент – активированный древесный уголь (0,5-1 %). Продолжительность первого этапа может варьироваться от 1 до 2 месяцев, в результате наблюдается рост меристематических тканей и формирование первичных побегов.

2 этап представляет собой непосредственно микроразмножение. На этом этапе необходимо добиться получения максимального количества стабильных и здоровых мериклонов, учитывая при этом, что с увеличением субкультивирований увеличивается число растений-регенерантов с измененной морфологией и возможно наблюдать образование растений-мутантов.

Как и на первом этапе, используют питательную среду по рецепту Мурасиге и Скуга, содержащую различные биологически активные вещества, а также регуляторы роста. Основную роль при подборе оптимальных условий культивирования эксплантов играют соотношение и концентрация внесенных в питательную среду цитокининов и ауксинов. Из цитокининов наиболее часто используют БАП в концентрациях от 1 до 10 мг/л, а из ауксинов – ИУК и НУК в концентрациях до 0,5 мг/л.

При длительном культивировании растительных тканей на питательных средах с повышенной концентрацией цитокининов (5-10 мг/л) происходит постепенное накопление их в тканях сверх необходимого физиологического уровня, что приводит к проявлению токсического эффекта и формированию растений с измененной морфологией. Вместе с тем, могут наблюдаться такие нежелательные для клонального микроразмножения явления, как подавление пролиферации пазушных меристем, образование оводненных побегов и снижение способности растений к укоренению. Согласно данным Н.В. Катаевой и Р.Г. Бутенко, негативное действие цитокининов можно преодолеть путем использования питательных сред с минимальной концентрацией цитокининов, обеспечивающей стабильный коэффициент микроразмножения, или чередованием циклов культивирования на средах с низким и высоким уровнем фитогормонов [4].

3 и 4 этапы заключаются в укоренении микропобегов с их последующей адаптацией к почвенным условиям и высадкой в поле. Данные стадии являются наиболее трудоемкими, от них и зависит успех клонального микроразмножения. На третьем этапе, как правило, меняют основной состав среды: уменьшают в два, а иногда и в четыре раза концентрацию минеральных солей по рецепту Мурасиге и Скуга или заменяют ее средой Уайта, уменьшают количество сахара до 0,5-1 % и полностью исключают цитокинины, оставляя один лишь ауксин. В качестве стимулятора корнеобразования используют  $\beta$ -индолил-3-масляную кислоту (ИМК), ИУК или НУК.

Укоренение микропобегов проводят двумя способами:

1. Выдерживание микропобегов в течение нескольких часов (2-24 ч) в стерильном концентрированном растворе ауксина (20-50 мг/л) и последующее их культивирование на агаризованной среде без гормонов или непосредственно в подходящем почвенном субстрате (импульсная обработка);

2. Непосредственное культивирование микропобегов в течение 3-4 недель на питательной среде, содержащей ауксин в низких концентрациях (1-5 мг/л в зависимости от исследуемого объекта). В последнее время предложен способ укоренения пробирочных растений в условиях гидропоники. Этот метод позволяет значительно упростить этап укоренения и одновременно получать растения, адаптированные к естественным условиям. Затенение нижней части культуральных сосудов плотной черной материей или добавление активированного угля в питательную среду способствует укоренению микрорастений.

Пересадка растений-регенерантов в субстрат является ключевым этапом, завершающим процесс клонального микроразмножения. Наиболее благоприятное время для пересадки растений, выращенных в пробирках, – весна или начало лета.

Двух- или трехлистные растения с развитой корневой системой аккуратно извлекают из колб или пробирок с помощью пинцета с длинными концами или специального крючка. Корни промывают от остатков питательной среды и пересаживают в стерильный почвенный субстрат, который предварительно стерилизовали при температуре 85-90 °С в течение 1-2 часов. Для большинства растений используют такие субстраты как: торф, песок (3:1); торф, дерновая почва, перлит (1:1:1); торф, песок, перлит (1:1:1).

Заранее подготовленный почвенный субстрат помещают в пикировочные ящики или торфяные горшки для выращивания растений-регенерантов. Затем горшки с растениями переносят в теплицы с регулируемой температурой (20-22 °С), освещенностью и влажностью воздуха 65-90 %. Для оптимального роста растений создают искусственный туман. Если невозможно обеспечить такие условия, горшки с растениями можно накрывать стеклянными банками или полиэтиленовыми пакетами, постепенно открывая их до полной адаптации растений.

Через 20-30 дней после посадки и укоренения растений в субстрате, их подкармливают в зависимости от вида растений растворами минеральных солей, такими как растворы Кнудсона, Мурасиге и Скуга, Чеснокова, Кнопса или комплексные минеральные удобрения. По мере роста растения пересаживают в более крупные емкости со свежим субстратом. Дальнейшее выращивание акклиматизированных растений осуществляют согласно принятой агротехнике для каждого отдельного вида.

Преимущества растений, полученных клональным микроразмножением:

1. Растение, полученное из меристемы, является свободным от вирусов, даже если меристема была взята от инфицированного растения, поскольку меристематическая верхушка растёт быстрее, чем вирус распространяется по растению.

2. Безвирусные саженцы в меньшей степени поражаются грибковыми, бактериальными и другими заболеваниями [8].

3. Урожайность меристемных саженцев выше.

4. Саженцы, полученные методом микроразмножения, генетически однородны, таким образом, появляется возможность быстро получить большое количество одинаковых растений от одного материнского растения.

5. Меристемное размножение позволяет получить потомство от растений, трудноразмножаемых традиционными методами.

К недостаткам метода относится возможная соматоклональная изменчивость. Частота ее проявления может зависеть от генотипа, концентрации регуляторов роста в среде, продолжительности культивирования. Вместе с тем вероятность ее возникновения при клональном микроразмножении достаточно низка и часто носит эпигенетический, т.е. ненаследуемый характер. Изменчивость может оказывать положительный эффект на рост и развитие благодаря ювенилизации растений, способствовать выделению чистых генотипов из химерных сортов. Полиплоидизация исходных генотипов, возникающая в ходе генетической трансформации, приводит к получению ценного материала для дальнейшей селекции. Такого рода изменения у трансгенных растений имеют генетическую природу и передаются следующим поколениям.

Положительные стороны микроразмножения растений с использованием биотехнологических приемов в отличие от принятых ранее способов очевидны, в частности в более выгодной окупаемости, и конечно, нуждаются в последующем улучшении и расширении.

Применение метода культуры изолированных тканей способствует увеличению размножения новых сортов, ценных клонов и перспективных форм растений, помогает выращивать посадочный материал, свободный от вирусных инфекций, ускоряет размножение высокоурожайных сортов плодовых культур [8; 9]. В последнее время список видов и сортов, размножаемых методом *in vitro*, значительно расширился как за рубежом, так и в России. Исследователей и практиков привлекают широкое возможности клонального микроразмножения по сравнению с традиционными методами: значительное увеличение объёма посадочного материала (в сотни тысяч раз) и улучшение его качества, а также возможность размножать растения круглогодично, независимо от сезона.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 34.00.00 Биология
- 34.31.27 Рост и развитие растений
- 34.31.33 Культура тканей и органов растений

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жиленкова Е. С., Горлова А. К. Микроклональное размножение как один из методов вегетативного размножения древесных и кустарниковых пород // Студенческий научный форум – 2019: XI Международная студенческая научная конференция. URL: <https://scienceforum.ru/2019/article/2018011865> (Дата обращения: 15.02.2024).
2. Карпукхин М. Ю. Технология возделывания картофеля на Среднем Урале. Екатеринбург: Уральский ГАУ, 2016. 15 с.
3. Шахмина Е. О., Карпукхин М. Ю. Особенности клонального микроразмножения картофеля // Молодежь и наука. 2020. N 7. С. 11.
4. Катаева Н. В. Клональное микроразмножение трудноразмножаемых сортов яблони // Сельскохозяйственная биология. 1986. N 4. С. 18-22.
5. Лебедев В. Г., Шестибратов К. А. Эффективный способ получения посадочного материала ясеня обыкновенного *in vitro* // Вестник Московского государственного университета леса – Лесной вестник. 2010. N 3. С. 112-118.
6. Ivashchuk O.A., Fedorov V.I., Shcherbinina N.V., Maslova E.V., Shamraeva E.O., Zhuravlev M.D. Microclonal propagation of plant process modeling and optimization of its parameters based on neural // Drug Invention Today. 2018. Vol. 10 (S3). P. 3170-3175.
7. Chu C. J. Effects of micropropagation techniques on growth and development of miniature roses // Hort. Sci., 1990. Vol. 25(9). P. 1138a-1138.
8. Бунцевич А. А., Захарова М. В., Костюк М. А., Данилюк Ю. П. Вирусные и вирусоподобные болезни плодовых культур и оздоровление растений способом клонального микроразмножения *in vitro* // Проблемы интенсивного садоводства: научные труды: материалы Расширенного заседания Ученого совета, посвященного 100-летию со дня рождения доктора сельскохозяйственных наук Трусевица Гавриила Владимировича. Краснодар: Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский институт садоводства и виноградарства Россельхозакадемии, 2010. С. 191-193.
9. Кузьмина Н. Микроклональное размножение и оздоровление растений // Биотехнология, 2010.

## SUMMARY

### FEATURES OF MICROCLONAL PLANT REPRODUCTION

**Gornostaeva S.V.**, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0005-9302-2261),

**Kalinina A.A.**, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0006-2673-3431)

Supervisors: **Kirillova N.V.**, Dr. bio. Sciences, Prof. (ORCID: 0000-0003-3379-0646),

**Spasenkova O.M.**, Ph.D. med. Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-2924-7651)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** sofya.gornostaeva@spccpu.ru

The article is devoted to the analysis of modern scientific literature on the topic of microclonal propagation of plant crops. A historical excursion into the formation and development of the method of microclonal propagation of plants is presented. The methodological approaches of this method, its advantages, disadvantages and prospects for its implementation in practice are characterized.

**Key words:** *micropropagation, microclonal propagation, in vitro, vegetative propagation.*

## REFERENCES

1. Zhilenkova E. S., Gorlova A. K. Microclonal reproduction as one of the methods of vegetative reproduction of tree and shrub species // Student Scientific Forum – 2019: XI International Student Scientific Conference. URL: <https://scienceforum.ru/2019/article/2018011865> (Date of application: 02/15/2024).
2. Karpukhin M. Yu. Technology of potato cultivation in the Middle Urals. Yekaterinburg: Ural State University, 2016. 15 p.
3. Shakhmina E. O., Karpukhin M. Yu. Features of clonal potato micropropagation // Youth and Science. 2020. N 7. С. 11.
4. Kataeva N. V. Clonal micropropagation of hard-to-propagate apple varieties // Agricultural biology. 1986. N 4. pp. 18-22.

5. Lebedev V. G., Shestibratov K. A. An effective way to obtain planting material of common ash in vitro // Bulletin of the Moscow State University of Forestry – Lesnoy Vestnik. 2010. N 3. pp. 112-118.
6. Ivashchuk O.A., Fedorov V.I., Shcherbinina N.V., Maslova E.V., Shamraeva E.O., Zhuravlev M.D. Microclonal propagation of plant process modeling and optimization of its parameters based on neural // Drug Invention Today. 2018. Vol. 10 (S3). P. 3170-3175.
7. Chu C. J. Effects of micropropagation techniques on growth and development of miniature roses // Hort. Sci., 1990. Vol. 25(9). P. 1138a-1138.
8. Buntsevich L. L., Zakharova M. V., Kostyuk M. A., Danilyuk Yu. P. Viral and virus-like diseases of fruit crops and plant health improvement by clonal micropropagation in vitro // Problems of intensive horticulture: scientific papers: materials of the Expanded meeting of the Scientific Council dedicated to the 100th anniversary of the birth of Doctor of Agricultural Sciences Trusevich Gavriil Vladimirovich. Krasnodar: North Caucasian Zonal Scientific Research Institute of Horticulture and Viticulture of the Russian Agricultural Academy, 2010. pp. 191-193.
9. Kuzmina N. Microclonal reproduction and plant health improvement // Biotechnology. 2010.

УДК 61:615.076.7

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА СРЕДЫ ПРЕДПРИЯТИЙ ПО ПРОИЗВОДСТВУ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Грицюк Е.А., маг. 2 года обучения (ORCID: 0000-0002-5533-6885)

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:** evgeniya.gricyuk@spcru.ru

Иммунобиологические лекарственные препараты (ИБП) – лекарственные препараты биологического происхождения, предназначенные для иммунологической диагностики, профилактики и лечения заболеваний. [1] Чаще всего, ИБП выпускается в виде инфузионных лекарственных форм, что подразумевает предъявление серьезных требований к производству таких лекарственных средств, четкое соблюдение всех требований Надалежащей производственной практики (GMP). Основным инструментом контроля контаминации иммунобиологических препаратов является микробиологический мониторинг. Такой контроль позволяет определить стадии производства, на которых более вероятна контаминация, отслеживать, насколько качественно персонал соблюдает правила гигиены на производстве, оценить качество санитарной обработки производственных помещений различными дезинфицирующими средствами, а также выявить отклонения в производственных процессах.

**Ключевые слова:** *иммунобиологические препараты, производство инфузионных лекарственных форм, контроль качества, микробиологический мониторинг, дезинфицирующие средства.*

Программа оценки микробиологического состояния производственной среды должна гарантировать стабильность асептических условий производства стерильных иммунобиологических лекарственных средств, выявление начальных отклонений и выработку корректирующих действий до возникновения ситуаций, приводящих к появлению нестерильной продукции.

Данная программа обязана совершенствоваться по мере внедрения новых технологий производства, чтобы установить их соответствие требованиям GMP, а также новых дезинфицирующих средств, чью эффективность необходимо подтвердить перед внедрением на производство стерильных лекарственных препаратов.

**Целью** данного исследования является совершенствование мероприятий мониторинга среды предприятий по производству иммунобиологических препаратов с учетом применения новых средств дезинфекции.

**Материалы и методы.** В качестве источников информации использовали Федеральный закон N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010, Правила надлежащей производственной практики, утвержденные Приказом Минпромторга России N 916 от 14.06.2013, Интернет-ресурсы и библиотечные базы данных (e-Library, Web of Science).

**Результаты и обсуждение.** В процессе работы была рассмотрена производственная база предприятий, выпускающих ИБП, на примере предприятий НПО «Вирион», СПбНИИВС и Р-Фарм. Чаще всего, структура организации включает в себя несколько департаментов, но наиболее значимыми в данном исследовании являются производственный департамент и департамент качества [2,3,4].

Технологическая цепочка включает подготовку сред, для данного процесса необходимо реакторное оборудование различных объемов. На стадии культивирования используются биореакторы различных конфигураций. Выделение необходимого материала происходит на установках фильтрации, ультрацентрифугах и сепараторах. На стадии формуляции готового продукта используются реакторы для хранения и передачи, а также лиофильные сушилки [5]. На каждом из вышеперечисленных этапов должен осуществляться микробиологический мониторинг чистоты препарата и оборудования, также контроль технологической одежды и рук персонала с целью недопущения контаминации сырья или готового

продукта. Это особенно важно для инфузионных лекарственных форм, ведь их микробиологическая контаминация является дефектом 1 класса или наиболее значимым дефектом (согласно классификации несоответствий требованиям GMP), которые могут привести к тяжелым последствиям для здоровья пациента или к летальному исходу.

Производители обязаны выпускать лекарственные средства, соответствующие целям их использования, требованиям регистрационной документации и результатам клинических исследований, а также исключить любой потенциальный риск, связанный с недостаточной безопасностью, качеством или эффективностью. Ответственность за соблюдение вышеперечисленных норм лежит на руководстве предприятия, и их выполнение требует бесперебойного сотрудничества со стороны персонала всех уровней, а также со стороны поставщиков и оптовых торговых организаций, занимающихся лекарственными средствами. Для достижения этих целей необходимо установить и обеспечить правильное функционирование фармацевтической системы качества, которая включает в себя выполнение требований правил GMP и управление рисками в контексте обеспечения качества. Производитель обязан документально оформить фармацевтическую систему качества и регулярно контролировать ее эффективность. Для эффективного функционирования всех компонентов фармацевтической системы качества необходимо обеспечить наличие квалифицированного персонала, надлежащих помещений, оборудования и технических средств [6].

В первую очередь, при производстве иммунобиологических препаратов предъявляют требования к производственным помещениям. Во избежание риска перекрестной контаминации готовой продукции, необходимо предусмотреть обособленные помещения, специально предназначенные для производства определенных видов продукции [7]. В производственных помещениях и помещениях лаборатории контроля качества должно отдаваться предпочтение отдельным шлюзам для входа и выхода, должен соблюдаться принцип «каскадности» шлюзов для персонала – D/C/B/A, только материалы и оборудование, участвовавшие в первоначальной квалификации помещений класса чистоты B и A, должны использоваться в этих помещениях. Существует требование к применению системы блокировки второй двери в шлюзах, ведущих в помещения класса чистоты B и A, и системы звукового и визуального оповещения в шлюзах, ведущих в помещения класса чистоты D и C [8].

Главным источником контаминации препаратов, согласно GMP, является персонал. Важно отметить, что речь в данном случае идет не только о производственном персонале, но также и о персонале лабораторий контроля качества, ведь при постановке анализа, специалист работает непосредственно с пробой лекарственного, вспомогательного или промежуточного вещества. Контаминация в момент анализа может привести к неверным результатам, и как следствие, к отзыву целой партии препарата. Также необходимо расследовать это отклонение. Для того чтобы избежать подобных ситуаций, а также контаминации на производстве, необходимо проводить мониторинг производственной среды и мониторинг помещений лаборатории контроля качества, следить за соблюдением регламента по гигиене персоналом и соблюдением графика уборки производственных помещений. [6] Правила надлежащей производственной практики предъявляют общие требования к персоналу: достаточное количество квалифицированных и опытных сотрудников, четкая организационная структура; производитель обязан разработать и внедрить комплекс мероприятий по производственной гигиене, учитывая все особенности производства ИБП. [9]

Также одними из основных факторов контаминации ИБП являются воздух рабочей зоны, рабочие поверхности производственного помещения и оборудование. В результате взаимодействия объектов окружающей среды с производственными объектами, может произойти микробная контаминация продукта и накопление микроорганизмов.

Для того чтобы определить, соблюдаются ли требования к чистоте производственных помещений, воздуха рабочей зоны, технологической одежды и рук персонала, проводится микробиологический мониторинг. Используется 2 вида питательных сред: среда № 1 (TSA) и среда № 2 (SDA). Среда №1 позволяет определить наличие аэробных бактерий, а среда №2 обеспечивает рост дрожжевых и плесневых грибов. Отбор проб осуществляется квалифицированным персоналом с соблюдением всех требований стандартной операционной процедуры, разработанной на каждом конкретном предприятии в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики. Отбор проб воздуха производится двумя методами – седиментацией и/или аспирацией. Для седиментационного метода используют по одной чашке Петри с каждой питательной средой на одну контрольную точку. Контрольные точки предварительно определены с помощью анализа рисков. Время отбора пробы составляет 4 часа. При отборе пробы методом аспирации необходимо использовать аспиратор, в который устанавливается чашка со средой, в данном случае время отбора пробы составляет от 6 до 10 минут в зависимости от класса помещения.

Отбор проб с рабочих поверхностей, оборудования и технологической одежды осуществляется двумя методами: метод смыва с использованием swabов (или тампон-зондов) или метод отпечатка с помощью контактных чашек (чашек Родака). Использование контактных чашек является предпочтительным, так как отсутствует стадия пересева и результат более информативен, чем при использовании swabов. При отборе пробы методом смыва необходимо обработать участок площадью 100 см<sup>2</sup>. После отбора проб и пересева микроорганизмов со swabов на чашки следует этап термостатирования, который длится 5 суток. Температурный режим выбирается в зависимости от питательной среды. После термостатирования необходимо интерпретировать результат. Количество колоний определяется с помощью специального прибора – счетчика колоний микроорганизмов. Далее проводится окраска по Граму и микроскопирование с целью определить морфологические характеристики обнаруженных колоний и оценить, является ли их присутствие в пробе приемлемым. Требования к допустимому числу колоний и видам микроорганизмов предъявляются в зависимости от класса помещения, так, например, для класса A предъявляются наиболее жесткие требования, для класса D – наименее жесткие [10].

Для того, чтобы поддерживать чистоту производственной среды, необходимо регулярно производить обработку всех поверхностей помещения с помощью дезинфицирующих средств. Дезинфектанты, антисептики, консерванты – это

химические вещества, способные убивать микробные клетки или угнетать их рост, т. е. оказывать бактерицидное или бактериостатическое действие на микроорганизмы [11].

Сегодня на производствах ИБП существует множество задач, которые должны выполняться при помощи дезинфицирующих средств. В зависимости от того, какова конечная цель процесса, применяются разные виды дезинфектантов. Для того чтобы определить их эффективность, проводится мониторинг чувствительности различных микроорганизмов.

Чаще всего при производстве ИБП используются дезинфицирующие средства на основе четвертичных аммониевых соединений (ЧАС). Они обладают относительно низкой токсичностью и отсутствием выраженного коррозионного воздействия. Однако такие дезинфектанты не способны разрушать патогенные биопленки, они также неэффективны против высокоустойчивых бактерий, таких как туберкулез, в отличие от спиртов [12].

Еще одна группа средств – это хлорсодержащие вещества. Хлорсодержащие биоциды вызывают раздражения и тяжелые отравления, происходит это из-за того, что радикалы хлора или ионы хлора в промежуточных степенях окисления взаимодействуют с другими органическими веществами, образуя произвольные опасные продукты взаимодействия. Самый распространенный хлорсодержащий биоцид – гипохлорит натрия, который вызывает коррозионные изменения обрабатываемых материалов. Но несмотря на все эти существенные минусы, хлорсодержащие дезинфицирующие средства выбирают из-за их доступности и эффективности [13].

По сравнению с хлорсодержащими биоцидами, существуют менее токсичные – спирты. В частности, этанол относят к 4 классу токсичности, а хлор – ко второму по ГОСТ.12.1.007-76. Спирты действуют на некоторые виды грибов и вирусы, покрытые оболочкой (Респираторно-синцитиальные вирусы, вирус гепатита В и ВИЧ). Спирты не обладают спороцидным действием, и потому неэффективны в отношении спорообразующих микроорганизмов, которые могут быть в неподготовленной воде или на поверхности многоразовой тары, поэтому по рецептурам ВОЗ в состав антисептика добавляется перекись водорода как сильный окислитель.

Кислородактивные дезинфектанты сейчас являются одним из наиболее перспективных направлений разработки. Они обладают широким спектром антимикробной активности, в том числе спороцидной. Но следует помнить, что перекись водорода относится ко 2 классу опасности, и при работе с ней должны применяться средства индивидуальной защиты в соответствии с действующими нормами. Выдыхание паров перекиси водорода влечет за собой резкое раздражение слизистых оболочек дыхательных путей. [14]

Таким образом, необходимо выбирать биоциды в зависимости от объектов и целей обработки, а также комбинировать их в случае необходимости. В реестре дезсредств описано множество комбинированных биоцидов. Комбинированных дезинфицирующих средств существует очень много, но чаще всего спирт используется в комбинации с ЧАС [15].

**Заключение.** В результате работы по изучению литературных данных:

1. Определены наиболее значимые факторы микробиологической контаминации при производстве иммунобиологических лекарственных препаратов.
2. Выявлены основные стадии микробиологического мониторинга, что позволяет разработать усовершенствованную программу мониторинга.
3. Определены наиболее часто используемые в биотехнологическом производстве дезинфектанты и их комбинации.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.33 Биофармация

62.01.81 Измерения, испытания, контроль и управление качеством

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон N 61-ФЗ от 12.03.2010 «Об обращении лекарственных средств» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (дата обращения 16.09.2023)
2. НПО «Вирион» // Микроген URL: <https://www.microgen.ru/company/flials/virion/> (дата обращения: 12.09.2023).
3. Производство // СПбНИИВС. URL: <https://spbniivs.ru/production/> (дата обращения: 12.09.2023).
4. Производим препараты и медтехнику // Р-ФАРМ инновационные технологии здоровья URL: <https://www.r-pharm.com/ru/production> (дата обращения: 12.09.2023).
5. Технологическая цепочка // BIO Techno group. URL: <https://e-vaccine.ru/#chain> (дата обращения: 14.09.2023).
6. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики: приказ от 14.06.2013. N 916 (ред. от 18.12.2015) // КонсультантПлюс. URL [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_152004/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/) (дата обращения 14.09.2023)
7. Федорова А. С. Анализ требований к проектированию производственных комплексов по выпуску иммунобиологических препаратов // 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. 895-899.
8. Басевич А. В., Каухова И. Е. Внедрение и поддержание системами контроля PIC/S и ЕАЭС гармонизированных стандартов GMP качества производства стерильных лекарственных средств // Формулы фармации. 2020. N 2. С. 8-19.
9. Смирнов В. А., Горячкин В. В. Проблемы управления производственным персоналом при внедрении фармацевтической системы качества // Remedium. 2019. N 4. С. 51-55.

10. Полякова И. Н., Богданова О. Ю. Микробиота чистых помещений фармацевтических предприятий по производству гриппозных вакцин // Высшая школа: научные исследования. 2022. N 1. С. 81-88.
11. Пац Н. В., Исаева Е. А. Современные дезинфицирующие средства, используемые в лечебно-профилактических учреждениях города Гродно и риски для здоровья медицинских работников, контактирующих с ними // Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. 2019. N 2. С. 82-91.
12. Палий А. П. Дезинфицирующие средства в системе противоэпизоотических мероприятий // Известия великолукской ГСХА. 2017. N 2. С. 24-34.
13. Средства для дезинфекции // Реестр дезсредств URL: <https://dezt.ru/87-ispolzovanie-dezinfitsiruyushchikh-sredstv/47-spirty-i-ikh-ispolzovanie-v-gigiene-ruk-meditsinskogo-personala> (дата обращения: 27.11.2023)
14. ГОСТ 12.1.007-76 «Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: дата введения: 01.01.1977» // Кодекс: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/5200233> (дата обращения: 27.11.2023)
15. Шестопалов Н. В., Пантелеева Л. Г., Соколова Н. Ф., Абрамова И. М., Лукичев С. П. Федеральные клинические рекомендации по выбору химических средств дезинфекции и стерилизации для использования в медицинских организациях. Москва. 2015. 56 с.

## SUMMARY

### IMPROVEMENT OF MICROBIOLOGICAL MONITORING OF THE ENVIRONMENT OF ENTERPRISES PRODUCING IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS

Gritsyuk E.A., 2<sup>nd</sup> year master student (ORCID: 0000-0002-5533-6885)

Supervisor: Bogdanova O.Yu., Ph.D. biol. Sciences, Associate Professor, Department of Microbiology (ORCID: 0000-0002-4492-6599, IstitinaResearcherID (IRID): 350661810)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** evgeniya.gritsyuk@spcpu.ru

Immunobiologic medicinal products (IBP) are medicinal products of biological origin, drugs of biological origin. [1] Most often, IBPs is produced in the form of infusion dosage forms, which implies serious requirements for the production of such drugs, clear compliance with all requirements of Good Manufacturing Practices (GMP). The main tool for controlling contamination of immunobiologic preparations is microbiological monitoring. Such monitoring makes it possible to identify stages of production where contamination is more likely to occur, to monitor how well the staff observes the rules of hygiene in production, assess the quality of sanitary treatment of production facilities with various disinfectants, and to identify deviations in production processes.

**Key words:** *immunobiological preparations, production of infusion dosage forms, quality control, microbiological monitoring, disinfectants.*

## REFERENCES

1. Federal Law N 61-FZ of 12.04.2010 «On Circulation of Medicines» // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (Accessed:16.09.2023)(In Russ.).
2. NPO «Virion» // Microgen Available at: <https://www.microgen.ru/company/filials/virion/> (Accessed: 12.09.2023). (In Russ.).
3. Production // SPbNIIVS. Available at: <https://spbniivs.ru/production/> (Accessed: 12.09.2023). (In Russ.).
4. Comprehensive healthcare solutions // R-FARM Innovative Health Technologies Available at: <https://www.r-pharm.com/ru/production> (Accessed 12.09.2023).
5. Technological chain // BIO Techno group. Available at: <https://e-vaccine.ru/#chain> (Accessed: 14.09.2023). (In Russ.).
6. Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchej proizvodstvennoj praktiki: prikaz ot 14.06.2013. N 916 (red. ot 18.12.2015) // ConsultantPlus: Available at [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_152004/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/) (Accessed 14.09.2023) (In Russ.).
7. Fedorova A.S. Analysis of requirements for the design of production complexes for the production of immunobiological drugs // 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. 895-899.(In Russ.).
8. Basevich A. V., Kauhova I. E. Implementation and maintenance by the control systems of PIC/S and EAEU of the harmonized GMP standards of the sterile drugs production quality // Formulas of Pharmacy. 2020. N 2. P. 8-19. (In Russ.).
9. Smirnov V. A., Goryachkin V. V. Problems of production personnel management in the implementation of pharmaceutical quality system // Remedium. 2019. N 4. P. 51-56. (In Russ.).
10. Polyakova I. N., Bogdanova O. Yu. Microbiota of clean rooms of pharmaceutical enterprises for the production of influenza vaccines // Higher school: scientific research. 2022. N 1. P. 81-88. (In Russ.).
11. Pats N. V., Isaeva E. A. Modern disinfectants used in medical and preventive institutions of Grodno city and health risks for medical workers in contact with them // Human health, theory and methodology of physical culture and sport. 2019. N 2. P. 82-91. (In Russ.).
12. Paliy A. P. Disinfectants in the system of anti-epizootic measures // Izvestiya Velikolukskaya GSA. 2017. N 2. P. 24-34. (In Russ.).

13. Means for disinfection // Register of disinfectants Available at: <https://dezr.ru/87-ispolzovanie-dezinfitsiruyushchikh-sredstv/47-spirty-i-ikh-ispolzovanie-v-gigiene-ruk-meditsinskogo-personala> (Accessed: 27.11.2023) (In Russ.).

14. GOST 12.1.007-76 «Mezhsudarstvenny`j standart. Sistema standartov bezopasnosti truda. Vredny`e veshhestva. Klassifikaciya i obshhie trebovaniya bezopasnosti: data vvedeniya: 01.01.1977» // Kodeks: e`lektronny`j fond pravovy`x i normativno-texnicheskix dokumentov. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/5200233> (Accessed: 27.11.2023) (In Russ.).

15. Shestopalov N. V., Panteleeva L. G., Sokolova N. F., Abramova I. M., Lukichev S. P. Federal clinical recommendations on the selection of chemical disinfection and sterilization agents for use in medical organizations. Moscow. 2015. 56 p. (In Russ.).

УДК 57.579.66

## ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОМИКРОБНОГО АГЕНТА – 70 % ИЗОПРОПИЛОВОГО СПИРТА НА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Дубицкая В.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: Черных Т.Ф., доктор фарм. наук, профессор, зав. каф. Микробиологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: dubitskaya.veronika@spcru.ru

Изучена эффективность дезинфицирующего средства – 70 % раствора изопропилового спирта суспензионным методом с использованием музейных штаммов микроорганизмов. По результатам проведенных исследований установлен спектр действия антимикробного агента и приведены рекомендации по использованию его на биотехнологических производствах.

**Ключевые слова:** дезинфекция, антисептика, эффективность дезинфицирующих средств, суспензионный метод.

В современном мире фармацевтическая область промышленности занимает лидирующие позиции по темпам развития. С каждым годом вопросы разработки и регистрации новых лекарственных средств все чаще встают перед производителями. Неразрывно с ними возникают и задачи связанные с обеспечением качества выпускаемой на биотехнологических производствах продукцией. Важным аспектом в выпуске безопасных лекарственных средств является выбор эффективных моющих и дезинфицирующих средств, их правильное применение и подтверждение эффективности.

Дезинфекционные средства – химические и биологические средства, изделия, предназначенные для проведения дезинфекции, предстерилизационной очистки и стерилизации, дезинсекции, дератизации, а также репеллентные средства, изделия и педикулоциды [1].

Современные дезинфектанты должны обладать следующими свойствами:

- высокая антимикробная активность, т.е. способность подавлять наиболее адаптированные к внешним воздействиям микроорганизмы и их комбинации;
- полный спектр антимикробного действия, т.е. действие в отношении бактерий, в том числе и спорообразующих, дрожжевых и плесневых грибов, а также вирусов;
- возможность снижения появления устойчивых к ДС микроорганизмов;
- низкая токсичность и полная безопасность для здоровья персонала при рекомендуемых режимах работы;
- длительность хранения;
- стабильность и многократность применения рабочих растворов;
- концентрированная форма;
- антикоррозийные качества, т.е. отсутствие деструктурирующего влияния на обрабатываемые поверхности;
- экологическая безопасность, т.е. полное биологическое разложение во внешней среде до нейтральных химических компонентов;
- экономичность.

Из перечисленного выше видно, что требования к современным дезинфектантам достаточно многообразны. По различным причинам далеко не всегда они могут быть в полной мере реализованы в одном препарате. Наиболее важными аспектами применения ДС в практике фармацевтической промышленности являются: широта сферы их использования, т.е. универсальность; высокая антимикробная активность; хорошие потребительские качества (моющие свойства); экологичность [2].

Однако определяющим является основное действующее вещество с конкретной антимикробной активностью. Антимикробное действие – это способность химических веществ угнетать рост и размножение микроорганизмов.

**Целью** данного исследования является определение эффективности 70 % изопропилового спирта.

**Задачи:**

- проведение определения антимикробного действия агента суспензионным методом с использованием тест-штаммов микроорганизмов;
- установление спектра антимикробного действия стерильного изопропилового спирта КлинГард 70 % IPA WFL;
- составление рекомендаций по использованию данного дезинфицирующего средства.

**Материалы и методы.** Для определения микробной нагрузки перед проведением испытаний по проверке эффективности был проведен контроль дезинфицирующего средства (далее – ДС) на микробиологическую чистоту методом мембранной фильтрации [3]. Контроль эффективности проводили суспензионным методом. Данный метод позволяет определить микроцидное (бактерицидное и фунгицидное) действие дезинфектанта в условиях испытаний растворов в пробирках.

Музейные штаммы, в отношении которых проводили исследование 70 % раствора изопропилового спирта, приведены в таблице 1.

**Таблица 1 – Музейные штаммы, задействованные в эксперименте.**

№	Название микроорганизма	Номер тест-штамма микроорганизма
1	<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633
2	<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922
3	<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231
4	<i>Aspergillus brasiliensis</i>	ATCC 9642
5	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 14990

Для определения бактерицидного и исключения бактериостатического действия дезинфектанта, по истечении времени экспозиции прекращали воздействие ДС на тест-микроорганизм. Это достигалось путем использования химического нейтрализатора – 0,9 % раствора хлорида натрия.

Суспензии необходимых микроорганизмов, содержащие  $10^6$  КОЕ/мл готовили по схемам серийных разведений культур микроорганизмов. Разливали 70 % раствор изопропилового спирта в стерильные пробирки по 0,9 мл. Добавляли по 0,1 мл взвеси каждого тест-микроорганизма, содержащей  $10^6$  КОЕ/мл, тщательно перемешивали и выдерживали время экспозиции. Время экспозиции установили: 5 минут, 10 минут и 15 минут.

По окончании времени экспозиции переносили 0,1 мл смеси «дезинфектант + тест-микроорганизм» к 0,9 мл соответствующего нейтрализатора (1Ф), тщательно перемешивали и оставляли на 5 минут. После этого 0,1 мл взвеси с нейтрализатором переносили в пробирку с 0,9 мл стерильной водой очищенной.

Для бактерий: переносили 0,1 мл полученной взвеси в три пробирки с 5 мл питательной средой №8 ГРМ (или соево-казеиновый бульон) и делали посев поверхностным методом на питательную среду №1 ГРМ (или соево-казеиновый агар, или трипказо-соевый агар, готовый к использованию в чашках).

Для грибов: переносили 0,1 мл полученной взвеси в пробирки с 5 мл соево-казеинового бульона и делали посев поверхностным методом на среду №2 (или агар Сабуро с декстрозой, или трипказо-соевый агар).

В качестве положительного контроля проводили испытание, используя вместо дезинфектанта воду стерильную очищенную. Помещали посевы в термостаты для инкубирования:

- при температуре  $(32,5 \pm 2,5)$  °С в течение 24-48 часов для бактерий на жидких питательных средах;
- при температуре  $(32,5 \pm 2,5)$  °С в течение 5 суток для бактерий на агаризованных питательных средах;
- при температуре  $(22,5 \pm 2,5)$  °С в течение 5 суток для дрожжевых и плесневых грибов на жидких и агаризованных питательных средах.

Результаты опыта оценивали по наличию или отсутствию роста тест-микроорганизмов в жидкой и на твердой питательной среде. Сравнение проводили с контролем опыта, которым является посев тест-микроорганизма без добавления дезинфектанта. Для оценки эффективности действия дезинфектанта опыт проводили в трех параллельных повторностях.

Антимикробную активность считали подтвержденной, если дезинфектант заявленной концентрации при определенном времени воздействия в трижды повторенном опыте обеспечивает отсутствие роста тест-микроорганизмов при наличии типичного роста тест-микроорганизмов в контроле.

**Результаты и обсуждение.** Результаты контроля эффективности действия 70 % раствора изопропилового спирта на соево-казеиновом бульоне приведены в таблице 2.

**Таблица 2 – Результаты контроля бактерицидной и фунгицидной активности на жидких питательных средах**

Условные обозначения		«+» – рост есть, «-» – роста нет					
		Время экспозиции			Положительный контроль		
		5'	10'	15'	5'	10'	15'
<i>Bacillus subtilis</i>	Пробирка №1	-	-	-	+	+	+
	Пробирка №2	-	-	-	+	+	+
	Пробирка №3	-	-	-	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	Пробирка №1	-	-	-	+	+	+
	Пробирка №2	-	-	-	+	+	+
	Пробирка №3	-	-	-	+	+	+

Условные обозначения		«+» – рост есть, «-» – роста нет					
		Время экспозиции			Положительный контроль		
		5'	10'	15'	5'	10'	15'
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Пробирка №1	-	-	-	+	+	+
	Пробирка №2	-	-	-	+	+	+
	Пробирка №3	-	-	-	+	+	+
<i>Candida albicans</i>	Пробирка №1	-	-	-	+	+	+
	Пробирка №2	-	-	-	+	+	+
	Пробирка №3	-	-	-	+	+	+
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	Пробирка №1	-	-	-	+	+	+
	Пробирка №2	-	-	-	+	+	+
	Пробирка №3	-	-	-	+	+	+

Было установлено, что данное дезинфицирующее средство обладает активностью в отношении использованных тест-штаммов. При этом действие противомикробного агента на спорообразующие микроорганизмы может быть связано с особенностями культуры и их низкой устойчивости.

Регистрация результатов контроля эффективности действия 70 % раствора изопропилового спирта на трипказовом агаре приведены в таблице 3.

**Таблица 3 – Результаты контроля бактерицидной и фунгицидной активности на агаризованных питательных средах**

Условные обозначения		«(кол-во КОЕ)» – рост есть, «-» – роста нет					
		Время экспозиции			Положительный контроль		
		5'	10'	15'	5'	10'	15'
<i>Bacillus subtilis</i>	Чашка №1	0	0	0	76	59	62
	Чашка №2	0	0	0			
	Чашка №3	0	0	0			
	<b>Среднее</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>76</b>	<b>59</b>	<b>62</b>
<i>Escherichia coli</i>	Чашка №1	0	0	0	139	134	124
	Чашка №2	0	0	0	127	144	143
	Чашка №3	0	0	0	130	134	149
	<b>Среднее</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>132</b>	<b>137,3</b>	<b>138,7</b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Чашка №1	0	0	0	283	350	279
	Чашка №2	0	0	0	370	318	333
	Чашка №3	0	0	0	345	384	402
	<b>Среднее</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>332,6</b>	<b>350,7</b>	<b>338</b>
<i>Candida albicans</i>	Чашка №1	0	0	0	44	73	70
	Чашка №2	0	0	0	43	52	63
	Чашка №3	0	0	0	62	49	58
	<b>Среднее</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>49,7</b>	<b>58</b>	<b>63,7</b>
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	Чашка №1	0	0	0	11	11	7
	Чашка №2	0	0	0	5	9	8
	Чашка №3	0	0	0	11	11	12
	<b>Среднее</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>10,3</b>	<b>9</b>

Из полученных результатов видно, что дезинфицирующее средство стерильный изопропиловый спирт КлинГард 70 % IPA WFL обладает эффективностью в отношении грамположительных кокков, грамотрицательных палочек и грибов рода кандида. В отношении *Bacillus subtilis* и *Aspergillus brasiliensis* установлено антимикробное действие, но утверждать об эффективности агента в отношении споровых бактерий и плесневых грибов невозможно в связи с отсутствием данных производителя и штаммов, выделенных из производства.

На данный момент проводятся исследования с целью оценки 70 % изопропилового спирта на изоляты производственной среды. Данное исследование позволит составить рекомендации по использованию дезинфектанта для конкретного биотехнологического производства.

**Заключение.** По результатам проведенных исследований установлено, что 70 % раствор изопропилового спирта не обладает всеми необходимыми свойствами, в частности спектр действия данного дезинфицирующего средства не достаточен. Была доказана эффективность данного агента в отношении ряда тест-микроорганизмов, что дает возможность применять его на производствах в зонах, где допускается содержание спорных форм микроорганизмов. Кроме того, данное средство можно рекомендовать в качестве антисептика, так как спектр действия охватывает микроорганизмы, присущие нормофлоре кожи.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.27.00 Микробиология

76.03.43 Медицинская микробиология

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р 56994-2016 Дезинфектология и дезинфекционная деятельность. Термины и определения: дата введения: 12.08.2016 2016 с изм. и доп. от 01.01.2021. Москва: Стандартинформ, 2016. 15 с.
2. Промышленная дезинфекция и антисептика: учебное пособие / В. А. Галынкин [и др.]. Санкт-Петербург: Проспект Науки, 2008. 232 с .
3. ОФС.1.2.4.0002.18 Микробиологическая чистота // Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. 2018. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/1/1-2/1-2-4/mikrobiologicheskaya-chistota/> (дата обращения: 10.02.2023)

#### SUMMARY

##### RESEARCH OF THE EFFICACY OF THE ANTIMICROBIAL AGENT – 70% ISOPROPYL ALCOHOL AT BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTION SITE

Dubitskaya V.D., 2<sup>nd</sup> year master student

Advisor: Chernykh T.F., Doctor of Pharmaceutical, Professor, Head of the Microbiology Chair  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

**E-mail:** dubitskaya.veronika@spcpcu.ru

The effectiveness of disinfectant – 70 % solution of isopropyl alcohol by suspension method using museum strains of microorganisms was studied. According to the results of the conducted research the spectrum of action of the antimicrobial agent is established and recommendations for its use in biotechnological production are given.

**Key words:** *disinfection, antiseptic, efficiency of disinfectants, suspension method.*

#### REFERENCES

1. GOST R 56994-2016 Disinfectology and disinfection activities. Terms and definitions. Date of entry 12.08.2016 with amendments and additions in the edition of 01.01.2021. Moscow: Standartinform, 2016. 15 p. (In Russ.).
2. Industrial disinfection and antiseptic / V.A.Galyнкиn [et al]. Saint Petersburg: Prospect Nauki, 2008. 232 p. (In Russ.).
3. OFS.1.2.4.0002.18 Microbiological purity // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. 2018. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/1/1-2/1-2-4/mikrobiologicheskaya-chistota/> (Accessed: 10.02.2023) (In Russ.).

УДК 57:578.3

#### РАЗРАБОТКА МЕТОДА S+L- ДЛЯ ОЦЕНКИ ИНФИЦИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ РЕТРОВИРУСОВ

Зенкова А.К., студ. 2 курса магистратуры

Руководители: Черных Т.Ф., д.ф.н., зав.кафедрой микробиологии  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** arina.zenkova@spcpcu.ru

Генетически модифицированные клеточные линии широко используются для получения рекомбинантных белков и антител, предназначенных для терапевтического использования человеком. Многие клетки (особенно клетки грызунов) эндогенно экспрессируют частицы ретровирусов, некоторые из этих частиц дефектны. Однако есть риск, что некоторые из них могут стать причиной контаминации. Ретровирусы также могут проникнуть в клеточную линию экзогенно, что может вызвать загрязнение рекомбинантных продуктов, по той причине необходимо проводить проверку ретровирусной контаминации. Распиренный анализ S+L- используется для выявления наличия компетентных по репликации амфотропных и ксенотропных ретровирусов.

**Ключевые слова:** *ретровирусы, S+L- метод, вирус мышинного лейкоза, цитопатическое действие.*

Руководство Федерального управления по лекарственным средствам (FDA), центр по оценке и исследованию биологических препаратов (СВЕР) и Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) рекомендуют проводить тестирование на инфекционную способность ретровирусов с использованием индикаторных клеточных культур для определения наличия контаминации ретровирусами, присутствующими в клетках.

При испытании клеток главного банка клеток (ГБК) и клеток, культивируемых до предельного для производства клеточного возраста *in vitro* и дольше, следует проводить испытания на наличие ретровирусов, включая оценку инфекционной способности на индикаторных клеточных культурах и электронную микроскопию. Чтобы избежать контаминации случайными гаммаретровирусами биологических продуктов, необходимо проверять исходные клетки на предмет заражения ретровирусами[1].

**Цель работы:** Разработать метод оценки инфекционной способности ретровируса

**Задачи:**

- 1) провести литературный обзор,
- 2) определить особенности жизненного цикла ретровируса,
- 3) разработать схему проведения анализа S+L-.

Регулирующие органы требуют, чтобы клетки грызунов, используемые для производства биофармацевтических препаратов и векторных банков геной терапии, оценивались на наличие вирусов мышинного лейкоза (MuLV).

Классификация четырех классов MuLV основана на способности вируса инфицировать и реплицироваться в разных типах клеток. Но заразить интересующие нас клетки, а именно клетки яичников китайского хомяка (клеточная линия СНО) способны только два класса ретровирусов: ксенотропные MuLV и амфотропные MuLV.

Существует несколько анализов для выявления инфекционных ретровирусов. Среди них саркомо-положительный, лейкозо-отрицательный (S+L-) анализ является классическим анализом на инфекционность, который часто рекомендуется в правительственных руководствах. S+L- клетки, используемые в анализе, являются детекторными клетками, на которых проявляется цитопатическое действие вируса саркомы, но только при условии, что клетки были заражены гаммаретровирусами, способными к репликации (вирусами мышинного лейкоза).

В чем особенность ретровирусов? Ретровирусы – оболочечные, сферические вирусы, которые выходят почкованием через клеточную мембрану хозяина. Когда ретровирус заражает клетку, его РНК-геном обратнотранскрибируется в цитоплазме в двухцепочечную линейную молекулу ДНК, которая затем интегрируется в ядерную ДНК клетки-хозяина. Полученный провирус служит матрицей для транскрипции новых вирусных геномов и вирусной мРНК. Одним из очень плохо изученных аспектов этого жизненного цикла является механизм, с помощью которого ретровирусная ДНК попадает в ядро. Многие ретровирусы, в том числе MuLV (вирус лейкоза мышей), заражают исключительно делящиеся клетки. Было высказано предположение, что прохождение определенных стадий клеточного цикла необходимо для продуктивного заражения некоторыми вирусами.

Когда клетки проходят митоз, происходит резкое увеличение ядерного накопления вирусной ДНК. Предполагается, что интеграционный комплекс MuLV(вирус лейкоза мышей) получает доступ к ядру только во время митоза, воспользовавшись разрушением ядерной оболочки. Таким образом, вирус проникает в клетку только при делении клетки [2]. Это довольно важный аспект при дальнейшем обсуждении эффективности заражения клеток. Так, например, при контаминированности 80-90 %, клетки перестают активно делиться (стационарная фаза) и, следовательно, вирус не может встроить свой генетический материал в геном клетки-хозяина.

Как работает анализ на выявление инфекционных ретровирусов? Существуют специальные клеточные линии S+L-, в геноме которых находится дефектный геном вируса саркомы, и при этом отсутствует геном вируса лейкемии. Одной из таких клеточных линий является PG-4 (S+L-). Клетки содержат геном вируса мышинной саркомы, который может индуцировать трансформированный фенотип, но только в клетках, экспрессирующих реплицирующийся вирус мышинного лейкоза. То есть если исследуемый материал содержит репликационно-компетентный вирус мышинного лейкоза, то вирус саркомы в клетках S+L- использует продукты генов вируса лейкемии и, тем самым, приобретает способность к репликации. В результате образуются очаги трансформированных клеток (цитопатический эффект), который можно обнаружить на монослое клеток PG4.

Таким образом, анализ S+L- проводится с использованием индикаторных клеточных линий S+L-. Существует прямой и расширенный анализ. Особенность расширенного анализа состоит в том, что сначала вирус амплифицируют на клеточной линии Mus dunni. Данная клеточная линия широко чувствительна ко всем классам ретровирусов. Затем культуральную жидкость наносят на детекторные клетки S+L-, например, PG4. По сравнению с прямым анализом расширенный считается более чувствительным, порог детекции повышается. Схема проведения анализа представлена на рисунке 1. Создана при помощи ПО draw.io.

В схеме отображен порядок выполнения анализа. Анализ выполняется в двух повторностях, также необходимы положительный контроль, отрицательный и контроль интерференции (положительный контроль смешивается с тестируемым образцом).

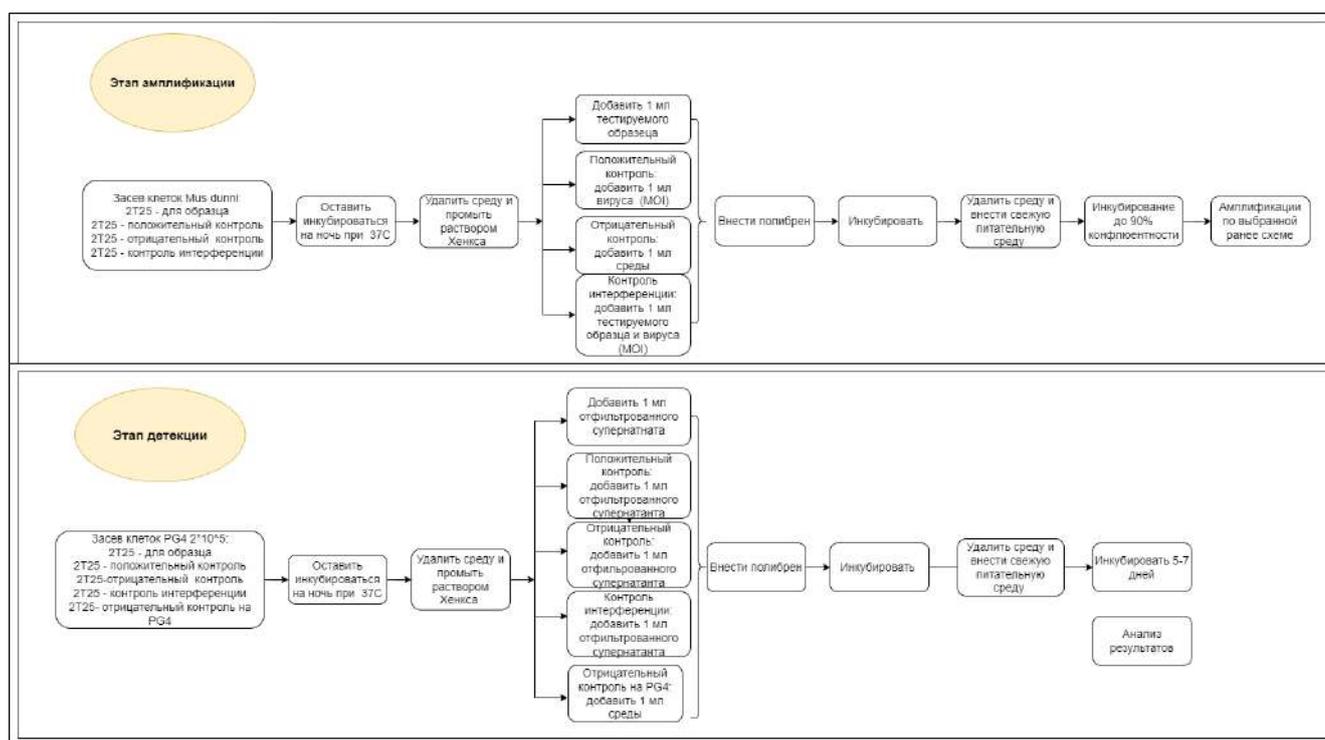


Рисунок 1. Схема проведения анализа S+L-

На этапе амплификации важно эффективно заразить клетки *Mus dunni* исследуемым образцом, в котором находится предполагаемый вирус. По литературным данным на это влияет концентрация полибрена (катионный полимер, используемый для повышения эффективности заражения ретровирусами эукариотических клеток в клеточной культуре), время инкубирования образца с клетками, MOI (отношение количества вирусных частиц к количеству клеток) и процент конфлюентности клеточной линии. А также важно время сбора культуральной жидкости, которой впоследствии заражают детекторные клеточные линии.

Используя собранные данные из литературных источников, была составлена матрица эксперимента по оптимизации условий заражения клеток вирусом с помощью программного обеспечения MODDE компании Sartorius (рис. 2). Все числовые данные были найдены в литературных источниках.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Exp No	Exp Name	Run Order	Incl/Excl	Polybren	Time inf	MOI	Time after	Confl	Titer
1	1 N1	6	Incl ✓	6	1	0,01	16	30	
2	2 N2	11	Incl ✓	10	4	0,01	16	30	
3	3 N3	2	Incl ✓	6	4	0,1	16	30	
4	4 N4	4	Incl ✓	6	4	0,01	40	30	
5	5 N5	9	Incl ✓	10	1	0,1	40	30	
6	6 N6	10	Incl ✓	6	4	0,01	16	80	
7	7 N7	7	Incl ✓	10	1	0,1	16	80	
8	8 N8	12	Incl ✓	10	1	0,01	40	80	
9	9 N9	5	Incl ✓	10	4	0,1	40	80	
10	10 N10	1	Incl ✓	8	2,5	0,055	28	55	
11	11 N11	8	Incl ✓	8	2,5	0,055	28	55	
12	12 N12	3	Incl ✓	8	2,5	0,055	28	55	

Рисунок 2. Матрица эксперимента по оптимизации заражения клеток

Как уже упоминалось ранее, клетки S+L- используются в качестве индикаторных клеточных линий в анализе на определение инфекционной способности ретровирусов. Наиболее распространенные клеточные линии: клетки кошки PG-4 (S+L-) и клетки норки MiCl (S+L-). Данные клеточные линии, трансформированные вирусом мышшиной саркомы, индуцируют цитопатическое действие вируса саркомы, но только, если клетки были заражены вирусом мышшиного лейкоза.

В исследованиях [3],[4] изучалась чувствительность двух индикаторных клеточных линий к двум типам вирусов: амфотропному и ксенотропному. Было выявлено, что:

Клетки кошек PG4 представляют собой наиболее чувствительную систему инфекционного анализа для амфотропного вируса;

Ксенотропные и политропные MuLV легче обнаруживались на клетках норки MiCl по сравнению с клетками кошек.

Также в эксперименте [3] одну партию X-MuLV титровали на каждом из четырех пассажей PG-4 и сравнивали с титром той же партии на клетках MiCl1, полученным в тот же день. Анализ PG-4 неизменно приводил к более высокому

титру, чем анализ MiC11. В связи с этим в разработке метода S+L- будут использоваться обе клеточные линии, чтобы оценить чувствительность к амфотропному и ксенотропному вирусам мышинного лейкоза.

Таким образом, при определении инфекционной способности вируса мышинного лейкоза используются индикаторные клеточные линии S+L-. При этом цитопатическое действие вызывает не сам вирус мышинного лейкоза, а вирус саркомы, геном которого содержится в геноме клеток S+L-. Получается, что вирус саркомы использует вирус лейкоза мышшей, чтобы реплицироваться. При этом не совсем понятно, продуцируется ли при этом вирус мышинного лейкоза и что происходит в клетке при заражении вирусом лейкоза.

Необходимо рассмотреть саму систему вирусов саркомы и лейкемии. Они являются онкогенными.

Популяция любого высокоонкогенного ретровируса, содержащего онкоген, состоит из двух типов вирионов:

- 1) дефектные вирионы, геном которых содержит онкоген, замещающий вирусные гены (вирус саркомы);
- 2) вирус-помощник, который содержит нормальный ретровирусный геном (вирус лейкоза).

Для размножения такого ретровируса необходима смешанная инфекция клетки обоими типами вирионов. Вирус-помощник предоставляет продукты вирусных генов, необходимые для упаковки дефектного генома в вирион. Из популяции высокоонкогенного вируса можно выделить вирус-помощник и получить его популяцию, свободную от дефектных высокоонкогенных вирионов. Выделить в чистом виде последние из смешанной популяции вирусологическими методами невозможно. Чистую популяцию дефектных вирионов можно, однако, получить с использованием методов генетической инженерии [4].

Некоторое понимание природы «дефектности» вируса саркомы и роли вируса хелперного лейкоза можно получить путем изучения кинетики высвобождения вируса саркомы (MSV) из S+L-клеток после суперинфекции MuLV.

В проведенных исследованиях [2],[5] выяснили, что титры высвобожденного MSV тесно связаны с титрами реплицированного MuLV. То есть высвобождение MSV требует полной репликации MuLV. Одним из возможных факторов, обеспечиваемых репликацией вируса хелперного лейкоза и необходимых для завершения как MSV, так и MuLV, является антиген, ассоциированный с оболочкой. Результаты экспериментов показывают, что S+L-клетки при суперинфицировании MuLV выделяют MSV, который приобрел типоспецифический оболочечный антиген суперинфицирующего вируса-хелпера.

Таким образом, в ходе изучения кинетики высвобождения MSV из S+L- клеток было отмечено, что через 96 ч после добавления MuLV к S+L- клеткам MSV присутствовал в избытке по сравнению с MuLV.

Чтобы изучить передачу MuLV от клетки к клетке в культуре клеток, исследовали, распространяется ли вирус контактно-зависимым механизмом или же бесклеточный вирус доминирует в передаче вируса. Было выявлено, что, несмотря на способность MuLV высвобождаться в среду, преобладающим способом распространения MuLV является прямая межклеточная передача через физические интерфейсы. То есть установление контакта между клетками предшествует сборке вируса. Прежде чем собрался первый вирус, потребовалось около 30 минут, чтобы установить межклеточный контакт. А сама сборка вирусов происходит примерно за 10 мин. Результаты исследований показывают примерно 10-кратное усиление сборки вируса в местах межклеточного контакта. В отсутствие межклеточного контакта наблюдалось высвобождение частиц из клеток-продуцентов в культуральный супернатант. Тем не менее, в контексте совместного культивирования сборка MuLV была строго направлена к местам межклеточного контакта с последующей эффективной передачей клеткам-мишеням [6]. Эти данные показали, что процент конфлюентности важно контролировать при сборе культуральной жидкости после стадии амплификации. Есть риск, что при 80-90 % конфлюентности вирус будет оставаться в клетках, в межклеточных контактах и не попадет в собранную культуральную жидкость, в которой будет детектироваться вирус.

**Заключение** На основе литературных источников и протоколов выполнения методики S+L- была составлена схема проведения анализа на инфицирующую способность ретровирусов. В схеме отображены два этапа метода: наработка ретровируса на клетках Mus dunni и детекция вируса на клетках S+L-. Также из литературных источников определены наиболее важные факторы, влияющие на эффективность заражения клеток Mus dunni вирусами. С помощью программного обеспечения MODDE компании Sartorius была составлена матрица эксперимента по оптимизации условий заражения клеток вирусом.

В настоящий момент осуществляются работы в соответствии со схемой разработки.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.25.17 Морфология и физиология вирусов

34.25.19 Репликация вирусов

## ЛИТЕРАТУРА

1. Briefing Document – Testing for Replication Competent Retrovirus (RCR). Lentivirus (RCL) in Retroviral and Lentiviral Vector Based Gene Therapy Products – Revisiting Current FDA Recommendations. // 2024 – Sites@Duke Express. Available at: <https://sites.duke.edu/dvvc/files/2016/05/FDA-recommendation-for-RCR-testing.pdf> (Accessed: 04.02.2024.)

2. Sastry L., Cornetta K. Detection of Replication Competent Retrovirus and Lentivirus // Genetic Modification of Hematopoietic Stem Cells: Methods and Protocols / ed. Baum C. Totowa, NJ: Humana Press, 2009. P. 243–263.

3. Peebles P. T. [et al.] Rescue of murine sarcoma virus from a sarcoma-positive leukemia-negative cell line: requirement for replicating leukemia virus // J. Virol. 1971. Vol. 8 (5). P. 690–694.

4. Альтштейн А. Д. Унитарная вирусная гипотеза этиологии опухолей: возникновение, расцвет и самоубийство // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2008. Т. 1. N 2. С. 119-124.

5. Seechurn P. [et al.] Murine retrovirus detection using mus dunni cells and S+ L- Cells // New developments and new applications in animal cell technology: Proceedings of the 15 th ESACT Meeting. Dordrecht: Springer Netherlands.1998. P. 473-480.
6. Fischinger P. J., Nomura S., Peebles P. T. Control of reversion of Moloney virus sarcoma virus transformed cells // Bibliotheca Haematologica. 1975. N 40. P. 537-543.

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF THE S+L- METHOD FOR ASSESSING THE INFECTIC ABILITY OF RETROVIRUSES

Zenkova A.K., 2<sup>nd</sup> year student of master's degree

Advisor: Chernykh T.F., doctor of pharmaceutical sciences, professor

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

E-mail: arina.zenkova@spcpcu.ru

Genetically modified cell lines are widely used to produce recombinant proteins and antibodies for human therapeutic use. Many cells (especially rodent cells) endogenously express retroviral particles, some of these particles are defective. However, there is a risk that some of them may cause contamination. Retroviruses can also enter a cell line exogenously, which can cause contamination of recombinant products, so testing for retroviral contamination is necessary. The advanced S+L- assay is used to detect the presence of replication competent amphotropic and xenotropic retroviruses

**Key words:** *retroviruses, S+L-method, murine leukemia virus, cytopathic effect.*

## REFERENCES

1. Briefing Document – Testing for Replication Competent Retrovirus (RCR). Lentivirus (RCL) in Retroviral and Lentiviral Vector Based Gene Therapy Products – Revisiting Current FDA Recommendations. // 2024 – Sites@Duke Express. Available at: <https://sites.duke.edu/dvvc/files/2016/05/FDA-recommendation-for-RCR-testing.pdf> (Accessed: 04.02.2024.).
2. Sastry L., Cornetta K. Detection of Replication Competent Retrovirus and Lentivirus // Genetic Modification of Hematopoietic Stem Cells: Methods and Protocols / ed. Baum C. Totowa, NJ: Humana Press, 2009. P. 243–263.
3. Peebles P. T. [et al.] Rescue of murine sarcoma virus from a sarcoma-positive leukemia-negative cell line: requirement for replicating leukemia virus // J. Virol. 1971. Vol. 8 (5). P. 690–694.
4. Altshtein A. D. Unitary viral hypothesis of tumor etiology: emergence, flourishing and suicide // Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2008. Vol. 1. N 2. P. 119-124.
5. Seechurn P. et al. Murine retrovirus detection using mus dunni cells and S+ L- Cells // New developments and new applications in animal cell technology: Proceedings of the 15 th ESACT Meeting. Dordrecht: Springer Netherlands.1998. P. 473-480
6. Fischinger P. J., Nomura S., Peebles P. T. Control of reversion of Moloney virus sarcoma virus transformed cells // Bibliotheca Haematologica. 1975. N 40. P. 537-543.

УДК 57:579:61

### АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПОЛИГУАНИДИНА

Ильченко А.С.<sup>1</sup>, студ. 4 курса (ORCID: 0009-0005-2960-3707)

Руководители: Ананьева Е.П.<sup>1</sup>, кандидат биологических наук, доцент каф. микробиологии (ORCID: 0009-0006-4165-1856),

Нестерова Н.А.<sup>2</sup>, научный сотрудник лаборатории гидрофильных полимеров (ORCID: 0000-0002-5459-3513)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

<sup>2</sup>Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук

199004, Санкт-Петербург, В. О. Большой пр., д. 31, Российская Федерация

E-mail: Aleksandra.ilchenko@spcpcu.ru

В результате проведенных исследований были получены водорастворимые полимерные комплексы полигуанидина с полимерами-носителями поли-N-винилпирролидоном (ПВП), поли-N-винилформамидом (ПВФА), а также с поли-N-метил-N-винилацетамидом (ПМВАА), содержащие 1 % и 5 % полигуанидина. Определена антимикробная активность исследуемых комплексов в отношении широкого спектра микроорганизмов. Обнаружена зависимость между содержанием полигуанидина и полимера-носителя в комплексе.

**Ключевые слова:** *полигуанидин, антимикробная активность, поли-N-винилпирролидон, поли-N-винилформамид, поли-N-метил-N-винилацетамид, полимерный комплекс полигуанидина.*

Полигуанидин (ПГ) – водорастворимый полимер, обладающий антимикробной активностью, является производным гуанидина. Обладает широким спектром антибактериального, противовирусного, фунгицидного действия, используется в качестве дезинфектантов. Главным достоинством является способность образовывать полимерную пленку, обеспечивающую защиту поверхности от действия микроорганизмов на длительное время [1].

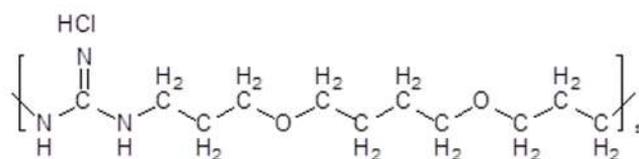


Рисунок 1. Структурная формула полигуанидина

Однако данное соединение обладает токсическими свойствами. По типу токсического действия оно может быть отнесено к гемолитическим и гепатотропным веществам [1]. В то же время он является растворимым полиэлектролитом, что позволяет синтезировать на его основе новые полимеры заданной молекулярной массы и архитектуры с широкой вариацией функциональных групп, а введение в структуру звеньев другого строения позволяет снизить токсичность вещества с сохранением или усилением его антимикробной активности.

Для создания полимерных комплексов выбраны полимеры-носители: поли-N-винилпирролидон, поли-N-винилформамид, поли-N-метил-N-винилацетамид.

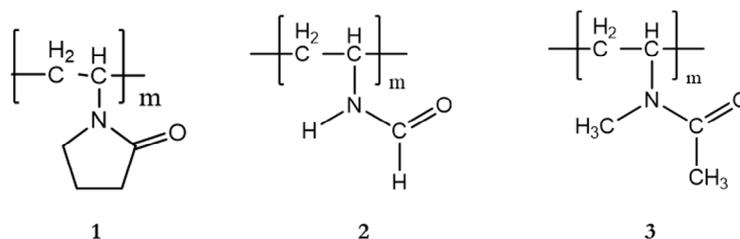


Рисунок 2. Структурные формулы полимеров-носителей

Примечание: поли-N-винилпирролидон (1); поли-N-винилформамид (2); поли-N-метил-N-винилацетамид (3)

Данные полимеры являются нетоксичными веществами, и находят свое применение в фармацевтической, медицинской и пищевой промышленности. [2,3] Поэтому их использование целесообразно для создания новых эффективных гуанидинсодержащих дезинфицирующих средств, сочетающих в себе низкие токсические свойства и высокий уровень антимикробной активности.

**Целью** данной работы является создание полимерных систем на основе ПГ и изучение их антимикробных свойств.

Для достижения данной цели поставлены **задачи**:

- 1) получение полимеров-носителей;
- 2) формирование комплексов с полигуанидином, доказательство строения полученных комплексов;
- 3) изучение антимикробной активности исследуемых соединений в отношении широкого спектра микроорганизмов;

**Материалы и методы.** Синтез гомополимеров проводился методом радикальной полимеризации в воде в запаянных ампулах в атмосфере аргона при температуре 65 °С в присутствии азоинициатора 2,2'-бисазобисизобутиронитрила в течение 24 часов. Полученные гомополимеры растворяли в воде и лиофильно высушивали. Состав полученных гомополимеров и их структура определялись по данным элементного анализа на азот и ИК – спектроскопией. Характеристическую вязкость гомополимеров определяли с помощью вискозиметра Уббелоде в растворе 0.1 н NaCl при 25 °С. Молекулярную массу оценивали методами статического и динамического светорассеяния.

Для образования комплексов использовали ПГ с молекулярной массой 10000 Да. Комплексообразование проводили в воде при перемешивании. К предварительно растворённым в воде полимерам добавлялся раствор ПГ. Полученный раствор лиофильно сушили.

Для определения антимикробной активности полигуанидина и полученных комплексов на его основе использовали тест-микроорганизмы, указанные в Государственной Фармакопее (ГФ) XIV: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida albicans* ATCC 10231.

Антимикробную активность выявляли методом серийных разведений в жидких питательных средах (мясопептонный бульон (МПБ) для бактерий и бульон Сабуро для грибов) с последующим культивированием при необходимой температуре и высевом на соответствующие плотные питательные среды для установления минимальной бактерицидной концентрации (МБК).

Работа проводилась в асептических условиях. В экспериментальные пробирки вносили 1 мл жидкой питательной среды. 1 мл раствора исследуемого вещества вносили в первую пробирку с 1 мл жидкой питательной среды, и далее проводили двукратные разведения. Аналогично данные операции выполняли для каждого исследуемого полимерного комплекса и чистого раствора ПГ для сравнения действия.

После проведения серии разведений в пробирки добавлялась взвесь тест микроорганизма. Микробная нагрузка составляла 10<sup>5</sup> клеток/мл тест микроорганизмов. Взвесь готовилась на основе визуального сравнения суспензии микроорганизма со стандартом мутности концентрацией 10<sup>9</sup> клеток/мл. Далее с помощью разведений получали рабочую суспензию клеток с концентрацией 10<sup>5</sup> клеток/мл. 0,1 мл данной взвеси вносились в каждую экспериментальную пробирку и в пробирку с контролем, где присутствовала только питательная среда и отсутствовало исследуемое вещество.

Пробирки с бактериями инкубировали в термостате 24 часа при температуре  $32,5 \pm 2,5$  °С, пробирки с грибами – 48 часов при температуре  $22,5 \pm 2,5$  °С.

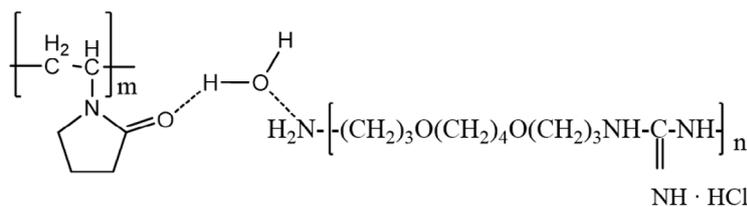
После инкубации из пробирок, в которых не наблюдался видимый рост микроорганизмов проводили высев в виде штриха на чашки Петри с плотной питательной средой для определения МБК. Чашки инкубировали в термостате 24 часа при температуре  $32,5 \pm 2,5$  °С для бактерий и 48 часов при температуре  $22,5 \pm 2,5$  °С для грибов. После инкубации отмечали наличие или отсутствие роста. МБК определяли как наименьшую концентрацию вещества, при которой рост исследуемых тест-культур на плотной питательной среде отсутствовал.

**Результаты и обсуждение.** В ходе синтеза были получены 8 образцов, четыре из которых содержат 1 % ПГ и 99 % синтезированного полимера-носителя и четыре, содержащих 5 % ПГ и 95 % полимера.

**Таблица – Характеристика полимерных комплексов полигуанидина**

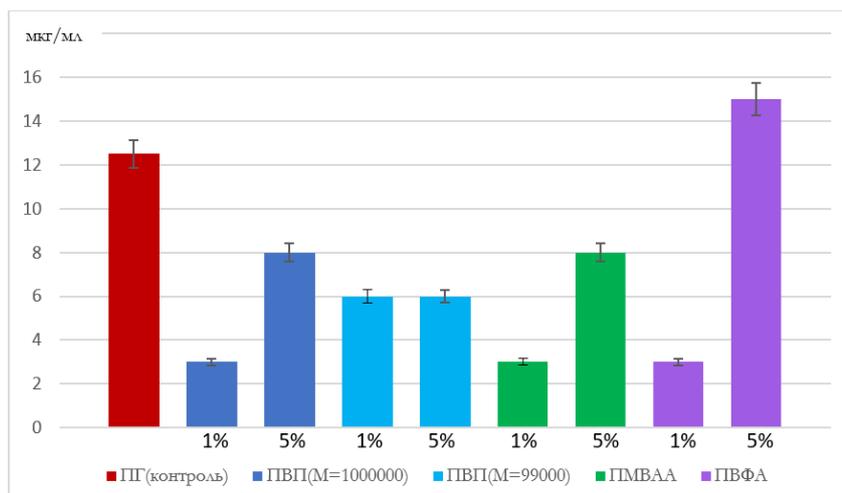
Номер образца	Обозначение	Молекулярная масса сополимера, Да	Концентрация ПГ, %
1	ПВП-ПГ	1000000	1
2	ПВП-ПГ		5
3	ПВП-ПГ	99000	1
4	ПВП-ПГ		5
5	ПМВАА-ПГ	134000	1
6	ПМВАА-ПГ		5
7	ПВФА-ПГ	360000	1
8	ПВФА-ПГ		5

Формирование комплекса происходит за счет образования водородных связей между ПГ и сополимером, гидратный слой, образующийся вокруг полимера выступает в качестве мостика для этого взаимодействия.



**Рисунок 3. Образование комплекса между ПВП и ПГ**

Результаты антимикробной активности исследуемых комплексов в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* приведены на рисунках 4 и 5.



**Рисунок 4. МБК комплексов в пересчёте на полигуанидин в отношении *Staphylococcus aureus***

Показано, что все синтезированные комплексы кроме ПВФА-ПГ с содержанием ПГ 5 % проявляют большую антимикробную активность, чем исходный препарат (контроль). Значения МБК комплексов в пересчете на активное вещество оказались меньше чем МБК чистого полигуанидина.

Выявлено, что образцы с содержанием ПГ 1 % оказались более эффективными, чем с содержанием 5 %. Активность 1 % комплексов в 2-4 раза превосходила активность образцов с концентрацией ПГ 5 %. Наиболее эффективными полимерами-носителями оказались ПВП и ПМВАА.

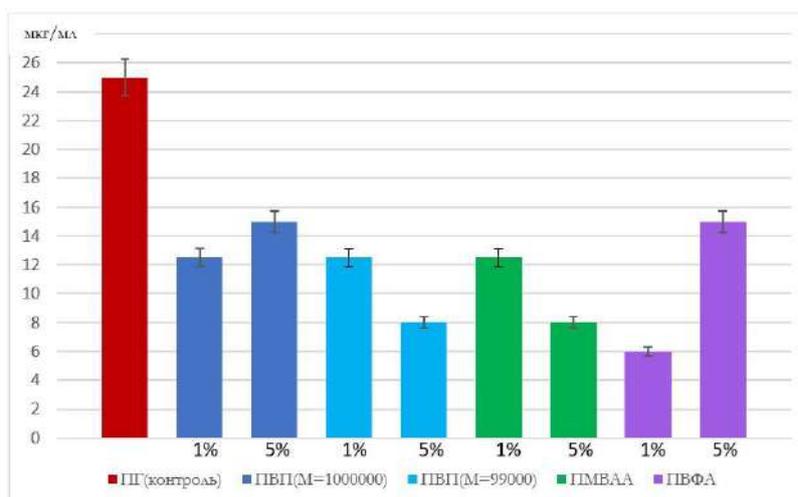


Рисунок 5. МБК комплексов в пересчёте на полигуанидин в отношении *Escherichia coli*

Все синтезированные комплексы также оказались активнее контроля в отношении *Escherichia coli*.

Выявлено, что комплексы ПВП-ПГ (M=1000000) и ПВФА-ПГ с содержанием ПГ 1 % оказывают больший эффект чем образцы с концентрацией ПГ 5 %, а комплексы ПВП-ПГ (M=99000) и ПМВАА-ПГ более эффективны с концентрацией ПГ 5 %. Зависимость между содержанием полигуанидина и полимера-носителя в комплексе и антимикробным действием соединения не наблюдалась.

В отношении *Pseudomonas aeruginosa* получены значения МБК 50 мкг/мл сопоставимые с контролем, данные МБК чистого ПГ также были достаточно высокими (50 мкг/мл). Это может быть связано с высокой устойчивостью *Pseudomonas aeruginosa*, в связи с её разнообразными механизмами резистентности к антимикробным веществам.

Обнаружена противогрибковая активность чистого ПГ в отношении *Candida albicans*, МБК ПГ составила 12,5 мкг/мл, при этом МБК синтезированных комплексов составила 15 мкг/мл, данный результат можно считать сопоставимым с контролем.

**Заключение.** Были синтезированы 4 гомополимера, на их основе получены полимерные комплексы с ПГ, с содержанием ПГ 1 % и 5 %. Выявлено выраженное антимикробное действие комплексов в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Обнаружена зависимость между содержанием полигуанидина и полимера-носителя в комплексе и антимикробным действием соединения в отношении *Staphylococcus aureus*.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.27.00 Микробиология

61.59.37 Химическая модификация высокомолекулярных соединений

76.03.43 Медицинская микробиология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воинцева И. И., Гембицкий П. А. Полигуанидины – дезинфекционные средства и полифункциональные добавки в композиционные материалы. Москва: ЛКМ-пресс. 2009. 303 с.
2. Kurakula M., Rao G. S. N. K. Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition // Journal of drug delivery science and technology. 2020. Vol. 60. Art. 60. doi:10.1016/j.jddst.2020.102046
3. Панарин Е. Ф., Лавров Н. А., Соловский М. В., Шальнова Л. И. Полимеры – носители биологически активных веществ. Санкт-Петербург: ЦОП «Профессия», 2014. 304 с.

## SUMMARY

### ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF POLYGUANIDINE POLYMER COMPLEXES

**Ilchenko A.S.**<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0005-2960-3707)

Scientific supervisors: **Ananieva E.P.**<sup>1</sup>, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of Microbiology (ORCID: 0009-0006-4165-1856),

**Nesterova N.A.**<sup>2</sup>, Senior Researcher, laboratory of hydrophilic polymers (ORCID: 0000-0002-5459-3513)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg Prof. Popova, 14, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of High-Molecular Compounds, Russian academy of Sciences  
199004, Saint-Petersburg, Bolshoy pr., 31, Russian Federation

**E-mail:** Aleksandra.ilchenko@spcpcu.ru

As a result of the studies, water-soluble polymer complexes of polyguanidine with carrier polymers poly-N-vinylpyrrolidone (PVP), poly-N-vinylformamide (PVFA), as well as with poly-N-methyl-N-vinyl acetamide (PMVAA) containing 1 % and

5 % polyguanidine were synthesized. The antimicrobial activity of the studied complexes against a wide range of microorganisms was determined. A relationship was found between the content of polyguanidine and the carrier polymer in the complex.

**Key words:** *polyguanidine, antimicrobial activity, poly-N-vinylpyrrolidone, poly-N-vinylformamide, poly-N-methyl-N-vinylacetamide, polyguanidine polymer complex.*

## REFERENCES

1. Vointseva I. I., Gembitsky P. A. Polyguanidines – disinfectants and multifunctional additives in composite materials. Moscow: LKM-press. 2009. 303 p. (In Russ.)
2. Kurakula M., Rao G. S. N. K. Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition // Journal of drug delivery science and technology. 2020. Vol. 60. Art. 60. doi:10.1016/j.jddst.2020.102046
3. Panarin E. F., Lavrov N. A., Solovsky M. V., Shalnova L. I. Polymers are carriers of biologically active substances // St. Petersburg: TsOP «Professiya», 2014. 304 p. (In Russ.).

УДК 54.058:54.056

## ПРОДУКТЫ БЕЛКОВОЙ ПРИРОДЫ И САХАРА, ВЫДЕЛЯЕМЫЕ ИЗ ОТХОДОВ МОЛОЧНОГО ПРОИЗВОДСТВА

Кидяева А.В., студ. 4 курса

Руководитель: Котова Н.В., канд. хим. наук, доцент кафедры биотехнологии  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** alina.kidyaeva@spcru.ru

Работа содержит обзор литературных источников, посвященных побочным продуктам молочного производства и вариантам их использования в качестве вторичного сырья для производства дополнительных количеств молочной продукции и выделения биологически ценных веществ.

**Ключевые слова:** *переработка, вторичное молочное сырье, обезжиренное молоко, пахта, молочная сыворотка.*

Молочное производство – одно из наиболее востребованных направлений отрасли пищевой промышленности в России. По итогам 2023 года производство молока в нашей стране достигло 33,5 млн тонн. По сравнению с данными за 2022 год, эта цифра выросла приблизительно на 0,5 млн тонн. Также по результатам 10 месяцев 2023 года (январь-октябрь) фиксировался рост изготовления основных категорий лактицинии (молочных продуктов): по производству сливок рост составил почти 21 % (всего выпущено 254,8 тыс. тонн), по производству сыров – 16 % (всего выпущено 649,6 тыс. тонн), по производству мороженого – 12 % (всего выпущено 474,6 тыс. тонн), по производству сметаны – 8 % (всего выпущено 488,5 тыс. тонн). Тенденции роста и без того немалых объемов молочного производства в дальнейшем планируется поддерживать, ведь в настоящий момент индикатор самообеспеченности молочной продукцией достигает только 90 % [1, 2].

Вместе с ростом мощности предприятий молочной промышленности увеличивается и объем отходов их деятельности. Наиболее значимыми являются именно отходы, обладающие высокой питательной и энергетической ценностью. К таковым относятся обезжиренное молоко, молочная сыворотка и пахта (или обезжиренные сливки), которые обобщенно называются вторичным молочным сырьем. При беспечном сливании данной категории отходов в водоемы без подвергания их переработке не только неизбежно теряются потенциальные ресурсы, но и наносится большой ущерб окружающей среде. Для сравнения, 1 тонна молочной сыворотки загрязняет окружающую среду так же, как 100 м<sup>3</sup> хозяйственно-бытовых стоков, учитывая, что масштаб образования молочной сыворотки доходит до 90 % от массы исходного молока при получении из него сыров или творога [3].

Актуальность работы заключается в том, что переработка побочных продуктов молочного производства сейчас находится на низком уровне, тогда как существует множество способов значительно уменьшить количество отходов подобных предприятий.

**Целью** данной работы является обзор основных литературных данных, касающихся экономически и практически значимых побочных продуктов молочного производства, их состава, способов переработки, а также практики выделения из них соединений белкового и углеводного строения, представляющих биологическую ценность.

Вторичное молочное сырье (ВМС) сохраняет в себе все составные части цельного молока, но в других соотношениях. Степень перехода основных компонентов молока в ВМС представлена в таблице 1 [4].

**Таблица 1 – Степень перехода основных компонентов молока в ВМС**

Компоненты молока (100 %)	Степень перехода, %		
	в обезжиренное молоко	в пахту	в молочную сыворотку
Молочный жир	1,4	14,0	5,5
Общий белок, в т.ч.	99,6	99,4	24,3
казеин	99,5	99,5	22,5
сывороточные белки	99,8	99,6	95,0
Лактоза	99,5	99,4	99,5
Минеральные соли	99,8	99,6	98,0
Сухое вещество	70,4	72,8	52,0

Усредненные данные о содержании (в %) основных компонентов молока в нем и в ВМС приведены в таблице 2 [4].

**Таблица 2 – Содержание основных компонентов в % в цельном молоке и в ВМС**

Компоненты	Цельное молоко	Обезжиренное молоко	Пахта	Молочная сыворотка
Молочный жир	3,7	0,05	0,5	0,2
Белки	3,3	3,3	3,3	0,9
Лактоза	4,8	4,8	4,7	4,8
Минеральные соли	0,7	0,7	0,7	0,6
Сухое вещество	12,5	8,8	9,1	6,5

Переработка вторичного молочного сырья осуществляется двумя путями:

- 1) полное включение сырья во вновь производимый молочный продукт, например, в напиток, сыр, творог;
- 2) использование сырья как источника полезных органических соединений (белков, углеводов).

**Обезжиренное молоко** является побочным продуктом производства сливок из цельного молока при его сепарировании. Масса образуемого побочного продукта составляет примерно 90 % от сепарируемого молока и может колебаться в зависимости от степени концентрирования жира в целевом продукте (сливках). В соответствии с принятыми нормативами, концентрация молочного жира в обезжиренном молоке не должна превышать 0,05 %. Ценность обезжиренного молока по определенным параметрам превосходит даже ценность исходного сырого молока. Например, обезжиренное молоко содержит почти в 1,5 раза больше липотропного антиатеросклеротического вещества – холина. Помимо этого, набор аминокислот, в том числе незаменимых, обезжиренного молока и его производных богаче, чем в цельном молоке.

Аналогичность состава обезжиренного молока с цельным молоком (см. таблицу 2) обуславливает его активную переработку в другие молочные продукты, которые отличаются высоким содержанием белка. Наиболее востребовано получение продуктов с полным переходом в них сухих веществ обезжиренного молока: кисломолочных напитков и напитков с наполнителями. Также часто обезжиренное молоко становится сырьем для создания сыра, творога, паст и кремов с низкой жирностью или заменителей цельного молока для выпойки молодняка сельскохозяйственных животных, необходимая жирность которых достигается введением заменителей молочного жира.

Однако особое место в направлениях использования обезжиренного молока приходится на изготовление молочного-белковых концентратов, в частности казеина и сывороточных белков. Белок молочный – продукт направленного воздействия на весь белковый комплекс молока – получают при добавлении в обезжиренное молоко с кислотностью не более 21 °Т, нагретое до 96 °С, хлорида кальция CaCl<sub>2</sub>. Между казеинат-кальцийфосфатным комплексом (ККФК) и добавленной солью происходит катионный обмен, приводящий к обогащению кальцием ККФК и понижению рН раствора с 6,5 до 5,0. Подобные изменения влекут потерю термостойкости мицелл казеина, в результате чего они агрегируют, укрупняются и образуют хлопья с денатурированными сывороточными белками. Данный способ выделения сывороточных белков также называется термокальциевой коагуляцией.

Большой популярностью пользуется выделение казеина из обезжиренного молока. Разработано значительное количество приемов выделения или концентрирования казеина: от кислотной и сычужной коагуляции с последующим отделением казеинового осадка до технологий казеинового концентрата посредством ультрафильтрации или использования полисахаридов. С помощью обработки казеина щелочами возможно получение совершенно другого ценного продукта – казеината (соли казеиновой кислоты).

Ангиогенин и текстурный молочный белок представляют собой еще два целевых продукта переработки обезжиренного молока.

**Пахта** – вторичное молочное сырье, получаемое при производстве сливочного масла из пастеризованных сливок. В зависимости от вида изготавливаемого масла получаемая пахта подразделяется на сладкую и кислую. Кислотности двух видов пахты различаются примерно в 2 раза [5].

Биологическую ценность пахты трудно переоценить. Во-первых, в пахту переходит до 75 % фосфолипидов, которые обладают выраженными биологическими свойствами: участвуют в нормализации жирового и холестерина обмена, входят в состав тканей, крови и мембранных систем клеток, активизируют работу ферментов. Во-вторых, пахта

содержит минимальное количество холестерина (30 мг в 100 г) и большое количество высокоценных жирных кислот: линоленовой, линолевой, арахидоновой. Перечисленные преимущества пахты обуславливают рекомендации внедрения ее в рацион питания всех возрастных групп населения.

Пищевая и диетическая ценность пахты определяет необходимость ее полного сбора и использования исключительно для производства продуктов питания. В отличие от обезжиренного молока, пахта, которую также называют обезжиренными сливками, содержит примерно в 10 раз больше молочного жира (см. таблицу) и не уступает обезжиренному молоку по содержанию БАВ. Несмотря на это, варианты переработки пахты несколько переключаются с путей использования обезжиренного молока.

Основными направлениями промышленной переработки пахты можно назвать следующие:

- нормализация цельномолочной продукции,
- производство напитков, в т. ч. кисломолочных и с наполнителями;
- производство белковых продуктов (творог, сыр);
- производство сгущенной и сухой пахты;
- выделение компонентов пахты ультрафильтрацией.

В отличие от пахты от сладкосливочного масла, которая используется во всех вариантах переработки пахты, пахту от кислосливочного масла не направляют на сгущение и сушку, что связано с повышенной кислотностью исходного сырья.

**Молочная сыворотка** – вторичное молочное сырье, побочный продукт производства сыра, творога и казеина. Молочная сыворотка сильно отличается по соотношению компонентов от двух рассмотренных ВМС, но не менее ценных с биологической точки зрения. Большое содержание относительно медленно гидролизующегося углевода – лактозы – в молочной сыворотке способствует ограничению процессов брожения, нормализации жизнедеятельности полезной микрофлоры и предупреждению аутоинтоксикации. Визитная карточка молочной сыворотки – сывороточные белки – является оптимально сбалансированным по аминокислотному составу компонентом. Так, значительное содержание цистина и метионина создает хорошие возможности для регенерации белков печени, гемоглобина и белков плазмы крови. К тому же молочная сыворотка несет в своем составе все незаменимые аминокислоты [6].

Компонентные составы и свойства подсырной, творожной и казеиновой молочной сывороток во многом схожи. Основное их отличие состоит в титруемой кислотности, которая для подсырной сыворотки колеблется в интервале 15-25 °Т, что примерно в 3 раза меньше титруемой кислотности творожной сыворотки и примерно в 4 раза – казеиновой.

Как уже отмечалось, из 10 кг молока, поступающего на переработку, образуется 1 кг целевых продуктов и 9 кг молочной сыворотки. В настоящее время рационально используется не более 50 % получаемых объемов молочной сыворотки, тогда как остальная часть свободно сбрасывается в открытые воды, загрязняя их [7]. Но ведь какой невероятно полезный ресурс при этом попросту теряется. Полное использование всех компонентов молочной сыворотки позволяет вырабатывать продукты как для непосредственного потребления, так и для длительного хранения.

Раздельное использование компонентов дает возможность извлекать молочный жир, комплекс белков или их отдельные фракции, лактозу и минеральные соли. Неограниченные возможности при реализации этого направления промышленной переработки молочной сыворотки представляются за счет использования методов молекулярно-ситовой фильтрации: ультрафильтрации, гельфильтрации, ионного обмена, электродиализа и сорбции.

Рассмотрим более подробно вопрос выделения сывороточных белков и лактозы из молочной сыворотки как продукта, сильно обогащенного этими веществами.

Под обширным названием «сывороточные белки» объединено весомое число разновидностей белков, которые остаются в растворенном состоянии после выпадения в осадок казеина, то есть при рН 4,6 и температуре 20 °С. Большую часть фракции сывороточных белков составляют β-лактоглобулин, α-лактоальбумин, иммуноглобулины, лактоферрин, лактопероксидаза и еще примерно 70 видов белков, в том числе ферментов, которые называют минорными компонентами сыворотки [8]. Сывороточные белки можно выделять из сырья совместно, например, в виде микропиртулята. Но развивающимся и перспективным направлением переработки молочной сыворотки являются открытия, касающиеся раздельного получения перечисленных белков в чистом виде.

**Микропартитулят** сывороточных белков – это концентрат данных белков, подвергшийся тепловой обработке при 80-95 °С с применением сильных механических воздействий (для более эффективной агрегации), упаренный и высушенный при необходимости. Сам концентрат при этом готовят из сладкой подсырной сыворотки, поэтапно сепарируя ее с целью отделения молочного жира, пастеризуя для уничтожения вегетативных форм микроорганизмов и концентрируя на ультрафильтрационной установке для удаления части лактозы и минеральных веществ, препятствующих процессу агрегации белков. Преимущество микропартитулята перед обычным концентратом белков заключается в его мелкодисперсности, свойстве, определяющем многофункциональность свойств продукта. Белки микропартитулята находятся в денатурированной форме, которая обуславливает их стабильность в широком диапазоне рН и температур. Микропартитулят сывороточных белков возможно использовать как заменитель молочного жира при производстве молочных продуктов (сыра, творога), существуют технологии его применения при изготовлении низкожирной сметаны [9].

Примерно 70-80 % всех сывороточных белков приходится на два низкомолекулярных белка: β-лактоглобулин и α-лактоальбумин.

**β-лактоглобулин** – сывороточный белок, который при рН 5,2-7,5 находится в виде димера со 162 аминокислотными остатками в каждой пептидной цепочке и молекулярной массой каждого из полипептидов 18 кДа; изоэлектрическая точка белка находится в диапазоне 5,14-5,49, а температура денатурации примерно равна 78 °С. Биологическая функция β-лактоглобулина состоит в транспортировке липофильных соединений, таких как токоферол или витамин А [7].

**$\alpha$ -лактоальбумин** – сывороточный белок, состоящий из 123 аминокислотных остатков и имеющий молекулярную массу 14 кДа, его изоэлектрическая точка лежит в интервале 4,2-4,8, температура денатурации – 62 °С. С физиологической точки зрения  $\alpha$ -лактоальбумин отвечает за модуляцию лактозы в молочной железе. В отличие от  $\alpha$ -лактоглобулина, который считается сильным аллергеном,  $\alpha$ -лактоальбумин является прекрасной добавкой для детских смесей, поскольку хорошо усваивается с первых дней жизни ребенка [7].

Проблема полного выделения и разделения  $\beta$ -лактоглобулина и  $\alpha$ -лактоальбумина уже давно начала интересовать ученых и по настоящее время является предметом обширных исследований, несмотря на превосходные достижения отечественных и зарубежных научных деятелей. Существуют технологии  $\beta$ -лактоглобулина и  $\alpha$ -лактоальбумина в денатурированной и нативной формах [10, 11].

Получение денатурированных или частично денатурированных белков основано на различии их растворимости при одной и той же ионной силе раствора. Например, существует метод, включающий нагревание концентрата смеси  $\beta$ -лактоглобулина и  $\alpha$ -лактоальбумина при pH 3,8 до 55 °С и выдерживание при этой температуре 30 мин; выпадающий в осадок  $\beta$ -лактоглобулином отделяется от растворимого  $\beta$ -лактоглобулина и других сывороточных белков центрифугированием; осадок  $\alpha$ -лактоальбумина растворяют в воде, доводят pH до значений, близких к нейтральным, и высушивают. Супернатант, обогащенный  $\beta$ -лактоглобулином, концентрируют методом ультрафильтрации/диализации и высушивают. Также для разделения рассматриваемых белков возможно применение свойства  $\beta$ -лактоглобулина находиться в состоянии димера или мономера в зависимости от pH. Димерная форма  $\beta$ -лактоглобулина имеет суммарную молекулярную массу 37 кДа и легко может быть отделена от  $\alpha$ -лактоальбумина при pH 5,5, однако степень очистки  $\alpha$ -лактоальбумина при этом крайне низка [10].

Выделять белки в нативном виде технологически труднее, чем в поврежденном, но они обладают большими перспективами для дальнейшего использования. В нативном виде рассматриваемые белки выделяют методами аффинной, ионообменной или гель-хроматографии нередко в сочетании с мембранными технологиями. Разработаны методы, позволяющие выделять нативный, очищенный практически до гомогенности  $\beta$ -лактоглобулин [11].

**Имуноглобулины**, входящие в молочную сыворотку, представлены классами IgG, IgA и IgM. Антитела молочной сыворотки в подавляющем большинстве представлены именно IgG, причем подкласс IgG1 (14 мг/мл) количественно преобладает над подклассом IgG2 (11 мг/мл). Активно разрабатываются варианты комплексного выделения иммуноглобулинов из молочной сыворотки, используя методы, одинаково селективные по отношению к любому классу антител. Так, проводились работы по хроматографическому выделению иммуноглобулинов с использованием синтетических пептидных сорбентов – миметиков, которые имитируют аффинные свойства иммуноглобулинсвязывающих белков (протеинов А и G). Однако при таком способе выделения фракция иммуноглобулинов была «загрязнена»  $\beta$ -лактоглобулином. В отличие от синтетических аналогов, природные протеины А и G связывают преимущественно иммуноглобулины класса G, поэтому с их помощью возможно получить очищенный от других антител IgG. Помимо аффинной хроматографии разработана многостадийная процедура получения концентрата (40-75 %) иммуноглобулинов в которой ультра-, микрофильтрация и обратный осмос чередуются с катионообменной хроматографией [12].

**Лактоферрин** – белок молочной сыворотки с молекулярным весом 77 кДа, который состоит из 700 аминокислотных остатков и имеет изоэлектрическую точку 7,9. Лактоферрин обладает антимикробными свойствами, способен ингибировать действие свободных радикалов, а также связывать железо [7].

**Лактопероксидаза** – белок молочной сыворотки, обладающий антимикробной активностью. Структурно лактопероксидаза представляет собой 612 связанных аминокислотных остатков, имеет молекулярную массу примерно равную 78 кДа, наименее растворима при pH 9,6 (ее изоэлектрическая точка) [7].

Как вещества с выраженным антимикробным действием лактоферрин и лактопероксидаза активно используются в качестве консервирующих добавок в пищевых продуктах, косметических и офтальмологических средствах.

Лактоферрин и лактопероксидаза являются щелочными белками, что подтверждается высокими значениями их изоэлектрических точек. В нейтральных и слабокислых растворах эти белки существуют в катионной форме, поэтому в основу их выделения положены методы катионообменной хроматографии. Например, одна из технологий лактоферрина и лактопероксидазы заключается в проведении сорбции очищенной от жира и казеиновых частиц сыворотки на молекулярных сорбентах, десорбировании белков деминерализованной водой и последующей катионообменной хроматографии. Десорбирование с катионообменника проводят градиентом концентрации NaCl в Na-фосфатном буфере при pH 7,7. Лактоферрин десорбируется при большей концентрации NaCl в буфере, чем лактопероксидаза. Примечательно, что фракции лактопероксидазы имеют насыщенный желтый цвет, а лактоферрина – светло-розовый. Чистота фракций оценивается по соотношению оптической плотности раствора при длине волны хромовой группы и оптической плотности раствора при 280 нм [13].

**Ангиогенин** – минорный сывороточный белок с молекулярной массой около 14 кДа и изоэлектрической точкой, превышающей pH 10,5. Его особенность состоит в проявлении специфической рибонуклеазной активности, благодаря чему он выступает мощным фактором роста кровеносных сосудов. Ангиогенин как основной компонент входит в состав препаратов для заживления ран различного генезиса.

Генноинженерные методы получения ангиогенина слишком затратны с экономической точки зрения, поэтому перспективной является разработка методов его выделения из молочных продуктов, в том числе из обезжиренного молока и молочной сыворотки. Сейчас наиболее эффективной разработанной методикой получения ангиогенина из молочного сырья служит ее способ выделения с применением катионообменной и гидрофобной хроматографии. На катионообменниках ангиогенин хорошо сорбируется, благодаря своей высокой изоэлектрической точке, и после сорбции очищается от большинства балластных примесей, за исключением своего структурного аналога – фермента РНК-азы А. Очищения от РНК-азы А удается достигнуть проведением гидрофобной хроматографии, при которой белки элюируют

с поверхности сорбента понижающимся градиентом концентрации сульфата аммония. В результате ангиогенин и РНК-аза А выходят из колонки отдельными пиками. Выход ангиогенина при описанном способе очистки составляет 49 % при степени очистки в 12000 раз [14].

**Лактоза**, или молочный сахар, по химической структуре является дисахаридом, мономерами которого,  $\beta$ -D-галактопираноза и  $\alpha$ -D-глюкопираноза, связаны  $\beta$ -1-4 гликозидной связью. Лактоза – это востребованный для пищевой и фармацевтической промышленности продукт. Ее добавляют в детское питание, хлебобулочные и кондитерские изделия, а также используют в производстве антибиотиков и таблеток.

Поскольку молочная сыворотка содержит лактозу в большом количестве и считается относительно дешевым сырьем, выделение лактозы из нее не редкость. На практике лактозу выделяют одним из двух способов: кристаллизацией лактозы из сгущенной молочной сыворотки при пониженных температурах (2-3 °С) или сушкой глубоко очищенной молочной сыворотки. Для очистки молочной сыворотки от углеводов последовательно проводятся центрифугирование на саморазгружающихся сепараторах для отделения молочного жира и казеиновой пыли, тепловая денатурация сывороточных белков в сочетании с химическими способами коагуляции, ультрафильтрацией или сорбцией и сорбция небелковых азотистых соединений на макропористых ионитах или природных сорбентах. Отделение кристаллов лактозы от мелассы (маточный раствор, содержащий растворенные остатки лактозы) проводят в центрифугах отстойного или фильтрующего типа [4].

Заслуживает внимания факт того, что на выделении из молочной сыворотки составляющих компонентов можно не останавливаться. Разработаны оригинальные варианты биологических и физико-химических воздействий на молочную сыворотку, предполагающих получение производных компонентов: конверсия лактозы в лактулозу, гидролиз лактозы до моноз, протеолиз белков ферментами [4].

Таким образом, проведение обзора информации из литературных источников по тематике переработки побочных продуктов молочного производства показало, что методы переработки обезжиренного молока, пахты и молочной сыворотки весьма разнообразны, они позволяют как можно более полно использовать ресурсы молока с целью не только дополнительного изготовления молочной продукции, но и выделения биологически ценных компонентов.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 62.01.91 Отходы производства и их переработка. Вторичное сырье. Ресурсосбережение
- 62.13.39 Биотехнологическое получение пептидов, сахарозаменителей

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). URL: <https://rosstat.gov.ru/statistic> (дата обращения: 10.02.2024).
2. В России производство молока по итогам 2023 года достигло 33,5 млн тонн // Информационное агентство ТАСС. URL: <https://tass.ru/ekonomika/19791331> (дата обращения: 10.02.2024).
3. Волкова Т. А., Свириденко Ю. Я. Перспективные направления переработки молочной сыворотки // Переработка молока. 2014. N 5. С. 6–9.
4. Храпцов А. Г., Василисин С. В. Промышленная переработка вторичного молочного сырья: обезжиренное молоко, молочная сыворотка, пахта. Москва: ДеЛи принт, 2003. 98 с.
5. Пахта – вторичное молочное сырье / Ф. А. Вышемирский, В. М. Силин, Е. В. Топникова, Н. Г. Красуля // Переработка молока. 2005. N 1(63). С. 28-29.
6. Храпцов А. Г. Реализация феномена молочной сыворотки в технологической платформе индустрии питания // Индустрия питания. 2017. N 3(4). С. 23-29.
7. Молочная сыворотка: обзор работ. Часть 1. Классификация, состав, свойства, производные, применение / И. В. Паладий, Е. Г. Врабие, К. Г. Спринчан, М. К. Болога // Электронная обработка материалов. 2021. T 57. N 1. С. 52-69. doi: 10.5281/zenodo.4456698.
8. Ельчанинов В. В., Коваль А. Д., Белов А. Н. Некоторые технологические аспекты получения сывороточных белков коровьего молока // Молочная промышленность. 2015. N 12. С. 46-49.
9. Перспективы использования микропартикулята сывороточных белков / М. Н. Асланова, И. К. Куликова, И. А. Евдокимов [и др.] // Переработка молока. 2014. N 5(175). С. 42-43.
10. Ельчанинов В. В., Коваль А. Д., Белов А. Н. Некоторые технологические аспекты получения сывороточных белков коровьего молока. 3. Получение  $\beta$ -лактоглобулина и  $\alpha$ -лактоальбума в денатурированной или частично денатурированной форме // Молочная промышленность. 2015. N 4. С. 50-52.
11. Ельчанинов В. В. Некоторые технологические аспекты получения сывороточных белков коровьего молока. 4. Получение  $\beta$ -лактоглобулина и  $\alpha$ -лактоальбума в неденатурированной (нативной) форме // Молочная промышленность. 2015. N 12. С. 46-49.
12. Ельчанинов В. В., Коваль А. Д., Белов А. Н. Некоторые технологические аспекты получения сывороточных белков коровьего молока. 7. Получение иммуноглобулинов и гликомакропептида // Молочная промышленность. 2017. N 4. С. 53-56.
13. Ельчанинов В. В., Коваль А. Д., Белов А. Н. Некоторые технологические аспекты получения сывороточных белков коровьего молока. 5. Получение лактоферрина и лактопероксидазы // Молочная промышленность. 2016. N 9. С. 66-68.
14. Ельчанинов В. В. Некоторые технологические аспекты получения сывороточных белков коровьего молока. 8. Получение ангиогенина // Молочная промышленность. 2018. N 4. С. 40-41.

## SUMMARY

### PROTEIN AND SUGAR PRODUCTS EXTRACTED FROM DAIRY WASTE

**Kidyayeva A.V.**, 4<sup>th</sup> year student

Supervisor: **Kotova N.V.**, Candidate of chemical sciences, Associate Professor of the Department of Biotechnology  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova 14, Russian Federation

**E-mail:** alina.kidyayeva@spcpcu.ru

The work contains an overview of literary sources devoted to dairy by-products and options for their use as secondary raw materials for the production of additional quantities of dairy products and the isolation of biologically valuable substances.

**Key words:** *processing, secondary dairy raw materials, defatted milk, buttermilk, milk whey.*

## REFERENCES

1. Federal State Statistics Service (Rosstat). Available at: <https://rosstat.gov.ru/statistic> (Accessed: 10.02.2024). (In Russ.)
2. In Russia, milk production in 2023 reached 33.5 million tons // TASS, Russian news agency. Available at: <https://tass.ru/ekonomika/19791331> (Accessed: 10.02.2024). (In Russ.)
3. Volkova T. A., Sviridenko Yu. Ya. Promising areas of whey processing // Milk processing. 2014. N 5. P. 6-9. (In Russ.)
4. Khrantsov A. G., Vasilisin S. V. Industrial processing of secondary dairy raw materials. Skimmed milk. Milk whey. Moscow: DeLee Print, 2003. 104 p. (In Russ.)
5. Buttermilk – secondary dairy raw materials / F. A. Vyshemirsky, V. M. Silin, E. V. Topnikova, N. G. Krasulya // Milk processing. 2005. N 1(63). P. 28-29. (In Russ.)
6. Khrantsov A. G. Implementation of the phenomenon of whey in the technological platform of the nutrition industry // Food industry. 2017. N 3(4). P. 23-29. (In Russ.)
7. Milk whey: overview of work. Part 1. Classification, composition, properties, derivatives, use/I. V. Paladiy, E. G. Vrabie, K. G. Sprinchan, M. K. Bologna // Electronic processing of materials. 2021. Vol. 57. N 1. P. 52-69. doi: 10.5281/zenodo.4456698. (In Russ.)
8. Yelchaninov V. V., Koval A. D., Belov A. N. Some technological aspects of obtaining whey proteins of cow's milk // Dairy industry. 2015. N 2. P. 46-49. (In Russ.)
9. Prospects for the use of serum protein microparticulate / M. N. Aslanova, I. K. Kulikova, I.A. Evdokimova [et al.]// Milk processing. 2014. N 5(175). P. 42-43. (In Russ.)
10. Yelchaninov V. V., Koval A. D., Belov A. N. Some technological aspects of obtaining whey proteins of cow's milk.
3. Production of  $\beta$ -lactoglobulin and  $\alpha$ -lactoalbumin in denatured or partially denatured form // Dairy industry. 2015. N 4. P. 50-52. (In Russ.)
11. Yelchaninov V. V. Some technological aspects of obtaining whey proteins of cow's milk. 4. Production of  $\beta$ -lactoglobulin and  $\alpha$ -lactoalbumin in undenatured (native) form // Dairy industry. 2015. N 12. P. 46-49. (In Russ.)
12. Yelchaninov V. V., Koval A. D., Belov A. N. Some technological aspects of obtaining whey proteins of cow's milk.
7. Preparation of immunoglobulins and glycomacropptide // Dairy industry. 2017. N 4. P. 53-56. (In Russ.)
13. Yelchaninov V. V., Koval A. D., Belov A. N. Some technological aspects of obtaining whey proteins of cow's milk.
5. Production of lactoferrin and lactoperoxidase // Dairy industry. 2016. N 9. P. 66-68. (In Russ.)
- 14 Yelchaninov V. V. Some technological aspects of obtaining whey proteins of cow's milk. 8. Production of angiogenin // Dairy industry. 2018. N 4. P. 40-41. (In Russ.)

УДК 615.281.8

### ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА СЕРИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Ковтун М.М.**, маг. 2 курса обучения

Руководители: **Штро А.А.**<sup>1</sup>, канд. биол. наук, зав. лабораторией химиотерапии вирусных инфекций,

**Колодязная В.А.**<sup>2</sup>, канд. биол. наук, доцент, зав. кафедрой биотехнологии

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева

197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17, Российская Федерация

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

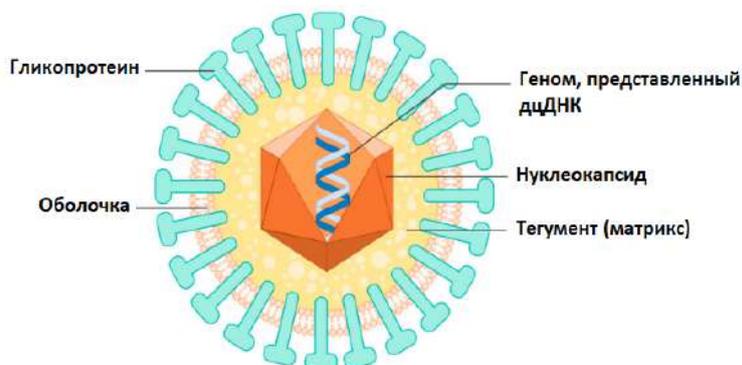
**E-mail:** maksim.kovtun@spcpcu.ru

В данной статье рассматривается распространённость цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) среди мирового населения и важность своевременной и обоснованной химиотерапии данного заболевания. Также представлены экспериментальные данные, полученные при исследовании серии экспериментальных веществ.

**Цель** работы – исследование цитотоксичности и противовирусной активности серии экспериментальных препаратов в отношении человеческого цитомегаловируса.

**Ключевые слова:** цитомегаловирус, химиотерапия, цитотоксичность, противовирусная активность.

Цитомегаловирус человека (ЦМВ), или вирус герпеса человека 5-го типа (ВГЧ-5) – вирус семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Betaherpesviridae*, содержащий двуцепочечную ДНК. Является одним из самых распространённых патогенов человека. В зависимости от социально-экономического положения региона, его носителями могут являться, по различным оценкам, от 56 % до 94 % людей [1].



**Рисунок. Структура вириона ЦМВ. Зрелые вирионы покрыты оболочкой, из которой выступают вирусные гликопротеины, и содержат двухцепочечный ДНК-геном, заключенный в капсид икосаэдрической симметрии, окруженный тегументом**

В 1971 году Андрэ Намиас предложил аббревиатуру ToRCH для обозначения наиболее часто встречающихся внутриутробных инфекций. Инфекции, входящие в данную группу, включают врожденный токсоплазмоз, врожденную краснуху, врожденную цитомегаловирусную инфекцию и неонатальную инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса. Инфекции, вызванные этими патологическими агентами, могут проявиться при рождении, в младенчестве или в более поздние годы жизни, даже спустя много лет. У новорожденных цитомегаловирусная инфекция встречается в 0,5-2 % случаев [2].

Цитомегаловирус, однажды попав в организм, остаётся в нём пожизненно, и при отсутствии нарушений функционирования иммунной системы, находится в латентном состоянии. Однако именно этот факт и обуславливает постоянную угрозу его реактивации. Вирус персистирует в CD34-положительных клетках-предшественниках и более дифференцированных лимфоидных и миелоидных иммунных клетках (в основном – в макрофагах и моноцитах).

Развитие клинически выраженной формы ЦМВ-инфекции связано с иммуносупрессией. Таким образом, у больных СПИДом, реципиентов солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) ЦМВИ может принимать генерализованную форму, сопровождающуюся органной дисфункцией, лихорадкой, лейкопенией, тромбоцитопенией и является ведущей причиной заболеваемости и смертности.

Тяжелыми последствиями может обернуться и заражение плода от матери при беременности. ЦМВ, проникший в формирующийся организм через плаценту, может впоследствии вызвать глухоту, слепоту, слабоумие, детский церебральный паралич, поражение костного мозга, печени, желудочно-кишечного тракта, а также стать причиной патологии во время беременности, обуславливая смерть новорожденного в 10-20 % случаев [3].

Учитывая вышеуказанные последствия от перехода вируса в латентную стадию, становится очевидной важность вопроса лечения цитомегаловирусной инфекции. На сегодняшний день, зарегистрированными в Российской Федерации анти-ЦМВ препаратами являются нуклеозидный аналог ганцикловир (ГЦВ) и его валлиновый эфир – валганцикловир (Вал-ГЦВ), подходящий для перорального применения. Механизм действия основан на том, что при проникновении в заражённую клетку, ГЦВ фосфорилируется вирусной тимидинкиназой (pUL97) до монофосфата. Преобразование в ди- и трифосфат обуславливается действием клеточных киназ. Претерпев трёхэтапное фосфорилирование, ганцикловир-трифосфат, будучи структурным аналогом тимидинтрифосфата, конкурирует с ним за связывание с активным центром вирусной ДНК-полимеразы (pUL54) и ингибирует ее действие, прерывая таким образом репликацию вирусной ДНК и возвращая его в латентное состояние [3].

Их значительным недостатком является высокая вероятность развития серьёзных побочных эффектов. Среди них сокращение числа лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, нарушения работы ЦНС и ЖКТ. Помимо этого, при длительном приеме ГЦВ или Вал-ГЦВ больными в условиях подавления иммунитета, высока вероятность развития вирусной резистентности к данным препаратам. Так, при лечении пациентов с помощью ГЦВ и Вал-ГЦВ после трансплантации органов, уже через 3 месяца резистентность выявляется в 5-10 % случаев. А при лечении больных, страдающих СПИДом, резистентные штаммы вируса появляются в 28 % случаев уже спустя 9 месяцев лечения. Резистентность в 95 % случаев обусловлена возникновением мутаций в гене, кодирующем вирусную тимидинкиназу (UL97) [4].

В Европе и США помимо двух данных препаратов для лечения ЦМВИ используются ФСК – аналог пиррофосфата и нуклеотидный аналог цидофовир (ЦДВ). ФМК связывается с ДНК-полимеразой ЦМВ и препятствует отщеплению пиррофосфата от нуклеотидтрифосфата при его встраивании в растущую цепь ДНК. ЦДВ уже имеет в своём составе фосфатную группу и, находясь в заражённой клетке, фосфорилируется до активной формы, дифосфата ЦДВ, клеточными киназами.

Конкурируя с 2'-дезоксиди-ЦТФ, встраивается в растущую цепь вирусной ДНК. Две подряд включенные в цепь молекулы дифосфат ЦДВ опосредуют терминацию синтеза ДНК.

Проблема серьезных побочных эффектов также не обошла стороной цидофовир и фоскарнет. Основная проблема – нефротоксичность и электролитные нарушения, но сообщалось также о тошноте, нейтропении при приеме ЦДВ и парестезии при приеме ФМК [4].

Почти все вышеперечисленные препараты используются ещё с 90-х годов прошлого века (ГЦВ с 1988, ФМК с 1991, ЦДВ с 1996, Вал-ГЦВ с 2001) и действуют по одному механизму, но в 2017 году в США FDA одобрило к применению после трансплантации новый препарат – летермовир (ЛМВ), производное дигидроксихиназолина. Его механизм действия уникален для анти-ЦМВ препаратов и основан на ингибировании вирусного фермента терминазы. Данный фермент осуществляет нарезание вирусных конкатемеров и упаковку генома в пустые капсиды. В результате действия ЛМВ, терминаза теряет способность разрезать вирусную ДНК, в результате чего накапливаются неэкспрессируемые длинные молекулы вирусной ДНК, а капсиды остаются пустыми, полноценных вирусных частиц не образуется.

Однако в клинической и субклинической практике уже выявлены случаи резистентности к ЛМВ. Побочные эффекты обычно связаны с расстройствами ЖКТ. Требуются дальнейшие исследования лекарственного взаимодействия с иммуносупрессорами (такролимусом, циклоспорином) на предмет возможной необходимости снижения дозы ЛМВ при совместном приеме.

На сегодняшний день, самым новым препаратом, официально зарегистрированным для лечения ЦМВИ (в США и ЕС), является марибавир (МБВ). Он избирательно ингибирует продукт гена UL97 – вирусную киназу, фосфорилирующую процессивный фактор pUL44, участвующий в репликации. Как было сказано выше, pUL97 играет основную роль в превращении ГЦВ в активный метаболит. Соответственно, с мутациями этого фермента и связана резистентность к обозначенным препаратам. В *in vitro* и клинических испытаниях были выявлены как кросс-резистентность к ГЦВ и МБВ, так и отдельная устойчивость. Данные о побочных эффектах и лекарственных взаимодействиях аналогичны таковым у ЛМВ. Возможен совместный приём с другими анти-ЦМВ препаратами, кроме ГЦВ и Вал-ГЦВ из-за антагонистического эффекта [5].

Исходя из вышеприведённой информации о химиотерапевтических средствах, применяющихся для лечения ЦМВИ, можно выделить некоторые причины, ограничивающие их применение. Например, серьезные побочные эффекты, ограничения при совместном приеме с другими препаратами и возникновение резистентности, требующее либо повышение дозы, либо смену стратегии лечения. Вследствие этого, важной задачей становится разработка и исследование новых анти-ЦМВ препаратов. Они могут быть структурно похожи на уже имеющиеся препараты, или быть нацелены на другие мишени. Целью настоящего исследования была проверка цитотоксичности и противовирусной активности серии экспериментальных препаратов в отношении человеческого цитомегаловируса.

#### Материалы и методы.

*Оценка цитотоксичности препаратов.* Для оценки цитотоксичности исследуемых препаратов проводился МТТ-тест. Из 96-луночного планшета с клеточной культурой удаляли ростовую среду, вносили серию 2-кратных разведений препаратов (растворённых в ДМСО) на поддерживающей среде (стартовая концентрация 2000 мкг/мл), а в ряд клеточного контроля вносили среду без препарата. Далее 96-луночный планшет с разведениями препарата инкубировали в течение 10 суток (MRC-5).

После окончания инкубации из 96-луночного планшета удаляли поддерживающую среду и добавляли раствор МТТ в концентрации 0,5 мкг/мл, после чего инкубировали в течение 2 ч при температуре 37 °С и 5 % CO<sub>2</sub>. По окончании срока инкубации раствор МТТ удаляли, растворяли осадок в растворе ДМСО и с помощью микропланшетного ридера Alsheng AMR-100 (Китай) определяли оптическую плотность раствора при длине волны  $\lambda_{max} = 630$  нм. На основании полученных данных с помощью программного обеспечения GraphPad Prizm 5.0 была определена ЦТД<sub>50</sub> (концентрация препарата, вызывающая гибель 50 % клеток).

*Оценка противовирусной активности.* Подготовленные растворы исследуемых веществ вносили в культуру клеток MRC-5 по 100 мкл на лунку 96-луночного планшета в двукратной концентрации и сразу же добавляли по 100 мкл вируса с концентрацией вирусных частиц в аликвоте не менее 10<sup>6</sup>, в последовательности из семи 10-кратных разведений (10<sup>-1</sup>–10<sup>-7</sup>) и инкубировали в течение 1 ч при температуре 37 °С и 5 % CO<sub>2</sub>. Далее клетки отмывали от вируса поддерживающей средой и снова вносили в лунки по 100 мкл разведений тестируемого средства, затем во все лунки вносили по 100 мкл поддерживающей среды.

Планшеты инкубировали в течение 10 суток при температуре 37 °С и 5 % CO<sub>2</sub> в CO<sub>2</sub> инкубаторе, а затем оценивали выживаемость клеток с помощью фазово-контрастной микроскопии, определяя для каждой концентрации вещества десятичный логарифм наименьшего разведения вируса, при котором определяется ЦПД.

На основании полученных данных в программе GraphPad Prizm 5.0 рассчитывали 50 % ингибирующую концентрацию (ЭД<sub>50</sub>). Критерием активности препарата служил химиотерапевтический индекс (ХТИ), представляющий собой отношение ЦТД<sub>50</sub> к ЭД<sub>50</sub>. Препараты, имеющие ХТИ выше 8, считаются перспективными для дальнейшего изучения.

**Результаты и обсуждение.** Полученные результаты проверки цитотоксичности и противовирусной активности представлены в таблице .

Таблица – Результаты исследования активности веществ в отношении MRC-5 и ЦМВ

Шифр НИИ гриппа	Шифр МГУ	ЦТД <sub>50</sub> (MRC-5)	ЭД <sub>50</sub> (MRC-5+ЦМВ)	ХТИ
W-1	ВВ 0276716	79,9	15,90	5,03
W-2	ВВ 0277120	75,1	17,70	4,24

Шифр НИИ гриппа	Шифр МГУ	ЦТД <sub>50</sub> (MRC-5)	ЭД <sub>50</sub> (MRC-5+ЦМВ)	ХТИ
W-3 1 повтор	BB 0277121	13,3	0,97	14,93±3,61
W-3 2 повтор	BB 0277122	13,3	0,70	
W-3 3 повтор	BB 0277123	13,3	1,10	
W-4	BB 0280856	119	22,95	5,19
W-5	BB 0280857	106,8	45,70	2,34
W-6	BB 0280858	83,7	165,50	0,51
W-7	BB 0280696	114,9	22,67	5,07
W-8	BB 0276985	134,7	82,70	1,63
W-9	BB 0268458	152,8	93,30	1,64
W-10 1 повтор	BB 0268479	108,9	3,04	44,75±10
W-10 2 повтор	BB 0268480	108,9	2,54	
W-10 3 повтор	BB 0268481	108,9	1,96	
W-11 1 повтор	BB 0268482	83,3	0,97	97,2±9,88
W-11 2 повтор	BB 0268483	83,3	0,82	
W-11 3 повтор	BB 0268484	83,3	0,80	
W-12	BB 0268483	80	>80	<1
W-13	BB 0268463	90,9	82,90	1,10
W-14	BB 0268459	96,5	27,10	3,56
W-15	BB 0271794	606,3	47,30	12,82
W-16	BB 0271797	1346	>1346	<1
W-17	BB 0273601	816,6	>816.6	<1
W-18	BB 0273105	1055	>1055	<1
W-19	BB 0273106	1074	>1074	<1
W-20	BB 0273107	726,7	>726.7	<1
W-21	BB 0273144	1152	>1152	<1
W-22	BB 0275204	620	>620	<1
W-23	BB 0280377	142,2	>142.2	<1
W-24	BB 0280700	537,2	>537.2	<1
W-25	BB 0280698	118,7	>118.7	<1
W-26	BB 0280697	292,5	>292.5	<1
W-27	BB 0280699	238,5	>238.5	<1
W-28	BB 0281400	238,1	>238.1	<1

Химнотерапевтический индекс (ХТИ) рассчитывался как отношение ЦТД<sub>50</sub> (полуцитотоксическая доза – доза вещества, вызывающая в эксперименте гибель 50 % клеток) к ЭД<sub>50</sub> (доза вещества, которая обеспечивает отсутствие вирусного заражения у половины (50 %) используемых в эксперименте клеток).

Если ХТИ>8, то противовирусное вещество признается эффективным, и с ним могут проводиться дальнейшие работы.

Из приведённых в таблице данных видно, что среди исследуемых веществ присутствуют соединения, проявляющие как высокую токсичность, так и умеренно- и малотоксичные вещества. Также из полученных данных следует, что эффективными против ЦМВ являются вещества W-3, W-10, W-11, W-15. Дальнейшие исследования будут направлены на проверку *in vivo* активности соединений-лидеров.

**Заключение.** Проведено тестирование 28 соединений в отношении представителя семейства герпесвирусов – цитомегаловируса. Выявлено несколько соединений лидеров, проявляющих высокую активность в отношении данного патогена относительно цитотоксичности против клеток-хозяев.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.25.00 Вирусология

34.25.37 Вирусные препараты

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gugliesi F, Coscia A., Griffante G., Galitska G., Pasquero S., Albano C., Biolatti M. Where do we Stand after Decades of Studying Human Cytomegalovirus? // Microorganisms. 2020. Vol. 8(5). Art. 685. doi: 10.3390/microorganisms8050685.

2. Batra P., Batra M., Singh S. Epidemiology of TORCH infections and understanding the serology in their diagnosis. // The Journal of Maternal-Fetal Medicine. 2020. Vol. 7(1). P 25-29. doi: 10.1007/s40556-019-00232-8.

3. Андропова В. Л. Современная этиотропная химиотерапия цитомегаловирусной инфекции человека: клиническая эффективность, молекулярный механизм действия, лекарственная устойчивость, новые тенденции и перспективы. Часть I. // Вопросы вирусологии. 2018. Т. 63. N 5. С. 202-211. doi:10.18821/0507-4088-2018-63-5-202-211.

4. Демин М. В. [и др.] Мутации в гене *ul97* цитомегаловируса, ассоциированные с устойчивостью к ганцикловиру, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // КМАХ. 2019. N4. С. 352-357.

5. Piret J., Boivin G. Management of cytomegalovirus infections in the era of the novel antiviral players, letermovir and maribavir // Infectious Disease Reports. 2024. Vol. 16(1). P. 65-82. doi: 10.3390/idr16010005

## SUMMARY

### STUDY OF ANTIVIRAL ACTIVITY AGAINST CYTOMEGALOVIRUS OF A SERIES OF EXPERIMENTAL DRUGS

**Kovtun M.M.**, master's student of the 2<sup>nd</sup> year of study

Academic advisers: **Shtro A.A.**<sup>1</sup>, Candidate of biological sciences, head laboratory of chemotherapy of viral infections,

**Kolodyaznaya V.A.**<sup>2</sup>, Candidate of biological sciences, chairholder of biotechnology

<sup>1</sup>The Research Institute of Influenza N.A. Smorodintsev

15/17, Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** maksim.kovtun@spcru.ru

This article discusses the prevalence of cytomegalovirus infection (CMVI) among the world population and the importance of timely and appropriate chemotherapy for this disease. Experimental data obtained from studying a series of experimental substances are also presented.

The purpose of the work is to study the cytotoxicity and antiviral activity of a series of experimental drugs against human cytomegalovirus.

**Key words:** *cytomegalovirus, chemotherapy, cytotoxicity, antiviral activity.*

## REFERENCES

1. Gugliesi F., Coscia A., Griffante G., Galitska G., Pasquero S., Albano C., Biolatti M. Where do we Stand after Decades of Studying Human Cytomegalovirus? // Microorganisms. 2020. Vol. 8(5). Art. 685. doi: 10.3390/microorganisms8050685.

2. Batra P., Batra M., Singh S. Epidemiology of TORCH infections and understanding the serology in their diagnosis. // The Journal of Maternal-Fetal Medicine. 2020. Vol. 7(1). P 25-29. doi: 10.1007/s40556-019-00232-8.

3. Andronova V. L. Modern etiotropic chemotherapy of human cytomegalovirus infection: clinical effectiveness, molecular mechanism of action, drug resistance, new trends and prospects. Part I. // Issues of virology. 2018. Vol. 63. N 5. P. 202-211. doi:10.18821/0507-4088-2018-63-5-202-211. (In Russ.).

4. Demin M. V. [et al.] Mutations in the cytomegalovirus *ul97* gene associated with ganciclovir resistance in recipients of allogeneic hemopoietic stem cells // КМАХ. 2019. N 4. P. 352-357. (In Russ.).

5. Piret J., Boivin G. Management of cytomegalovirus infections in the era of the novel antiviral players, letermovir and maribavir // Infectious Disease Reports. 2024. Vol. 16(1). P. 65-82. doi: 10.3390/idr16010005

УДК 615.322

### РАСТЕНИЯ РОДА *SERRATULA* – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ

**Колегов Д.А.**, маг. 1 года обучения

Руководитель: **Володина С.О.**, доцент, кандидат биологических наук, доцент кафедры биотехнологии

(ORCID: 0000-0001-7033-4370)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** dmitrij.kolegov@spcru.ru

Растения с древнейших времен использовались как главный источник биологически активных веществ, активно используемых в медицине. Несмотря на то, что в настоящее время активно развивается получение и производство активных фармацевтических субстанций, полученных синтетическим путем, исследования продуктов метаболизма растительного мира все также остается актуальным. В статье изложены литературные данные по химическому составу растений рода *Serratula* и перспективным направлениям применения биологически активных веществ данного растения в медицине.

**Ключевые слова:** *экдистероиды, растительные адаптогены, сертуха, сложноцветные, культура растительных клеток, каллусные культуры.*

Вторичные метаболиты растений рода *Serratula* интересны прежде всего экистероидами, но также в работе будут рассмотрены и ряд других биологически активных веществ. Фитоэкистероиды обнаружены у многих растений, но накапливаются в них в ничтожных количествах, чего нельзя сказать о растениях рода *Serratula*. По литературным данным, в серпухе сухоцветной – *Serratula xeranthemoides* Bieb. количество экистероидов достигает почти 2 %.

**Целью** работы является: изучение фитохимического состава растений рода *Serratula* с целью дальнейшего использования биологически активных веществ в медицине. Для осуществления поставленной цели поставлены следующие **задачи**:

- Провести анализ произрастания серпухи на территории Российской Федерации;
- Изучить химический состав растений рода *Serratula* и их биологическую активность;
- Изучить возможность использования культуры растительных клеток с целью получения растительных биологически активных соединений.

Род насчитывает около 70 видов, распространенных в Евразии (из них около 30 видов – на территории бывшего СССР) и Северной. Серпуха венценосная встречается в Средней Европе, на юго-западе европейской части России, Кавказе, в Западной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке, в Средней Азии, Монголии и Японии, Китае [1]. Стоит отметить, что ареал распространения довольно обширный, причем география распространения растений рода серпухи до конца не изучена.

Серпуха венценосная (*S. coronata*), как наиболее популярный представитель рода, встречается практически повсеместно, остальные виды очень редкие. Многие из них внесены в красные книги отдельных областей России: Серпуха Гмелина (*S. gmelinii*) – редкий уязвимый вид. Серпуха лучистая (*S. radiata*), серпуха разнолистная (*S. lycopifolia*), серпуха чертополоховая (*S. cardunculus*), серпуха красильная (*S. tinctoria*) занесены в красную книгу Республики Татарстан [2]. *Serratula lycopifolia* занесена в красные книги Московской, Нижегородской и Тамбовской областей [3]. Серпуха донская – *Serratula tamaitica* внесена в красную книгу Ульяновской области и в Красную книгу Ростовской области [4].

В связи с тем, что многие виды редко встречаются, соответственно природное сырье заготавливать проблематично, поэтому актуальным направлением будет использование каллусных культур для получения биологически активных соединений.

**Химический состав** растений рода серпухи многообразен, включает в себя монотерпены, сесквитерпены, стерины, тритерпеновые спирты, фенолы, экистероиды, флавоноиды, жирные кислоты, глицерогликолипиды, переброзиды, алканы, аминокислоты и другие группы [5]. Растения рода серпухи также богаты макро- и микроэлементами. Был изучен микроэлементный состав надземной части и подземных органов серпухи васильковой (*Serratula centauroides* L., сем. Asteraceae). Обнаружены макро- и микроэлементы, такие как Na, Ca, Mg, Ba, P, V, Fe, Ag, Si, Mn, Cu, Zn, Mo, Al, Cr [6]. Были найдены различные витамины: в надземной части *S. centauroides* обнаружены тиамин, рибофлавин, пантотеновая кислота, никотиновая кислота, пиридоксин и фолиевая кислота, а в подземных частях – тиамин, рибофлавин и пиридоксин [7].

Биологическая активность обусловлена преимущественно фитоэкистероидами, они известны благодаря многочисленным полезным эффектам на организм млекопитающих, которые включают в себя анаболический, адаптогенный, антидиабетический, гиполипидемический, гепатопротекторный и другие эффекты, поэтому ФЭС можно считать эффективным средством против нескольких острых и хронических патофизиологических состояний [8].

**Адаптогенные свойства.** Фитоэкистероиды обладают выраженным адаптогенным действием, повышают выносливость, препятствуют стрессу, стимулируют ЦНС [9].

**Антиоксидантные свойства.** Фитоэкистероиды оказывают благотворное влияние при различных хронических заболеваниях, препятствуют образованию свободных радикалов. Фитоэкистероид 22-эпи-аюгастерон С, выделенный из *Serratula cichoracea*, показал антиоксидантную активность *in vitro*, а также антимикробную и противовоспалительную активность. Экистероиды можно рассматривать как природные химические вещества для предотвращения и задержки окислительного стресса [8].

**В дерматологии** фитоэкистероиды успешно используются при стрептодермии, зудящих дерматозах, псориазе, при лечении термических и химических ожогов, в гнойной хирургии [10].

Фитоэкистероиды из *Serratula coronata* кажутся перспективными средствами для ухода за кожей пациентов с псориазом. Целью исследования было определение влияния кремов, содержащих экстракт *S. coronata*, на псориазные поражения. Фитоэкистероиды оказывают ряд действий, которые улучшают функционирование кожи. Они являются регуляторами дифференцировки кератиноцитов и восстанавливают увлажненность кожи. Эти соединения укрепляют естественный защитный барьер кожи, тем самым подавляя процесс трансэпидермальной потери воды (TEWL). Фитоэкистероиды особенно рекомендуются в качестве ингредиентов средств по уходу за сухой и очень сухой кожей, т.е. кожей с нарушенной дифференцировкой кератиноцитов. Кроме того, экистероиды влияют на прочность эпидермиса и улучшают эпидермальную активность, приводя к отшелушиванию, тем самым восстанавливая гладкость кожи. Клинические данные показали значительное уменьшение эритемы, воспалительного инфильтрата и шелушения псориазных поражений после применения кремов с *S. coronata*, что может быть связано с активностью фитоэкистероидов и флавоноидов [10].

**Анксиолитическое действие.** Несмотря на широкий выбор анксиолитических препаратов, применение их в большинстве случаев ограничено нежелательными эффектами, такими как сонливость, замедление двигательной реакции, нарушение памяти, слабость, диплопия, головная боль. В исследовании было показано, что при применении сухого экстракта серпухи отсутствуют многие побочные эффекты [11].

*Антигипоксическое действие.* Фитоэкистеронды повышают резистентность тканей и органов к острой гипоксии и тотальной ишемии [12].

На фармацевтическом рынке в настоящее время к числу доступных официальных лекарственных средств растительного происхождения, содержащих фитоэкистеронды в качестве действующих веществ, относятся препараты левзеи сафлоровидной в виде экстракта жидкого, а также таблетированные (капсулированные) формы экстрактов левзеи сафлоровидной, серпухи венценосной (Экидифит, Серпистен) и субстанции гидроэкидизона (Экидистен) [13].

Многие виды растений рода *Serratula* занесены в красные книги регионов России, как уже было отмечено выше, ареал которых постоянно сокращается. Поэтому важно исследовать возможности получения в альтернативных условиях культивирования ценных биологически активных веществ, синтезируемых растениями рода *Serratula*.

Существует три подхода для культивирования растений рода *Serratula* в условиях *in vitro*:

- Каллусная ткань.
- Суспензионная культура клеток.
- Микроклональные растения.

Каллусные культуры *S. coronata* были получены в 1993 г. в Институте биологии Коми НЦ УрО РАН. Культуры *S. coronata* выращивались на модифицированной среде Мурашиге и Скуга с добавлением сахарозы – 30 г/л, инозитола – 100 мг/л, и витаминов по Стаба, мг/л: фолиевой кислоты – 0,5; рибофлавина (B2) – 0,5; биотина – 1; Са-пантотената – 1; пиридоксина (B6) – 1; тиамина хлорида (B1) – 1; никотинамида (PP) – 2; кобаламина (B12) – 0,0015. Агар – 8 г/л. pH до автоклавирования 5,8 [14].

Перспективным направлением является использование суспензионной культуры клеток для получения ценных биологически активных веществ. Суспензионные культуры – это отдельные клетки или группы клеток, выращиваемые во взвешенном состоянии в жидкой среде. Для её получения используют рыхлый каллус, который помещают в жидкую питательную среду. В частности, в суспензионной культуре серпухи корончатой (*Serratula coronata* L.) на 30-35-е сутки культивирования суммарное содержание фитоэкистерондов в клетках достигало 0,074 % от массы сухого вещества.

**Заключение.** Проведен литературный обзор перспектив применения фитоэкистерондов в медицине. Растения рода *Serratula* интересны тем, что их вторичные метаболиты обладают комплексным терапевтическим действием.

В связи с тем, что препараты серпухи представлены довольно скудно, исследования в данной теме представляют большой интерес. Лекарственные препараты с экистерондами, выделенными из растений рода серпухи, могут выпускаться в виде мягких, твердых лекарственных форм, также в качестве биологически-активной добавки к пище. Во многих научных работах также отмечается минимальное количество побочных эффектов препаратов из лекарственного растительного сырья. В дальнейших исследованиях будет рассмотрен сравнительный фитохимический состав и биологическая активность каллусных культур и растений рода *Serratula*.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.33.29 Культивирование растительных клеток и тканей

## ЛИТЕРАТУРА

1. Интродукция *Serratula coronata* L. на европейском северо-востоке / В. П. Мишуров, В. Г. Зайнуллин, Г. А. Рубан, Н. С. Савиновская, В. В. Пунегов, А. А. Башлыкова. Сыктывкар: Коми научный центр УрО РАН. 2008. 192 с.
2. Серпуха // Tatarica. Татарская энциклопедия URL: <https://tatarica.org/ru/razdely/priroda/rastitelnost/serpuha> (Дата обращения: 30.10.2023).
3. Серпуха зюзниколистная – *Serratula lycorifolia* (Vill.) A. Kerner // Красная книга Рязанской области. URL: <https://redbook-ryazan.ru/rasteniya/pokrytosemennye/serpuha-zjuznikolistnaja/> (Дата обращения: 10.11.2023).
4. Серпуха донская – *Serratula tanaitica* P. Smirn // Краевед Оренбуржья. URL: <http://orenkraeved.ru/krasnaya-kniga/rasteniya/pokrytosemennye/5933-serpukha-donskaya-serratula-tanaitica-p-smirn.html> (Дата обращения: 10.11.2023).
5. Olennikov D. N. Metabolites of *Serratula* L. and *Klasea* Cass. (Asteraceae): Diversity, Separation Methods, and Bioactivity // Separations. 2022. Vol. 9 (12). P. 448. doi: 10.3390/separations9120448
6. Микроэлементный состав серпухи васильковой (*Serratula centauroides* L. / Л. П. Цыбиктарова, Г. Г. Николаева, И. Г. Николаева, А. А. Гармаева // Вестник бурятского государственного университета. 2014. N 12. С. 136-138.
7. Tsybiktarova L. P., Nikolaeva I. G., Nikolaeva G. G. Determination of vitamins b complex in *serratula centauroides* L. // World Journal of Pharmaceutical Research. 2016. N 4. С. 261-265.
8. Das N. [et al.] The phytochemical, biological, and medicinal attributes of phytoecdysteroids: An updated review // Acta Pharmaceutica Sinica B. 2021. Vol. 11(7). P. 1740-1766. doi: 10.1016/j.apsb.2020.10.012.
9. Ханумиди Е. И. Биологически активные вещества серпухи венценосной (*serratula coronata* l.), их использование и применение в медицине // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2017. Т. 20. N 7. С. 3-7.
10. Kroma A. X. [et al.] Phytoecdysteroids from *Serratula coronata* L. for Psoriatic Skincare // Molecules. 2022. Vol. 27(11). Art. 3471. <https://doi.org/10.3390/molecules27113471>
11. Свиридов И. В., Разуваева Я. Г., Шантанова А. Н. Влияние экстракта сухого *Serratula centauroides* L. на функциональное состояние центральной нервной системы // Вестник БГУ. Медицина и фармация. 2015. N 12. С. 184-188.
12. Свиридов И. В., Разуваева Я. Г., Шантанова А. Н. Антигипоксические свойства сухого экстракта из корней *Serratula centauroides* // Acta Biomedica Scientifica. 2014. N 6(100). С. 77-79.

13. Оленников Д. Н., Кашенко Н. И. Фитоэкистероиды надземной части *Serratula centauroides*, произрастающей в Прибайкалье // Химия растительного сырья. 2018. № 2. С. 37-44. doi 10.14258/jcprm.2018022017.

14. Филиппова В. Н., Володина С. О., Смоленская И. Н., Зоринянц С. Э., Володина В. В. Экистероиды в культурах клеток *Serratula coronata* и *Ajuga reptans* // Химия растительного сырья. 2002. №1. С. 57-62.

## SUMMARY

### PLANTS OF THE GENUS *SERRATULA* – A PROMISING SOURCE OF PHYTOECDYSTEROIDS

**Kolegov D.A.**, 1<sup>st</sup> year master student

Supervisor: **Volodina S.O.**, Candidate of Biological Sciences, Docent (ORCID: 0000-0001-7033-4370)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** dmitrij.kolegov@spcru.ru

Since ancient times, plants have been used as the main source of biologically active substances actively used in medicine. In spite of the fact that nowadays the production of active pharmaceutical substances obtained by synthetic means is actively developing, the research of metabolic products of the plant world is still relevant. The article presents literature data on the chemical composition of plants of the genus *Serratula* and promising directions of application of biologically active substances of this plant in medicine.

**Key words:** *ecdysteroids, herbal adaptogens, serratula, asteraceae, plant cell culture, callus cultures.*

## REFERENCES

1. Introduction of *Serratula coronata* L. in the European North-East / V. P. Mishurov, V. G. Zainullin, G. A. Ruban, N. S. Savinovskaya, V. V. Punegov, L. A. Bashlykova. Syktyvkar: Komi scientific center of the Ural branch of the Russian Academy of Sciences, 2008. 192 p. (In Russ).

2. Serpukha // Tatarica. Tatar encyclopedia. Available at: <https://tatarica.org/ru/razdely/priroda/rastitelnost/serpuha> (Accessed: 30.10.2023) (In Russ).

3. Serpukha zuznikolistnaya – *Serratula lycopifolia* (Vill.) A. Kerner // Red Data Book of the Ryazan region. Available at: <https://redbook-ryazan.ru/rasteniya/pokrytosemnyye/serpuha-zuznikolistnaya/> (Accessed: 10.11.2023) (In Russ).

4. Serpukha donenskaya – *Serratula tanaitica* P. Smirn // Krayevod Orenburzhye. Available at: <http://orenkraeved.ru/krasnaya-kniga/rasteniya/pokrytosemnyye/5933-serpukha-donskaya-serratula-tanaitica-p-smirn.html> (Accessed: 10.11.2023) (In Russ).

5. Olennikov D. N. Metabolites of *Serratula* L. and *Klasea* Cass. (Asteraceae): Diversity, Separation Methods, and Bioactivity // Separations. 2022. Vol. 9 (12). P. 448. doi: 10.3390/separations9120448

6. Microelement composition of *Serratula centauroides* L. / L. P. Tsybiktarova, G. G. Nikolaeva, I. G. Nikolaeva, L. L. Garmaeva // Vestnik of the Buryat State University. 2014. № 12. P. 136-138. (In Russ).

7. Tsybiktarova L. P., Nikolaeva I. G., Nikolaeva G. G. Determination of vitamins B complex in *Serratula centauroides* L. // World Journal of Pharmaceutical Research. 2016. № 4. C. 261-265.

8. Das N. [et al.] The phytochemical, biological, and medicinal attributes of phytoecdysteroids: An updated review // Acta Pharmaceutica Sinica B. 2021. Vol. 11(7). P. 1740-1766. doi: 10.1016/j.apsb.2020.10.012.

9. Khanumidi E. I. Biologically active substances of *Serpukha venesensis* (*Serratula coronata* L.), their use and application in medicine (review) // Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2017. Vol. 20. № 7. C. 3-7. (In Russ).

10. Kroma A. X. [et al.] Phytoecdysteroids from *Serratula coronata* L. for Psoriatic Skincare // Molecules. 2022. Vol. 27(11). Art. 3471. <https://doi.org/10.3390/molecules27113471>

11. Sviridov I. V., Razuvaeva Ya. G., Shantanova L. N. Effect of extract of dry *Serratula centauroides* L. on the functional state of the central nervous system // Bulletin of BSU. Medicine and pharmacy. 2015. № 12. P. 184-188. (In Russ).

12. Sviridov I. V., Razuvaeva Ya. G., Shantanova L. N. Antihypoxic properties of dry extract from the roots of *Serratula centauroides* // Acta Biomedica Scientifica. 2014. № 6(100). P. 77-79. (In Russ).

13. Olennikov D. N., Kashchenko N. I. Phytoecdysteroids of *Serratula centauroides* herb from Cisbaikalia // Chemistry of plant raw materials. 2002. № 1. P. 57-62. doi 10.14258/jcprm.2018022017. (In Russ).

14. Filippova V. N., Volodina S. O., Smolenskaya I. N., Zorinyants S. E., Volodina. Ecdysteroids in cell cultures of *Serratula coronata* and *Ajuga reptans* // Chemistry of plant raw materials. 2002. № 1. P. 57-62. (In Russ).

## СКРИНИНГ РАСТВОРОВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ОТМЫВКИ НА СТАДИИ АФФИННОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ПРИ ОЧИСТКЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСОВ

Колосова О.С.<sup>1,2</sup>, маг. 2 года обучения

Руководители: Быстрякова М.А.<sup>2</sup>, руководитель Отдела фармацевтической разработки продукта

1 Департамента фармацевтической разработки биологических препаратов АО «БИОКАД»,

Пилипчук Ю.П.<sup>2</sup>, руководитель Группы выделения и очистки Отдела фармацевтической разработки продукта

1 Департамента фармацевтической разработки биологических препаратов АО «БИОКАД»

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

<sup>2</sup>АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. поселок Стрельна, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, Российская Федерация

E-mail: kolosova.olga@sprcu.ru

В рамках исследовательской работы провели скрининг растворов специфической отмывки на стадии аффинной хроматографии при очистке rAAV из осветлённого клеточного лизата. В работе определили перечень химических агентов, эффективных с точки зрения удаления технологических примесей, для дальнейшей оптимизации состава раствора специфической отмывки.

**Ключевые слова:** инновационные лекарственные средства, генотерапевтические препараты, рекомбинантные аденоассоциированные вирусы, rAAV, оптимизация технологии выделения и очистки, аффинная хроматография.

Аденоассоциированные вирусы (AAV) – безоболочечные вирусы семейства *Parvoviridae*, обладающие значительными преимуществами как инструменты для создания генотерапевтических препаратов. При выделении и очистке рекомбинантных аденоассоциированных вирусов (rAAV) используют различные методы, в число которых входит аффинная хроматография (АХ). Этот метод используют на стадии захвата и обогащения – он позволяет отделить целевые вирусные частицы от технологических примесей и сконцентрировать их из большого объёма осветлённой культуральной жидкости [1].

Процесс АХ состоит из нескольких этапов: санитизация и подготовка сорбента к связыванию, нанесение, вытеснение и отмывка, элюция, санитизация и регенерация сорбента. Условия уравнивания сорбента, нанесения, отмывки и элюции влияют на специфичность и силу связывания функциональных групп сорбента с целевой молекулой и примесями, а соответственно, на выход со стадии и количества примесей в конечном продукте. Белки клеток продуцента (host cell proteins, НСР), плазмидная ДНК (пДНК) и ДНК клеток продуцента (ДНК НЕК293) являются технологическими примесями, концентрации которых в конечном терапевтическом продукте должны находиться в установленных пределах для обеспечения безопасности препарата [1].

**Актуальность** работы: таким образом, идентификация химических агентов, добавление которых позволяет эффективно удалять примеси на этапе отмывки во время АХ, а также диапазонов их концентраций, является важным шагом для дальнейшей оптимизации технологии выделения и очистки rAAV.

**Цель** работы: провести скрининг различных буферов специфической отмывки на стадии АХ на двух аффинных сорбентах.

В соответствии с целью были определены следующие **задачи**:

- 1) оценить влияние состава и рН раствора специфической отмывки на выход rAAV со стадии и эффективность удаления технологических примесей (НСР, пДНК, ДНК НЕК293) на сорбенте resin 1;
- 2) оценить влияние состава и рН раствора специфической отмывки на выход rAAV со стадии и эффективность удаления технологических примесей (НСР, пДНК, ДНК НЕК293) на сорбенте resin 2.

Аффинную хроматографию проводили на хроматографической системе среднего давления АКТА Avant 25 или 150 (GE Healthcare, США). Для очистки использовали осветлённый лизат клеток НЕК293, который наносили на исследуемые коммерческие сорбенты (resin 1 или resin 2). После нанесения полупродукт вытесняли из системы уравнивающим буфером с нейтральным рН. Перед элюцией проводили одну или несколько отмывок растворами, содержащими различные добавки, с целью разрушения связей между примесями и сорбентом, а также примесями и целевыми частицами. В качестве буферных систем для промывочных буферов использовали трисовый [2] или цитратный буфер [3]. Вирусные частицы элюировали при помощи буфера элюции с низким рН (в соответствии с рекомендациями производителей сорбентов). Хроматографическую колонну, заполненную сорбентом, регенерировали и санитизировали в соответствии с рекомендациями производителей сорбентов.

Полупродукты, получаемые в ходе экспериментов, анализировали в кросс-функциональных подразделениях АО «БИОКАД» в соответствии с методиками, разработанными АО «БИОКАД». Концентрацию вирусных геномов определяли при помощи количественной ПЦР (полимеразной цепной реакции). Концентрации таких примесей как ДНК НЕК293 и пДНК определяли при помощи количественной ПЦР, концентрации НСР – при помощи ИФА (иммуноферментного анализа).

Заключение об эффективности тех или иных условий отмывки делали на основании данных о выходе со стадии, доле вирусных частиц во фракции отмывки и эффективности удаления примесей. Результаты экспериментальных постановок сравнивали с контрольной постановкой, в которой отмывка осуществлялась при нейтральном рН в соответствии с рекомендациями производителей сорбентов. Выход со стадии считали сопоставимым с контролем, если разница была  $\leq 30$  п.п. Удаление примесей считали более эффективным, чем в контроле, если разница между логарифмическими показателями очистки составляла более 0,2 ед.

Результаты для сорбента resin 1 представлены на рисунках 1-А, 2, 3 и в сводной Таблице 1. Результаты для сорбента resin 2 представлены на рисунках 1-В, 4, 5 и в сводной таблице 2.

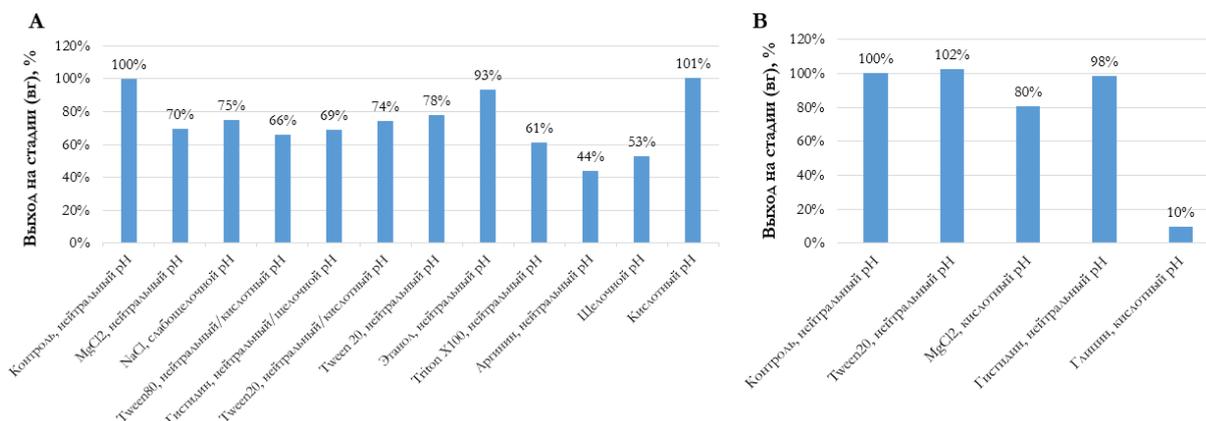


Рисунок 1. Выходы на стадии AX по вг для схем с различными отмывками относительно контроля. Выход в соответствующих контролях принят за 100 %. вг – вирусный геном. А – выходы на сорбенте resin 1; В – выходы на сорбенте resin 2

Как видно из рис. 1-А, выход на стадии для resin 1 был сопоставим с контролем при следующих условиях отмывки:

- MgCl<sub>2</sub>, нейтральный рН;
- NaCl, слабощелочной рН;
- Tween20, нейтральный/кислотный рН;
- Tween20, нейтральный рН;
- этанол, нейтральный рН;
- кислотный рН.

При отмывке с гистидином при нейтральном/щелочном рН выход близок к желательным значениям.

При этом удаление НСР заметно улучшалось по сравнению с контролем при следующих условиях отмывки (рис. 2):

- гистидин, нейтральный/щелочной рН;
- Tween20, нейтральный рН;
- Этанол, нейтральный рН;
- аргинин, нейтральный рН;
- щелочной рН.

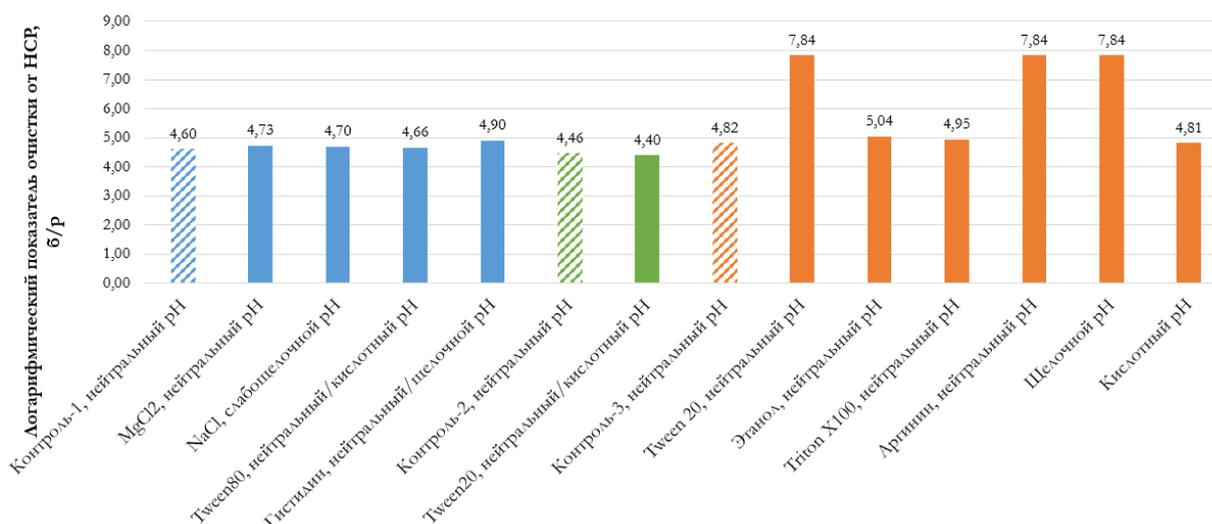
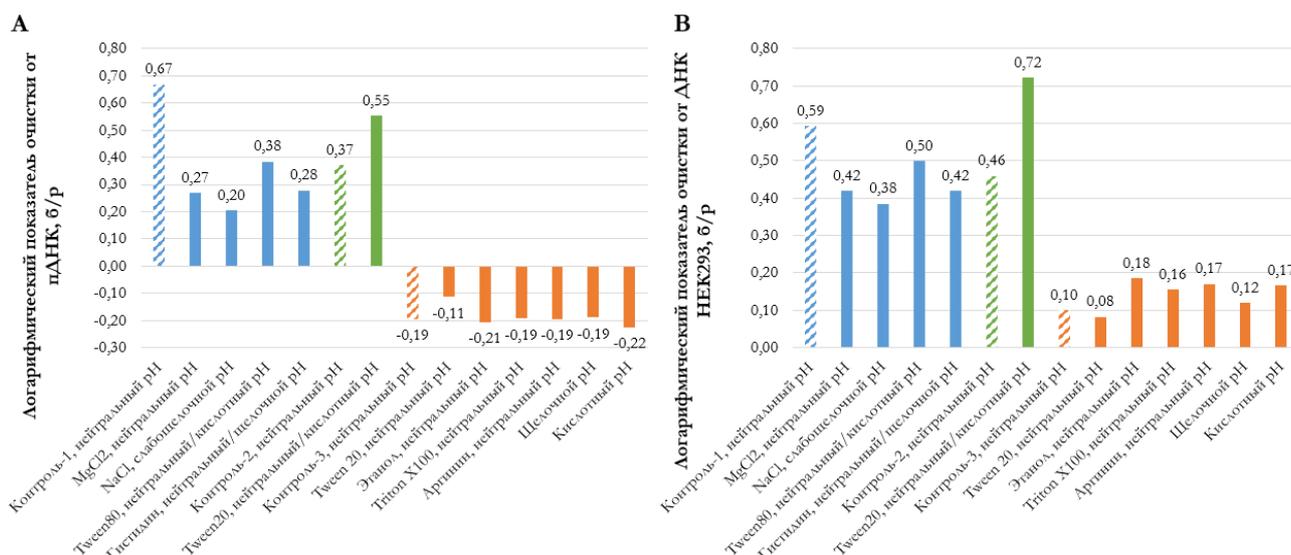


Рисунок 2 – Логарифмически преобразованные показатели очистки от НСР для схем с различными отмывками на сорбенте resin 1. Различными цветами обозначены различные эксперименты, для каждого эксперимента контроль заштрихован

Значительного повышения эффективности в удалении пДНК не наблюдали ни в одном из исследованных условий (рис. 3-А). Отмывка с Tween20 при нейтральном/кислотном рН увеличивала эффективность удаления ДНК НЕК293 (рис. 3-В).



**Рисунок 3.** Логарифмически преобразованные показатели очистки от примесей (пДНК, ДНК HEK293) для схем с различными отмывками на сорбенте resin 1. Различными цветами обозначены различные эксперименты, для каждого эксперимента контроль заштрихован. **А** – показатели очистки от пДНК; **В** – показатели очистки от ДНК HEK293

Все упомянутые выше данные, а также сведения о доле частиц, обнаруживаемых во фракции отмывки, сведены в таблице 1. Для облегчения восприятия применили цветовую индикацию: зелёным отмечены желательные значения, жёлтым – приемлемые, красным – неудовлетворительные

**Таблица 1 – Результаты скрининга условий отмывки на сорбенте resin 1**

Описание	Доля частиц во фракции отмывки	Сопоставим ли выход на стадии с контролем	Улучшается ли очистка от НСР	Улучшается ли очистка от пДНК	Улучшается ли очистка от ДНК клеток продуцента
Контроль, нейтральный pH	0–1 %	–	–	–	–
MgCl <sub>2</sub> , нейтральный pH	~0 %	Да	Незначительно	Нет	Нет
NaCl, слабощелочной pH	0 %	Да	Незначительно	Нет	Нет
Tween80, нейтральный/кислотный pH	5 %	Нет	Незначительно	Нет	Нет
Гистидин, нейтральный /щелочной pH	3 %	Да	Да	Нет	Нет
Tween20, нейтральный/кислотный pH	>20 %	Да	Нет	Незначительно	Да
Tween20, нейтральный pH	0 %	Да	Да	Нет	Нет
Этанол, нейтральный pH	0 %	Да	Да	Нет	Незначительно
Triton X100, нейтральный pH	0 %	Нет	Незначительно	Нет	Незначительно
Аргинин, нейтральный pH	13–16 %	Нет	Да	Нет	Незначительно
Щелочной pH	1 %	Нет	Да	Нет	Незначительно
Кислотный pH	1 %	Да	Нет	Нет	Незначительно

Важно отметить, что повышение эффективности удаления примесей само по себе не является выгодным с точки зрения оптимизации технологии, если при этом сопровождается значительными потерями целевой молекулы. Таким образом, при выборе тех или иных условий необходимо ориентироваться на совокупность факторов: сохранение выхода целевой молекулы и эффективность в отношении одной или нескольких технологических примесей.

Исходя из данных Таблицы 1, сделали заключение, что наилучшее сочетание выхода и эффекта в удалении НСР на сорбенте resin 1 наблюдается для следующих условий:

- Tween20 (нейтральный pH);
- Этанол (нейтральный pH);
- Гистидин (нейтральный/щелочной pH).

Присутствие аргинина в растворе отмывки или щелочной pH повышают эффективность удаления НСР, однако при этом приводят к снижению выхода. По результатам исследования не идентифицированы условия, заметно улучшающие очистку от пДНК на resin 1. Добавление Tween20 к раствору отмывки при нейтральном/кислотном pH благоприятно влияет на удаление ДНК HEK293, однако сопровождается обнаружением высокой доли частиц во фракции отмывки.

Для сорбента resin 2 алгоритм скрининга был идентичен. Как видно из Рис. 1-В, только при отмывке с глицином при кислотном рН выход со стадии значительно снижало относительно контроля.

При этом эффективность удаления НСР не повышалась ни в одном из исследованных условий отмывки (рис. 4).

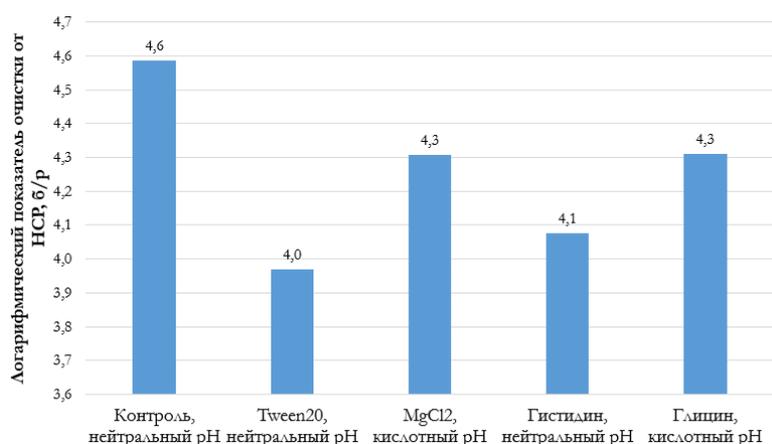


Рисунок 4. Логарифмически преобразованные показатели очистки от НСР для схем с различными отмывками на сорбенте resin 2

Эффективность удаления пДНК и ДНК НЕК293 увеличивалась только при отмывке с глицином в кислотных условиях (рис. 5-А,В).

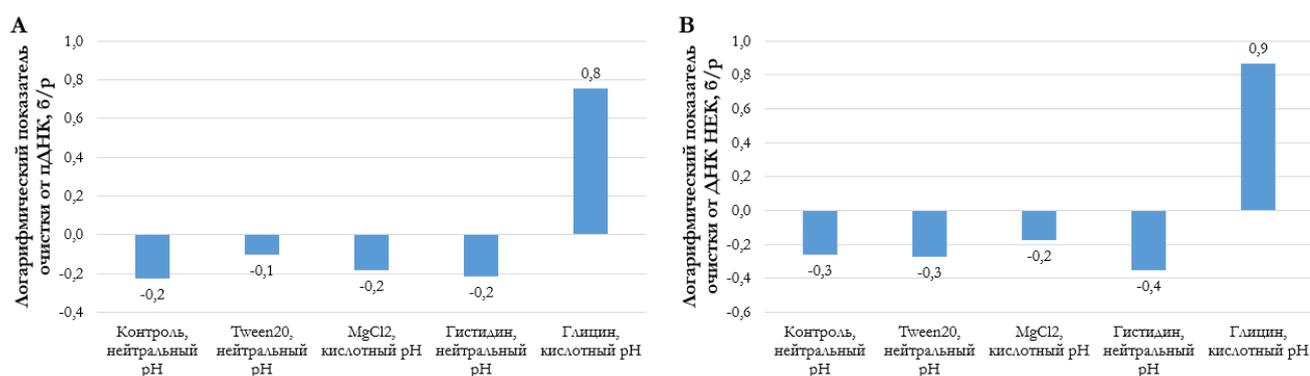


Рисунок 5. Логарифмически преобразованные показатели очистки от примесей (пДНК, ДНК НЕК293) для схем с различными отмывками на сорбенте resin 2. А – показатели очистки от пДНК; В – показатели очистки от ДНК НЕК293

Все упомянутые выше данные, а также сведения о доле частиц, обнаруживаемых во фракции отмывки, сведены в таблице 2. Цветовая индикация аналогична той, что применена в Таблице 1: зелёным отмечены желательные значения, жёлтым – приемлемые, красным – неудовлетворительные.

Таблица 2 – Результаты скрининга условий отмывки на сорбенте resin 2

Описание	Доля частиц во фракции отмывки	Сопоставим ли выход на стадии с контролем	Улучшается ли очистка от НСР	Улучшается ли очистка от пДНК	Улучшается ли очистка от ДНК клеток продуцента
Контроль, нейтральный рН	0 %	–	–	–	–
Tween20, нейтральный рН	0 %	Да	Нет	Нет	Нет
MgCl <sub>2</sub> , кислотный рН	17–22 %	Да	Нет	Нет	Нет
Гистидин, нейтральный рН	0 %	Да	Нет	Нет	Нет
Глицин, кислотный рН	13–16 %	Нет	Нет	Да	Да

Согласно таблице 2, единственный комплекс условий, повышающий эффективность удаления пДНК и ДНК НЕК293 (глицин, кислотный рН), приводит также к значительному снижению выхода целевой молекулы, а поэтому не является приемлемым для дальнейшей оптимизации. Также не идентифицированы условия, заметно улучшающие очистку от НСР на resin 2.

В результате проведённого исследования провели АХ на двух аффинных сорбентах, варьируя состав и рН буферного раствора специфической отмывки. Для resin 1 проверили 11 экспериментальных растворов, для resin 2 – 4.

По итогам работы сделали следующие выводы:

1) Для resin 1 селективной эффективностью в отношении НСР обладают Tween20 (при нейтральном pH), этанол (при нейтральном pH) и гистидин (при нейтральном/щелочном pH). Tween20 при нейтральном/кислотном pH также обладает эффективностью в отношении ДНК НЕК293, однако приводит к параллельной элюции части целевых молекул. Среди исследованных условий отмывки не обнаружили тех, что улучшали бы очистку от пДНК на resin 1.

2) Для resin 2 не идентифицировали раствор специфической отмывки, позволяющий селективно удалять технологические примеси. Использование глицина при кислотном pH эффективно удаляет как пДНК и ДНК НЕК293, так и значительную часть целевых вирусных частиц.

Таким образом, в работе провели первую скрининговую стадию оптимизации АХ на сорбенте resin 1 и идентифицировали химические агенты, которые необходимо исследовать при дальнейшей оптимизации состава раствора специфической отмывки: Tween20, этанол и гистидин при нейтральном/щелочном pH. Кроме того, исследовали несколько растворов специфической отмывки на сорбенте resin 2, однако на данный момент не выявили химический агент или диапазон pH, повышающий эффективность и селективность удаления технологических примесей в сравнении с контролем.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке АО «БИОКАД».

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

34.25.05 Методы и аппаратуры в вирусологии

34.25.37 Вирусные препараты

## ЛИТЕРАТУРА

1. Project A-Gene. A case study-based approach to integrating QbD principles in Gene Therapy CMC programs // Alliance for Regenerative Medicine. Available at: <https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2021/06/ALL-PROJECT-A-GENE-V6-FINAL.pdf> (Accessed: 10.02.2024)

2. Hu L., Tang J., Zhang X., Li Y. Sodium caprylate wash during Protein A chromatography as an effective means for removing protease(s) responsible for target antibody fragmentation] // Protein Expression and Purification. 2021. Vol. 186. Art. 105907. doi: 10.1016/j.pep.2021.105907

3. Zhao H., Meisen W. H., Wang S., Lee K. J. Process development of recombinant adeno-associated virus production platform results in high production yield and purity // Human Gene Therapy. 2023. Vol. 34(1-2). P. 56-67. doi: 10.1089/hum.2022.153

## SUMMARY

### SPECIFIC WASHING SOLUTIONS SCREENING AT THE AFFINITY CHROMATOGRAPHY STEP OF RECOMBINANT ADENO-ASSOCIATED VIRUSES PURIFICATION

Kolossova O.S.<sup>1,2</sup>, 2<sup>nd</sup> year master's student

Scientific advisors: Bystriakova M.A.<sup>2</sup>, head of the Division of pharmaceutical product development 1 of the Biologics development department, JSC «BIOCAD»

Pilipchuk J.P.<sup>2</sup>, head of Extraction and purification group of the Division of pharmaceutical product development 1 of the Biologics development department, JSC «BIOCAD»

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>JSC «BIOCAD»

str. 1, d. 38, ul. Svyazi, Intracity Municipality the Settlement of Strelna, Saint Petersburg, 198515, Russian Federation

**E-mail:** kolossova.olga@spcpcu.ru

As a part of the research, we screened specific washing solutions at the affinity chromatography stage for the purification of rAAV from clarified cell lysate. As a result of the study, we identified a list of chemical agents that are effective in terms of removing process impurities for further optimization of the washing solution composition.

**Key words:** *innovative medicines, gene therapy drugs, recombinant adeno-associated viruses, rAAV, optimization of extraction and purification technology, affinity chromatography.*

## REFERENCES

1. Project A-Gene. A case study-based approach to integrating QbD principles in Gene Therapy CMC programs // Alliance for Regenerative Medicine. Available at: <https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2021/06/ALL-PROJECT-A-GENE-V6-FINAL.pdf> (Accessed: 10.02.2024)

2. Hu L., Tang J., Zhang X., Li Y. Sodium caprylate wash during Protein A chromatography as an effective means for removing protease(s) responsible for target antibody fragmentation] // Protein Expression and Purification. 2021. Vol. 186. Art. 105907. doi: 10.1016/j.pep.2021.105907

3. Zhao H., Meisen W. H., Wang S., Lee K. J. Process development of recombinant adeno-associated virus production platform results in high production yield and purity // Human Gene Therapy. 2023. Vol. 34(1-2). P. 56-67. doi: 10.1089/hum.2022.153

## ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОЙ МУКОЗАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Комарова А.В.<sup>1</sup>, студ. 4 курса

Руководители: Леонтьева Г.Ф.<sup>1</sup>, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник  
отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ ИЭМ (ORCID: 0000-0002-9876-6594),

Гурина С.В.<sup>2</sup>, канд. биол. наук, доц. кафедры микробиологии

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт экспериментальной медицины»

197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12 литера А, Российская Федерация

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** Anna.Komarova@spcpcu.ru

Целью исследования является изучение способности генно-инженерной пробиотической вакцины на основе *Enterococcus faecium* L3 вызывать иммунный ответ. Задачей исследования является проведение иммуноферментных анализов, полученных в ходе исследования проб.

**Ключевые слова:** *Enterococcus faecium* L3, ИФА, SARS-CoV-2, живая вакцина.

Разработка доступных, простых в использовании и производстве вакцин является одной из глобальных задач здравоохранения. В связи с этим рассматривается множество возможных векторов и форм доставки вакцин в организм.

Одним из перспективных направлений получения вакцин являются вакцины на основе пробиотиков. С этой целью на основе пробиотических штаммов микроорганизмов получают рекомбинантные микробные культуры в качестве векторов, несущих целевые (таргетные) антигены возбудителей. В настоящее время в разработке находятся несколько рекомбинантных вакцин, использующих пробиотики в качестве векторов, полученных по общей схеме, где с использованием метода генной инженерии в бактериальную пробиотическую клетку трансформируют рекомбинантную плазмиду, в результате пробиотическая бактерия начинает экспрессировать на своей поверхности таргетный антиген. Это позволяет не только упростить способ доставки антигена в организм (поскольку все подобные вакцины – пероральные), но и снизить риски, связанные с применением аттенуированных вакцин [1].

В данной работе проводится исследование рекомбинантной вакцины на основе пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3, который экспрессирует на своей поверхности N-белок вируса COVID-19. Данный белок был признан одним из таргетных антигенов коронавируса для разработки различных вакцин, наряду с S-белком [2].

Результаты, полученные в ходе работы, демонстрируют, что применение рекомбинантной живой вакцины против коронавируса на основе рекомбинантного штамма *Enterococcus faecium* L3 на мышах стимулирует мукозальный иммунный ответ и способствует выработке N-белок специфичных иммуноглобулинов класса А, что обеспечивает защиту от инфекции, вызываемой вирусом COVID-19.

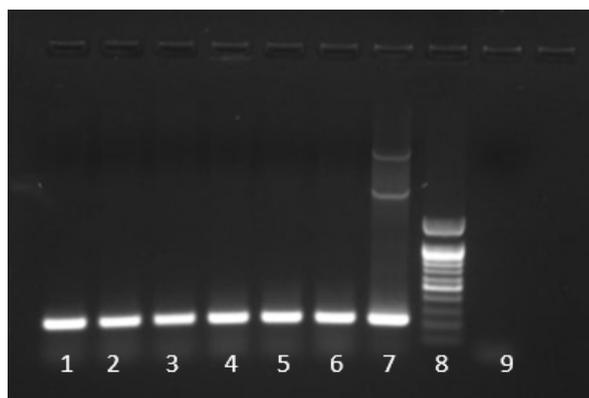
Актуальностью работы является изучение возможности применения мукозальной вакцины на основе генно-инженерного пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3 для поддержания продолжительного иммунитета к коронавирусной инфекции при пероральном введении.

**Материалы и методы. Объект исследования:** живая пероральная вакцина против SARS-CoV-2 на основе *Enterococcus faecium* L3. Модифицированный штамм *Enterococcus faecium* L3 экспрессирует на своей поверхности N белок коронавируса SARS-CoV-2, который признан одним из ключевых белков, вызывающих наибольший иммунный ответ.

В ходе эксперимента две группы самок мышей линии СВА – контрольная (обозначается L3) и опытная (обозначается N1) – включающие в себя по 6 животных – получали дозу вакцины. Вакцина представляет собой суспензию бактериальных клеток; контрольная группа получала немодифицированный штамм *Enterococcus faecium* L3, а опытная группа получала вакцинный штамм – *Enterococcus faecium* L3 со вставкой N-белка SARS-CoV-2 трехкратно в течение недели путем их принудительного кормления через зонд или кормления хлебом, пропитанным той же дозой вакцины. Первым днем цикла вакцинации считается первый день кормления мышей вакциной. После завершения кормления происходил сбор и анализ биологических проб вакцинированных мышей.

Основным методом мониторинга времени циркуляции самих бактерий в организме мышей являлся посев проб помета на агаризованную питательную среду. Маркером для селекции генно-инженерного штамма (вакцинного) *Enterococcus faecium* L3, экспрессирующего N-белок на своей поверхности являлась устойчивость штамма к антибиотик эритромицину. Поэтому на селективной питательной среде с эритромицином могут расти только бактерии вакцинного штамма, что давало возможность достоверно определять время циркуляции в организме именно необходимого штамма.

Для подтверждения того, что растущий на чашке Петри штамм после посева помета – вакцинный был также проведен анализ ПЦР с определением результатов путем проведения электрофореза в агарозном геле с детекцией при окрашивании бромистым этидием в ультрафиолетовом свете. После детекции, было выявлено содержание ДНК-последовательности, кодирующей N-белок в вакцинном штамме, путем сравнения со стандартным образцом (трек 7 на рис. 1) и при наличии отрицательного контроля (трек 9 на рис. 1).



**Рисунок 1.** 1-6 – пробы суточной культуры бактерий, взятые с чашки с агаризованной средой с эритромицином, образовавшихся после посева помета 7 – положительный контроль, 8 – маркер, 9 – отрицательный контроль

Для определения уровня антител у лабораторных мышей использовали метод непрямого иммуноферментного анализа. В 96-луночные планшеты вносился N-белок в PBS буфере в концентрации 0,5 мкг/мл и оставляется на 12 часов при 4 °С для адсорбции белка на дне планшета. После этого проводилась отмывка несвязавшегося белка, путем опустошения планшета и отмывки его промывочным буфером в объеме 150 мкл в каждой лунке. Для подавления неспецифического связывания антител в лунки вносилось по 100 мкл промывочного буфера, после чего планшет термостатировался при 37 °С в течение 30 минут. По истечении времени вновь происходила однократная отмывка 150 мкл промывочного буфера.

Пробы титровались, начиная со второго ряда и с избеганием лунок, расположенных по периметру во избежание краевого эффекта. Титрование начинали с разведения исходной пробы в 20 раз, после чего титрование происходило в коротких рядах с последовательным двукратным разведением. Разведение в последней лунке короткого ряда составляло 320 раз. После титрования, планшеты с пробами ставились на термостатирование в течение 1 часа при 37 °С. После термостатирования планшеты дважды промывались 150 мкл промывочного буфера, вносился конъюгат (антиантитела к IgA мышей), разведенный в 3000 раз в промывочном буфере. Объем вносимого конъюгата – 100 мкл на лунку. Планшеты вновь термостатировались в течение 1 часа при 37 °С. Затем планшеты промывались трехкратно 150 мкл промывочного буфера и однократно промывались чистым PBS буфером и вносился субстрат – 3,3', 5,5'-тетраметилбензидингидрохлорид (ТМВ), который является субстратом к пероксидазе хрена, которой мечены антитела конъюгата. После этого планшеты ставились в темное место при комнатной температуре на 30 минут. Стоп-реакцией является внесение 40 % серной кислоты в лунку в объеме 30 мкл. Оптическую плотность растворов в лунках измеряли с использованием фотоэлектроколориметра.

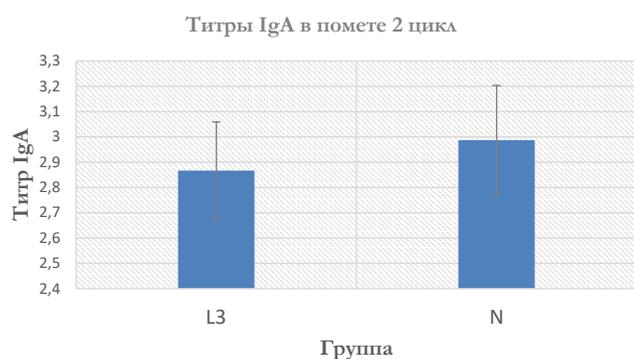
Состав промывочного буфера: PBS буфер с 4 % сухого молока и 0,05 % Tween20. Сухое молоко добавляется для нивелирования неспецифического связывания антител.

После определения титров антител проводили статистическую обработку и определяли достоверность результатов. Данные представлялись в виде гистограммы, на которой отображались средние титры антител для обеих групп (контрольной и опытной) а также доверительный интервал.

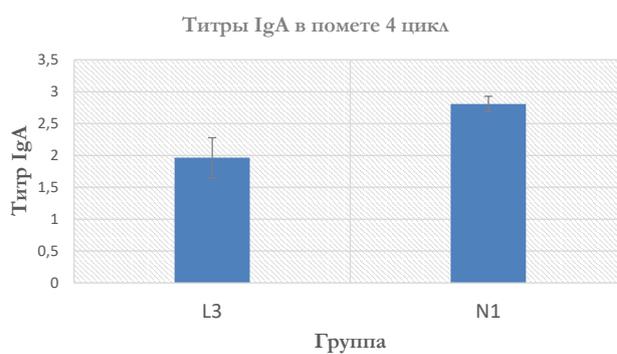
Пробоподготовка: болюсы мышей собираются в количестве двух штук в пробирку «Эппендорф» объемом 1,5 мл, после чего к ним добавляется 175 мкл буфера PBS. Помет гомогенизируется в течение 3 минут, центрифугируется и замораживается при -80 °С до проведения анализа.

**Результаты и обсуждение.** В связи с тем, что вакцина вводится перорально, основной иммунный ответ возникает в желудочно-кишечном тракте. В качестве наиболее репрезентативной пробы выбран помет, собираемый у всех мышей опытной и контрольной групп. После проведения вакцинации и в ходе анализа проб определяли период сохранения высокого уровня специфических к N-белку коронавируса IgA в пробах от мышей. При снижении уровня антител начинали следующий цикл вакцинации. Несколько циклов вакцинации необходимы для достижения основной цели – выяснения возможности эффективного многократного использования вакцины. В дальнейшем это может послужить полезным механизмом для поддержания фонового иммунитета в периоды эпидемий.

Наиболее показательными оказались результаты, полученные при сравнении второго и четвертого циклов вакцинации. Так как целью работы является изучение эффективности многократного применения вакцины, имеет смысл сравнивать показатели не только по значению титров IgA в помете, но и по степени достоверности результатов анализа поскольку мыши часто имеют различающийся иммунный ответ. Так, на рисунках 2 и 3 отражены гистограммы, изображающие титры антител в помете мышей, собранном во втором цикле (рис. 2) и в четвертом цикле (рис. 3). Также на графиках отображены доверительные интервалы.



**Рисунок 2. Гистограмма – данные обработки результатов ИФА, проведенного для помета, собранного во второй цикл вакцинации на 5 день от начала второго цикла**



**Рисунок 3. Гистограмма – данные обработки результатов ИФА, проведенного для помета, собранного в четвертый цикл вакцинации на 5 день от начала четвертого цикла**

Показано, что в четвертом цикле вакцинации титры антител, способных связываться с N-белком коронавируса ниже, чем во втором, однако мыши отвечали на стимуляцию более равномерно. Такие результаты позволяют на данном этапе сделать предварительные выводы о том, что при многократном использовании вакцины поддерживается иммунный ответ. Антитела обнаруживаются на протяжении месяца, после чего необходима новая стимуляция иммунитета для сохранения циркуляции антител в организме. Однако требуются дальнейшие исследования для получения более статистически достоверных результатов.

**Заключение.** В ходе работы были произведены последовательная вакцинация, сбор и анализ проб на протяжении 4 месяцев, получены данные об иммунном ответе лабораторных мышей линии СВА на вакцинацию живой пероральной вакциной при ее использовании. Показано, что вакцина эффективна при ее многократном пероральном применении на мышах.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.27.51 Бактерийные препараты  
62.41.31 Иммуноферментный анализ  
34.43.15 Сравнительная иммунология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kazemifard N., Dehkohne A., Baradaran Ghavami S. Probiotics and probiotic-based vaccines: a novel approach for improving vaccine efficacy // *Frontiers of Medicine*. 2022. Vol. 9. Art. 940454. doi: 10.3389/fmed.2022.940454.
2. Dutta N. K., Mazumdar K., Gordy J. T. The Nucleocapsid Protein of SARS-CoV-2: a target for vaccine development // *Journal of virology*. 2020. Vol. 94(13). Art. e00647-20.

## SUMMARY

### RESEARCH OF EFFICACY OF USE OF NEW MUCOSAL VACCINE AGAINST CORONAVIRUS INFECTION

**Komarova A.V.**<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year Bachelor student

Supervisors: **Leontieva G.F.**<sup>1</sup>, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of the Department of Molecular Microbiology of the Federal State Budgetary Scientific Institution IEM (ORCID: 0000-0002-9876-6594),

**Gurina S.V.**<sup>2</sup>, PhD. Biol. sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution «Institute of Experimental Medicine»

197022, St. Petersburg, Akademika Pavlova str., 12 litera D, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Professora Popova str., 14 Russian Federation

**E-mail:** Anna.Komarova@spcpu.ru

The aim of the research is to identify the ability of gene-engineered probiotic vaccine, which is based on *Enterococcus faecium* L3, to stimulate immune response. The analysis of immune response is carried out using ELISA, by which the presence of IgA in mice excrements is determined.

**Key words:** *Enterococcus faecium* L3, ELISA, SARS-CoV-2, live vaccine.

## REFERENCES

1. Kazemifard N., Dehkohne A., Baradaran Ghavami S. Probiotics and probiotic-based vaccines: a novel approach for improving vaccine efficacy. // *Frontiers of Medicine*. 2022. Vol. 9. Art. 940454. doi: 10.3389/fmed.2022.940454.
2. Dutta N. K., Mazumdar K., Gordy J. T. The Nucleocapsid Protein of SARS-CoV-2: a target for vaccine development // *Journal of virology*. 2020. Vol. 94(13). Art. e00647-20.

**ФАКТОРЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ВИРУЛЕНТНОСТИ, ВЫЯВЛЕННЫЕ У БАКТЕРИЙ РОДА *LISTERIA***Конанова М.А.<sup>1</sup>, студ. 4 курсаРуководители: Колодязная В.А.<sup>1</sup>, к.б.н., доцент, Арсениев Н.А.<sup>1</sup>, к.б.н., доцент,  
Краева Л.А.<sup>2</sup>, д.м.н., профессор (ORCID: 0000-0002-9115-3250)<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера  
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, Российская Федерация

E-mail: mariya.konanova@spcru.ru

В данной работе рассмотрены основные факторы выживания и вирулентности бактерий рода *Listeria*, а также описаны молекулярные механизмы их действия. Листерии являются опасными контаминантами продуктов питания и некоторых производств, поскольку вызывают тяжелое заболевание с высокой смертностью. Были обнаружены нехарактерные для непатогенных видов гены, кодирующие факторы вирулентности и выживаемости.

**Ключевые слова:** *Listeria* sp., листериум, вирулентность, факторы выживаемости, *Listeria monocytogenes*, неблагоприятные условия, экспрессия гена.

Листерии представляют собой род грамположительных неспорообразующих факультативно-анаэробных бактерий палочковидной формы. На данный момент по данным NCBI в род *Listeria* входит 29 видов, большинство из которых были описаны с 2010 года.

Ранее считалось, что патогенными для человека являются лишь два вида – *Listeria monocytogenes* и *Listeria ivanovii*, однако уже известны случаи заболеваний септициемией и тяжелым менингоэнцефалитом, вызванных *Listeria innocua* [1, 2]. Перечисленные представители вызывают листериоз – сапронозное заболевание, характеризующееся разнообразием источников и механизмов передачи. Смертность при листериозе выше среди остальных пищевых инфекций и достигает 20-30 %. Основной путь передачи – алиментарный через контаминированные продукты питания: мясо, рыба, овощи, морепродукты, непастеризованное молоко, мягкие сыры. Следует отметить, что загрязнение листериями готовой к употреблению продукции несет за собой серьезную опасность, так как для нее не предусмотрена термическая обработка, в то время как для остальных продуктов важное место занимает именно качество произведенной обработки. Попадая через кишечник в кровяное русло, бактерии распространяются по органам человека, но преимущественно накапливаются в селезенке и печени.

К другим путям передачи листериоза можно отнести контактный, аэрогенный и вертикальный. Контактным путем может реализоваться кожная форма листериоза у ветеринарных работников. Социально опасным является листериоз у беременных женщин, поскольку они входят в группу риска, особенно во время третьего триместра беременности. Подобные случаи чаще всего заканчиваются выкидышем или смертью ребенка [3]. Таким образом, листериозу следует уделять повышенное внимание, поскольку заболевание протекает тяжелее, чем другие распространенные пищевые инфекции. Актуальность работы заключается в исследовании особенностей возбудителей распространяющейся листериозной инфекции.

**Целью и задачами** данной работы является изучение и анализ литературных данных, посвященных факторам вирулентности и выживаемости, характерных для бактерий рода *Listeria*.

Выживаемость листерий в условиях производства и хранения пищевых продуктов обусловлена некоторыми факторами выживаемости, которые позволяют сохранить жизнеспособность в неблагоприятных условиях. Листерии способны размножаться в диапазоне температур от -0,4 °C до +45 °C. Эти бактерии выдерживают изменение pH в пределах от 4,6 до 9,5, а также низкие значения активности воды (менее 0,9) и высокое содержание солей (до 20 %) [4].

Важным свойством листерий, позволяющим им выживать в неблагоприятных условиях, является биоопленкообразование. Биоопленка – прикрепленное к субстрату микробное сообщество, в котором бактерии находятся в матриксе, состоящем из полисахаридов, липидов, белков, нуклеиновых кислот и др. [5]. Формированию зрелой биоопленки предшествуют стадии обратимой адгезии, необратимой адгезии (фиксации) и образования микроколоний, при слиянии которых и образуется устойчивая трехмерная структура. Именно благодаря биоопленкам бактерии способны надежно фиксироваться на распространенных производственных материалах, включая полипропилен, пластик, резину, нержавеющей сталь и стекло [6]. Также стоит учитывать, что в реальных условиях биоопленки зачастую представляют собой поливидовое сообщество. Так, *Listeria monocytogenes* была выделена с различных производственных поверхностей совместно с *Pseudomonas* spp. и в отдельности от других культур. Важным аспектом является сохранение *L. monocytogenes* способности к биоопленкообразованию при понижении температуры до +6 °C, соответствующей температуре хранения продуктов пищевой промышленности.

Род *Listeria* известен своими психрофильными свойствами, то есть они способны размножаться в условиях низких температур, чем и обусловлено их частое обнаружение в различной продукции и на поверхностях холодильных камер [7]. При понижении температуры окружающей среды замедляются процессы метаболизма в клетках бактерий, включая процессы роста и отмирания, таким образом повышается выживаемость колонии. Для выживания микроорганизма большое значение имеет состояние и целостность мембраны клетки, поскольку она обеспечивает обмен веществ. При изменении температуры изменяются и физико-химические характеристики находящихся в мембране липидов – снижается их текучесть, нарушая жидкостно-мозаичную модель мембраны, в результате чего микроорганизм погибает из-за утечки содержимого клетки. Во избежание описанного, бактерии увеличивают концентрацию ненасыщенных жирных кислот

в мембране для поддержания ее проницаемости. Кроме этого, устойчивость к такому стрессовому фактору обусловлена экспрессией генов *gbi*, *opiC*, *sigB* и *cspA*. Ген *gbi* кодирует переносчик глицина-бетаина, *opiC* – переносчик карнитина, *cspA* – белок холодного шока CspA. Белок сигма-фактора  $\sigma^B$ , SigB, кодируемый геном *sigB*, является белком общего стресса и участвует в формировании устойчивости не только к холоду, но и кислотности, осмотическому и окислительному стрессу, высокому гидростатическому давлению [8].

Как было упомянуто выше, листерии способны размножаться при температуре до +45 °С, однако они обладают устойчивостью и к более высоким температурам. Ответная реакция на повышение температуры реализуется через экспрессию белков теплового шока (HSP). Белки теплового шока – универсальные молекулярные шапероны. Они образуют комплексы с другими молекулами и уже в таком виде выполняют свои функции, основной из которых является фолдинг и контроль образования новых белков. Таким образом, белки теплового шока предотвращают агрегацию новых растущих полипептидов, а также защищают клетку от воздействия уже денатурированных белков, связываясь с ними [9]. У *Listeria monocytogenes* выделяют следующие гены, кодирующие белки теплового шока различных классов: *grpE*, *dnaK*, *dnaJ*, *groEL*, *groES*, *clpP*, *clpE* и *clpC*. Перечисленные гены кодируют соответствующие им белки GrpE, DnaK, DnaJ, GroEL, GroES, ClpP, ClpE и ClpC [10]. Первые три действуют сообща, предотвращая агрегацию белков, денатурированных при стрессе. Первым этапом цикла развернутый белок связывается и образует комплекс с DnaJ. Далее, при взаимодействии комплекса DnaJ и развернутого белка с шапероном DnaK происходит гидролиз связанного с ним АТФ. Образуется стабильный комплекс DnaJ-DnaK-субстрат. При взаимодействии этой структуры с GrpE происходит высвобождение АДФ, связанного с DnaK. Цикл реакций завершается высвобождением связанного белка при связывании DnaK с АТФ.

Упомянутые GroEL и GroES являются шаперонином и ко-шаперонином соответственно. Шаперонинами называют целую группу шаперонов, которые представляют собой бочкообразные комплексы. Так, при взаимодействии GroEL и GroES образуется структура GroEL-ES, которую можно описать как «бочонок» с полостью внутри и крышкой в виде GroES. Происходит инкапсулирование мишени, т.е. ненативного белка, внутрь этой полости, в которой среда благоприятна для созревания белка.

ClpP, ClpE и ClpC относятся к АТФ-зависимым протеазам – ферментам, осуществляющие гидролиз молекулы белка до небольших пептидных фрагментов в присутствии АТФ и ионов магния. Они необходимы для деградации пострадавших белков, чтобы избежать их негативного влияния на клетку [10].

Важной характеристикой среды, в которой размножаются бактерии, является значение pH. В продуктах питания зачастую формируется среда с низким pH, например, при консервировании. Напротив, производственная среда может иметь достаточно высокие значения pH, благодаря применению дезинфектантов различной природы. Оба варианта являются критическими для обычной бактерии, ведь при неблагоприятном pH нарушаются процессы метаболизма, в первую очередь связанные с активностью ферментов. Однако бактерии рода *Listeria* обладают факторами выживаемости для того, чтобы выдержать оба описанных критических условия. Более того, длительное влияние низких значений pH приводит к повышению вирулентности и стрессоустойчивости этих микроорганизмов за счет естественного отбора более приспособленных колоний.

Защита от воздействия низких pH осуществляется с помощью трех механизмов: Fo-F1-АТФ-аза, системы глутаматдекарбоксилазы (GAD) и аргининдеминазы (ADI). Последние два механизма имеют место при значительном понижении уровня pH среды. Так, система GAD активируется при pH ниже 4,5.

Глутаматдекарбоксилаза – фермент класса лиаз, катализирующий превращение цитозольного глутаминовой кислоты в аминокислоту (ГАМК) и углекислый газ. В результате этой реакции уменьшается концентрация протонов внутри клетки, т.е. значение pH растет. Система GAD состоит из собственно глутаматдекарбоксилазы и антипортера глутамат/ГАМК. Антипорт – вид мембранного транспорта, при котором два вещества перемещаются в разных направлениях через один переносчик. Глутаматдекарбоксилаза кодируется геном *gadA* или *gadB* ( $\alpha$ - или  $\beta$ -форма фермента), переносчик глутамата/ГАМК – геном *gadC* [8]. Система ADI реализует защиту от кислых pH за счет превращения аргинина извне в орнитин, углекислый газ, аммиак и АТФ. Именно за счет образования аммиака повышается уровень pH. Эта система включает в себя три фермента: собственно аргининдеминазу, карбамоилтрансферазу и карбаматкиназу, которые кодируются генами *arcA*, *arcB* и *arcC*. Затем орнитин должен быть удален из клетки, что происходит с помощью антипортера в мембране, кодируемого геном *arcD* [11].

Фермент Fo-F1-АТФ-аза (АТФ-синтаза) относится к классу гидролаз. АТФ-синтаза катализирует синтез АТФ с использованием энергии, вырабатываемой дыхательной цепью ферментов. Структурно и функционально Fo-F1-АТФ-аза состоит из гидрофильного F1 и гидрофобного комплексов Fo. Гидрофильная цитоплазматическая часть (F1-сектор) отвечает за катализ синтеза и гидролиза АТФ, в то время как гидрофобный Fo-сектор является ионтранслоцирующим комплексом, интегрированным с мембраной. Таким образом, со стороны мембраны с более высокой концентрацией протоны транслоцируются на другую сторону мембраны. АТФ, образуемый в процессе реализации системы аргининдеминазы (ADI), используется АТФ-синтазой для удаления протонов из клетки и восстановления гомеостаза [12]. Поскольку каждая из частей в свою очередь состоит из субъединиц, данный механизм реализуется в результате экспрессии большого числа генов: *atpA2*, *atpB*, *atpC*, *atpD2*, *atpE*, *atpF*, *atpG* и *atpH* [8].

Опасным для жизнедеятельности фактором является высокое значение осмолярности. Как упоминалось выше, листерии способны переносить до 20 % NaCl в среде. Высокая концентрация соли приводит к явлению плазмолиза, снижению внутриклеточного тургорного давления, а также замедления метаболических процессов (размножения, выработки АТФ и т.д.). Процесс осмоадаптации включает в себя два этапа. На первом происходит активное поглощение ионов калия внутрь клетки, на втором осуществляется частичная замена поглощенного калия осмолитами – веществами, поглощение которых способствует восстановлению тургорного давления и объема клеток. К осмолитам относятся бетаин и карнитин, играющие значимую роль в выживании листерий.

Как известно, такие тяжелые металлы, как мышьяк и кадмий, оказывают токсическое влияние на микроорганизмы. У *L. monocytogenes* были определены гены устойчивости к этим металлам: гены *cadABC* и *arsABCD*.

Случаи заболеваний, вызванные «непатогенными» видами рода *Listeria*, обнаруживаются лишь в последние годы и происходят реже, чем заболевания, вызванные *L. monocytogenes*. В связи с этим долгое время интерес ученых был прикован к *L. monocytogenes* в плане механизмов патогенности и принципов диагностики. Стоит отметить, что листерии являются внутриклеточными паразитами. На данный момент широко описаны и изучены различные механизмы патогенности *L. monocytogenes*, а также определены основные гены вирулентности: *prfA*, *plcA*, *bly*, *mpl*, *actA*, *plcB* расположены на острове патогенности листерий под названием LPI-1. Ген *prfA* кодирует ДНК-связывающий белок PrfA («главный регулятор вирулентности»), который является регулятором транскрипции, именно он активирует многие процессы инфекционного цикла. При нахождении *L. monocytogenes* во внешней среде PrfA находится в неактивной конформации, при попадании внутрь макроорганизма и пересечении кишечного барьера, этот белок индуцирует экспрессию факторов вирулентности, связываясь в виде гомодимера со специфическими последовательностями в промотерной области ключевых генов.

Основным фактором вирулентности признан белок листериолизин О (LLO) – холестерин-зависимый цитолизин. Этот токсин является порообразующим, что обуславливает способность выхода возбудителя из фагосомы в цитозоль клетки хозяина [13]. Гены *plcA* и *plcB* кодируют фосфолипазы двух разных типов: фосфатидилинозит-специфическая фосфолипаза С (PI-PLC) и фосфатидохолинфосфолипаза С (PC-PLC) соответственно. Они необходимы для лизиса первичной и вторичной фагосомы при поглощении возбудителя. PI-PLC действует совместно с листериолизин О (LLO), PC-PLC необходима для лизиса в условиях дефицита листериолизина О. Так как фермент PC-PLC синтезируется в виде предшественника, для его посттрансляционной модификации необходима цинк-зависимая металлопротеаза (Mpl), кодируемая геном *mpl*.

Помимо перечисленных, гены *inlABCEFGHIJKLP*, *lap* и *fbpA* также относятся к генам вирулентности листерий, несмотря на их расположение в отдельных локусах. Первая группа генов кодирует интернарины – поверхностные белки, необходимые для активной инвазии в клетки макроорганизма. Основными белками из этой группы являются интернарины InlA и InlB. Интернарин А (InlA) закреплен на пептидогликане клеточной стенки, интернарин В (InlB) связан с тейхоевыми кислотами клеточной стенки листерий. Благодаря этим белкам адгезии происходит первый этап инвазии кишечного барьера, т.е. связывание с энтероцитами – клетками кишечного эпителия [14]. Кроме описанных поверхностных белков, значимым является белок ActA, обеспечивающий внутрицитоплазматическую подвижность за счет полимеризации актина клетки-хозяина.

Продуктом экспрессии гена *lap* является белок адгезии листерий LAP (Listeria adhesion protein), который является ферментом класса дегидрогеназ – алкогольдегидрогеназой. Белок вырабатывается в цитозоле клетки листерии, затем транслоцируется на поверхность клеточной стенки и способствует адгезии к энтероцитам. FbpA – фибронектинсвязывающий белок, располагающийся на поверхности клеточной стенки. Функция FbpA заключается в связывании фибронектина – компонента внеклеточного матрикса, в результате чего образуется мостик, облегчающий адгезию клетки возбудителя к клетке макроорганизма [14].

Помимо основных факторов вирулентности важную роль в инфекционном процессе играют гены антибиотикорезистентности, в условиях производства – гены устойчивости к биоцидам.

У листерий зачастую обнаруживаются гены антибиотикорезистентности к таким антибиотикам (АБ), как фосфомицину, линкомицину, эритромицину, тетрациклину, бацитрацину и др. Механизм устойчивости листерий к бацитрацину обусловлен наличием группы генов *brcABC*, кодирующих эффлюкс-помпу, которая также участвует в удалении четвертичных аммониевых соединений из клетки. Устойчивость к фосфомицину возможна благодаря ферменту гидролазе FosX. Устойчивость к линкомицину обусловлена наличием гена *lmo0919*, к тетрациклину – *tet(M)*, триметоприму – *dhfrE*, хинолонам – *norB*, эритромицину – *ermA*. Механизм множественной лекарственной устойчивости реализуется через экспрессию генов *mdrL* и *lde* (кодирует эффлюкс-помпу).

Распространенными биоцидами являются вещества, содержащие поверхностно-активные вещества (ПАВ). Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) относятся к группе катионных ПАВ, механизм их действия заключается в нарушении проницаемости цитоплазматической мембраны клетки бактерии. Поскольку в реальных условиях возможно формирование градиента концентрации биоцида, это способствует развитию адаптации к нему. К основным механизмам устойчивости к ЧАС относятся различные системы эффлюксной помпы (*brcABC*, *qacH*, *emrE*, *emrC*).

В ходе секвенирования штаммов, выделенных из различных источников и регионов, у видов, которые считаются непатогенными, обнаружены некоторые из описанных выше генов выживаемости и патогенности. Так, у штаммов вида *Listeria welshimeri* были обнаружены гены антибиотикорезистентности: к фосфомицину (*fosX*), триметоприму (*dhfrE*), линкомицину (*lmo0919*), хинолонам (*norB*), бацитрацину и ЧАС (*brcBC*), а также ген множественной лекарственной устойчивости *mdrL*. Найдены следующие гены выживаемости: устойчивость к желчи (*bsb*), АТФ-зависимым протеазы (*clpP*, *clpE* и *clpC*), устойчивость к кадмию (*cadC*) и мышьяку (*arsB*, *arsC*, *arsR*). Из факторов патогенности: фибронектинсвязывающий белок (*fbpA*), белок адгезии листерий (*lap*).

У штаммов вида *Listeria seeligeri* обнаружены гены антибиотикорезистентности к линкомицину (*lmo0919*), хинолонам (*norB*), фосфомицину (*fosX*), бацитрацину и ЧАС (*brcBC*; *qacH*), а также ген множественной лекарственной устойчивости *mdrL*. Факторы адаптации к стрессу: устойчивость к желчи (*bsb*), АТФ-зависимым протеазы (*clpP*, *clpE* и *clpC*), устойчивость к кадмию (*cadC*) и ртути (*merR1*, *merR2*). Из факторов патогенности: фибронектинсвязывающий белок (*fbpA*); интерлейкины А, В, С, К (*inlA*, *inlB*, *inlC*, *inlK*); белок адгезии листерий (*lap*); листериолизин О (*bly*), фосфолипазы (*plcA*, *plcB*) и цинк-зависимая металлопротеаза (*mpl*).

**Заключение.** Таким образом, на основе литературных данных определены основные факторы вирулентности и выживаемости бактерий рода *Listeria*. Многообразие факторов и опасность некоторых из них позволяет сделать вывод о том, что распространенность листерий может обернуться значимыми социальными проблемами в случае недоброкачественной

обработки продуктов питания и поверхностей на производствах. Это обусловлено распространением *Listeria monocytogenes* и приобретением различных генов, кодирующих факторы патогенности и выживаемости в неблагоприятных условиях, непатогенными видами бактерий рода *Listeria*. Для предупреждения массовых вспышек листериоза следует проводить более обширные экспертизы, включающие большее число категорий продуктов, а также необходимо проверять образцы не только на наличие *Listeria monocytogenes*, но и других видов данного рода, что требует разработки качественной отечественной тест-системы.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

61.01.11 Современное состояние и перспективы развития

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тяжелый менингоэнцефалит, вызванный *Listeria innocua* / Н. В. Матиевская, А. П. Титов, О. С. Волосач, Т. В. Липо, И. А. Кузьмич, О. В. Островская // *Здравоохранение (Минск)*. 2018. N 6. С. 65-71.
2. Животные, инфицированные бактериями рода *Listeria*, как потенциальный источник листериоза для человека / Т. В. Илларионова, Ю. С. Кокурина, Н. В. Рыбкина, А. А. Сулименко, Е. К. Псарева // *Ветеринария*. 2020. N 12. С. 17-21.
3. Листериоз в III триместре беременности: течение заболевания и исходы для матери и плода / Д. С. Судаков, А. С. Ковальчук, А. Л. Бузмакова, С. Н. Козловский, А. Н. Кучерявенко // *Журнал инфектологии*. 2023. Т. 15. N 3. С. 119-127.
4. Osek J., Wiczorek K. Why does *Listeria monocytogenes* survive in food and food-production environments? // *Journal of veterinary research*. 2023. Vol. 67(4). P. 537-544. doi: <https://doi.org/10.2478/jvetres-2023-0068>.
5. He J., Gao X., Huang H., Hao J. Proposal and verification of the theory of layer-by-layer elimination of biofilm in *Listeria monocytogenes* // *Foods*. 2023. Vol. 12(7). P. 1361. doi: 10.3390/foods12071361.
6. Microbial biofilms in the food industry-a comprehensive review / C. Carrascosa, D. Raheem, F. Ramos, A. Saraiva, A. Raposo // *International journal of environmental research and public health*. 2021 Vol. 18(4). P. 2014. doi:10.3390/ijerph18042014.
7. Сравнительная характеристика биопленкообразующих свойств микроорганизмов мясopерерабатывающих предприятий / М. Д. Решиков, Н. А. Насыров, Д. М. Сатабаева // *Актуальные вопросы и современные решения в области пищевых систем: сборник научных трудов XV Международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов*. Москва, 20-22 сентября 2022. Москва: ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова», 2022. С. 267-272.
8. Resistance of *Listeria monocytogenes* to Stress Conditions Encountered in Food and Food Processing Environments / F. I. Bucur, L. Grigore-Gurgu, P. Crauwels, C. U. Riedel, A. I. Nicolau // *Frontiers in microbiology*. 2018. Vol. 9 Art. 4172700. doi:10.3389/fmicb.2018.02700.
9. Максимович Н. Е., Бонь Е. И. Белки теплового шока. свойства. роль в адаптации. методические подходы к определению // *Биомедицина*. 2020. Т. 16. N 2. С. 60-67.
10. Osek J., Lachtara B., Wiczorek K. *Listeria monocytogenes*—how this pathogen survives in food-production environments? // *Frontiers in Microbiology*. 2022. Vol. 13. Art. 866462 doi:10.3389/fmicb.2022.866462.
11. Adaptive Response of *Listeria monocytogenes* to the Stress Factors in the Food Processing Environment / N. Wiktorczyk-Kapischke, K. Skowron, K. Grudlewska-Buda, E. Walecka-Zacharska, J. Korkus, E. Gospodarek-Komkowska // *Frontiers in microbiology*. 2021. Vol. 12: Art. 710085. doi:10.3389/fmicb.2021.710085.
12. Zharova T. V., Grivennikova V. G, Borisov V. B. F1·Fo ATP Synthase/ATPase: Contemporary View on Unidirectional Catalysis // *International journal of molecular sciences*. 2023. Vol. 24(6). Art. 5417. doi:10.3390/ijms24065417.
13. The molecular mechanisms of listeriolysin O-induced lipid membrane damage / N. Petrišič, M. Kozorog, S. Aden, M. Podobnik, G. Anderluh // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2021. Vol. 1863. N. 7. Art. 183604. doi: 10.1016/j.bbamem.2021.183604.
14. Sibanda T., Buys E. M. *Listeria monocytogenes* pathogenesis: the role of stress adaptation // *Microorganisms*. 2022. Vol. 10(8). Art. 1522. doi: 10.3390/microorganisms10081522.

## SUMMARY

### SURVIVAL AND VIRULENCE FACTORS DETECTED IN BACTERIA OF THE GENUS *LISTERIA*

Konanova M.A.<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student

Supervisors: Kolodyazhnaya V.A.<sup>1</sup>, Ph.D. of Biological Sciences, Associate Professor,

Arseniev N.A.<sup>1</sup>, Ph.D. of Biological Sciences, Associate Professor,

Kraeva L.A.<sup>2</sup>, Dr. of Medical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0002-9115-3250)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>St. Petersburg Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur

197101, St. Petersburg, Mira str., 14, Russian Federation

**E-mail:** mariya.konanova@spcpu.ru

This article discusses the main survival and virulence factors of bacteria of the genus *Listeria*, and also describes the molecular mechanisms of their action. *Listeria* are dangerous contaminants of food and some industries because they cause

severe disease with high mortality. Genes that encode virulence and survival factors were found to be unusual for non-pathogenic species.

**Key words:** *Listeria sp.*, *listeria*, *virulence*, *survival factors*, *Listeria monocytogenes*, *adverse conditions*, *gene expression*.

## REFERENCES

1. Tyazhelyj meningoencefalit, vyzvannyj *Listeria innocua* / N. V. Matievskaya, L. P. Titov, O. S. Volosach, T. V. Liopo, I. A. Kuz'mich, O. V. Ostrovskaya // *Zdravoohranenie (Minsk)*. 2018. N 6. P. 65-71. (In Russ)
2. Zhivotnye, inficirovannye bakteriyami roda *Listeria*, kak potencial'nyj istochnik listerioza dlya cheloveka / T. V. Illarionova, Yu. S. Kokurina, N. V. Rybkina, A. A. Sulimenko, E. K. Psareva // *Veterinariya*. 2020. N 12. P. 17-21. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44330669>. DOI 10.30896/0042-4846.2020.23.12.17-21. (In Russ.)
3. Listerioz v III trimestre beremennosti: techenie zabolevaniya i iskhody dlya materi i ploda / D. S. Sudakov, A. S. Koval'chuk, A. L. Buzmakova, S. N. Kozlovskij, A. N. Kucheryavenko // *Zhurnal infektologii*. 2023. Vol. 15. N 3. P. 119-127. (In Russ.)
4. Osek J., Wiczorek K. Why does *Listeria monocytogenes* survive in food and food-production environments? // *Journal of veterinary research*. 2023. Vol. 67(4). P. 537-544. doi: <https://doi.org/10.2478/jvetres-2023-0068>.
5. He J., Gao X., Huang H., Hao J. Proposal and verification of the theory of layer-by-layer elimination of biofilm in *Listeria monocytogenes* // *Foods*. 2023. Vol. 12(7). P. 1361. doi : 10.3390/foods12071361.
6. Microbial biofilms in the food industry-a comprehensive review / C. Carrascosa, D. Raheem, F. Ramos, A. Saraiva, A. Raposo // *International journal of environmental research and public health*. 2021 Vol. 18(4). P. 2014. doi:10.3390/ijerph18042014.
7. Sravnitel'naya karakteristika bioplenkoobrazuyushchih svojstv mikroorganizmov myasopererabatyvayushchih predpriyatij / M. D. Reshchikov, N. A. Nasyrov, D. M. Satabaeva // *Aktual'ny'e voprosy` i sovremennyye resheniya v oblasti pishhevy`x sistem: sbornik nauchny`x trudov XV Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii molody`x ucheny`x i specialistov. Moskva, 20-22 sentyabrya 2022. Moskva: FGBNU «Federal'ny`j nauchny`j centr pishhevy`x sistem im. V.M. Gorbatova», 2022. P. 267-272. (In Russ.)*
8. Resistance of *Listeria monocytogenes* to Stress Conditions Encountered in Food and Food Processing Environments / F. I. Bucur, L. Grigore-Gurgu, P. Crauwels, C. U. Riedel, A. I. Nicolau // *Frontiers in microbiology*. 2018. Vol. 9. Art. 4172700. doi:10.3389/fmicb.2018.02700.
9. Maksimovich N. E., Bon' E. I. Belki teplovogo shoka. svojstva. rol' v adaptacii. metodicheskie podhody k opredeleniyu // *Biomedicina*. 2020. Vol. 16. N 2. P. 60-67. (In Russ.)
10. Osek J., Lachtara B., Wiczorek K. *Listeria monocytogenes*—how this pathogen survives in food-production environments? // *Frontiers in Microbiology*. 2022. Vol. 13. Art. 866462 doi:10.3389/fmicb.2022.866462.
11. Adaptive Response of *Listeria monocytogenes* to the Stress Factors in the Food Processing Environment / N. Wiktorczyk-Kapischke, K. Skowron, K. Grudlewska-Buda, E. Walecka-Zacharska, J. Korkus, E. Gospodarek-Komkowska // *Frontiers in microbiology*. 2021. Vol. 12: Art. 710085. doi:10.3389/fmicb.2021.710085.
12. Zharova T. V., Grivennikova V. G., Borisov V. B. F1·Fo ATP Synthase/ATPase: Contemporary View on Unidirectional Catalysis // *International journal of molecular sciences*. 2023. Vol. 24(6). Art. 5417. doi:10.3390/ijms24065417.
13. The molecular mechanisms of listeriolysin O-induced lipid membrane damage / N. Petrišič, M. Kozorog, S. Aden, M. Podobnik, G. Anderluh // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2021. Vol. 1863. N. 7. Art. 183604. doi:10.1016/j.bbamem.2021.183604.
14. Sibanda T., Buys E. M. *Listeria monocytogenes* pathogenesis: the role of stress adaptation // *Microorganisms*. 2022. Vol. 10(8). Art. 1522. doi: 10.3390/microorganisms10081522.

УДК 577.21

## РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ ПО СОЗДАНИЮ ЭФФЕКТИВНЫХ ТКАНЕСПЕЦИФИЧНЫХ ПРОМОТОРОВ

Крылова Е.А.<sup>1,2</sup>, маг. 2 года обучения

Научные руководители: Сюткин А.С.<sup>1,2</sup>, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник  
Продуктовой команды 3 Департамента разработки генотерапевтических препаратов АО «БИОКАД»,

Баканова В.В.<sup>2</sup>, научный сотрудник Продуктовой команды 3 Департамента разработки  
генотерапевтических препаратов АО «БИОКАД»

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

<sup>2</sup>АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, Российская Федерация

E-mail: krylova.elizaveta@spcru.ru

Синтетическая биология продолжает развиваться, полагаясь на надежные инструменты для транскрипционного контроля, наиболее фундаментальным компонентом которого являются промоторы. В данной статье приведены результаты исследования по повышению эффективности тканеспецифичного промотора методом олигонуклеотид-направленного мутагенеза.

**Ключевые слова:** инженерия промоторов, тканеспецифичные промоторы, мутагенез, геновая инженерия, промотор.

Промоторы представляют из себя генетические элементы, необходимые для процесса синтеза РНК на матрице ДНК – транскрипции. Данные элементы можно разделить на универсальные, которые активны в широком диапазоне тканей и тканеспецифичные, что работают в определенном типе клеток. Тканеспецифичные промоторы могут быть использованы для различных целей, включая программирование экспрессии генов в интересующих типах клеток, тканей и органов, для разработки различных моделей клеточных культур или для использования в генной терапии. Разработка генно-терапевтических препаратов продолжает достигать определенных успехов, однако в процессе их создания до сих пор ученые сталкиваются с рядом технических ограничений. Часто требуется, чтобы ген экспрессировался с определенной специфичностью в конкретном типе клеток или ткани, а также для определенного периода времени и с необходимым уровнем регуляции [1]. Именно в этом контексте возникает потребность в создании вектора, способного контролировать терапевтический ген при помощи промотора, который функционирует только в определенном типе клеток. Однако недостатком существующих тканеспецифичных промоторов зачастую является их низкий уровень экспрессии, что требует их дополнительных модификаций. Таким образом, возникает потребность в разработке новых тканеспецифичных промоторов, способных обеспечить не только специфичность экспрессии, но и достаточный уровень экспрессии в целевой ткани.

Проблема разработки эффективных тканеспецифичных промоторов с каждым годом становится все актуальнее, на данный момент существует несколько подходов. Создание синтетических промоторов основано на предсказании регуляторных и промоторных областей генома с использованием биоинформатических методов, которые определяют сайты связывания транскрипционных факторов. Однако анализ новых синтетических конструкций занимает много времени, так как требуется исследовать количество копий необходимого мотива, расстояние между TFBS (transcription factor binding site, сайт связывания транскрипционного фактора) для успешного связывания с факторами транскрипции, а также найти мотивы, которые взаимодействуют с сайтами связывания транскрипционных факторов синергично и вносят наибольший вклад в усиление экспрессии. Поэтому более целесообразно анализировать естественные промоторы, извлекая готовые комбинации тканеспецифичных TFBS [2]. Для оценки тканеспецифичности необходимо найти подходящую клеточную линию и иметь удобную для использования модель животных *in vivo*. Важным этапом разработки является выбор подходящей системы репортерных генов. Далее с помощью стандартных методов работы с рекомбинантной ДНК создаются различные промоторы с выбранной векторной системой. Для тестирования плазмидных конструкций в моделях *in vivo* и *in vitro* нужно выбрать подходящий метод трансфекции [3].

Повышение специфичности промоторов к определенным клеткам и тканям возможно при модификациях регуляторных элементов промотора, таких как ТАТА-боксы, инициатора и других, а также сайтов связывания транскрипционных факторов, высоко экспрессируемых в исследуемых тканях. Помимо увеличения специфичности внесение мутаций в TFBS может повысить уровень экспрессии промотора.

Одним из методов получения промоторов с заданными свойствами является олигонуклеотид-направленный мутагенез. Он считается наиболее точным и универсальным методом введения определенных изменений в структуру ДНК [4], поэтому был использован в исследовании. Мутагенез заключался во внесении точечных нуклеотидных замен в целевой участок ДНК.

**Цель работы** – разработать подход по инженерии промоторов для увеличения транскрипционной активности с сохранением тканевой специфичности.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи**:

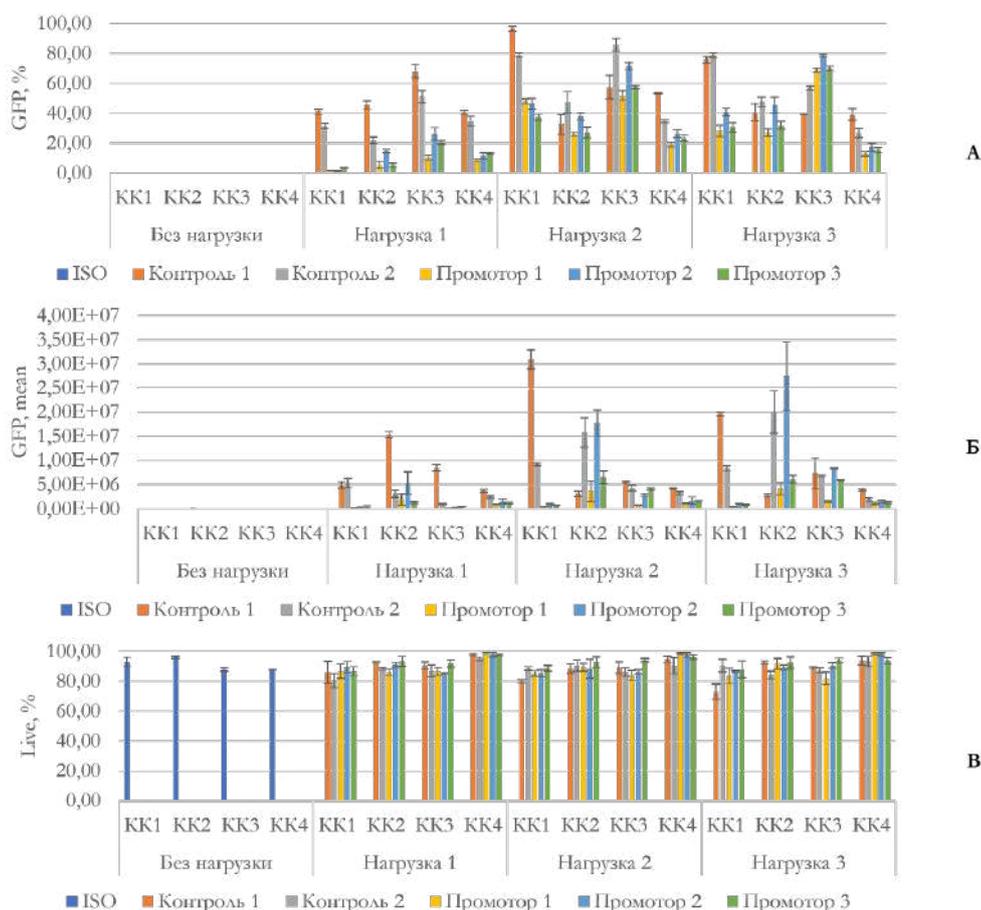
1. Подобрать три тканеспецифичных промотора и клонировать их в вектор;
2. Оценить активность промоторов по экспрессии GFP (green fluorescent protein, зеленый флуоресцентный белок) в четырех клеточных линиях после трансфекции;
3. Провести точечный мутагенез промотора, который оказался наиболее эффективным;
4. Сравнить уровень экспрессии белка GFP, находящегося под контролем модифицированных промоторов.

В работе использовали плазмидные ДНК (пДНК), сконструированные с использованием стандартных методов молекулярного клонирования и содержащие исследуемые тканеспецифичные промоторы.

Промоторные последовательности, специфичные для целевой клеточной линии, были подобраны из баз данных транскриптомов и литературных источников. Они были амплифицированы из геномной ДНК посредством touchdown полимеразной цепной реакции (ПЦР), идентифицированы на электрофорезе в 1 % агарозном геле и выделены с помощью набора QIAGEN QIAquick Gel Extraction Kit. Далее промоторы клонировали в пДНК, содержащую ген репортерного белка GFP, рестрикционно-лигазным способом, заменив исходную регуляторную последовательность. Для наработки конструкций была проведена трансформация клеток *Escherichia coli* методом теплового шока по протоколу NEB. Проверку корректности клонирования выполняли с помощью скрининга одиночных колоний с праймерами, подобранными к участкам плазмиды до и после предполагаемого места вставки целевой последовательности. Подтверждали нуклеотидную последовательность по методу Сэнгера.

Препаративное выделение пДНК производили набором QIAGEN Plasmid Mini Kit по протоколу производителя. Следующим этапом осуществляли наработку и выделение целевых пДНК в формате QIAGEN Mega EF по протоколу производителя. Для контроля качества выделенных плазмид необходимо проверить в них уровень пиروجенных примесей, так как они влияют на клеточные работы. Наличие эндотоксинов оценили с помощью полуколичественного LAL-теста гель-тромб методом, гель образовывался при превышении заявленной чувствительности реактива. При необходимости проводили дополнительную очистку пДНК следующими способами: осаждение этанолом в присутствии ацетата натрия и экстракция токсинов в гидрофобную фазу полимера. На этом этапе работы по молекулярному клонированию завершены.

Следующий шаг – эксперименты с клетками эукариот. Клетки для экспериментов культивировали в адгезионном формате. Плазмидная ДНК была введена в клетки эукариот невирусным методом, то есть с помощью трансфекции. В работе использовалась трансфекция с липофектаминам в формате 12-луночного планшета. Эксперимент проводился в трех повторностях. Эффективность трансфекции, уровень жизнеспособности клеточных культур (КК) и экспрессии GFP оценивали по данным проточной цитометрии, проведенной на третий день после постановки трансфекции. В процессе пробоподготовки клетки были окрашены йодистым пропидием для оценки жизнеспособности. На первом этапе исследования проводилась оценка активности промоторов по экспрессии GFP после трансфекции. Для определения оптимальной нагрузки пДНК для оценки результатов инженерии необходимо определить ее титр. Для контроля были использованы изотип (проба без пДНК) и плазмиды, содержащие промоторы известной активности (Контроль 1, 2). На рисунке 1 представлены результаты проточной цитометрии после проведенной трансфекции. На диаграмме отражены эффективность трансфекции (А), уровень экспрессии GFP (Б) и показатели жизнеспособности клеток (В) на клеточных культурах при разных нагрузках пДНК. Целевая клеточная культура отмечена как КК4.



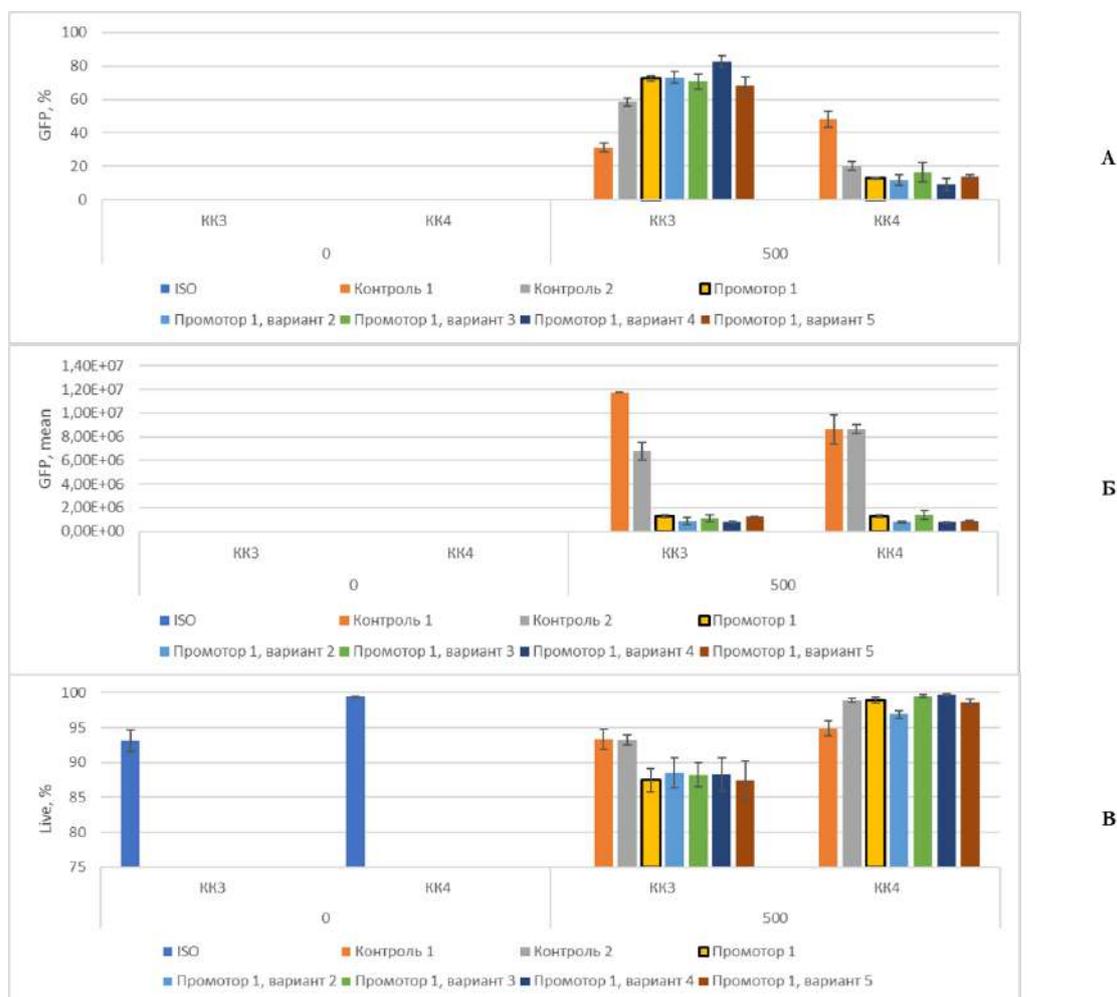
**Рисунок 1. Результаты проточной цитометрии культур клеток после трансфекции пДНК, содержащими промоторы дикого типа**

В результате оценки оптимальной нагрузки пДНК было установлено, что для большинства исследуемых клеточных линий наиболее подходящей была нагрузка 2. При нагрузке 3 наблюдалось понижение жизнеспособности клеток, уровня экспрессии GFP и эффективность трансфекции значительной части КК. Вместе с тем выбрали промотор 1 для дальнейшего мутагенеза, у него наблюдается пониженная эффективность трансфекции в сравнении с промоторами 2 и 3 в КК1-КК3, что говорит о его большей специфичности к клеточной культуре 4.

Мутагенез выбранного промотора проводили в трех сайтах связывания транскрипционных факторов, наиболее эффективных в целевой ткани. Они были подобраны с помощью инструмента MoLoTool и на основе литературных источников. Точечные мутации вносили путем олигонуклеотид-направленного мутагенеза с использованием праймеров, содержащих необходимые замены в 5'-части. Полученные фрагменты собирали с помощью полимеразной цепной реакцией с перекрытием и клонировали сконструированные промоторы в вектор рестрикционно-лигазным методом. В результате получили три варианта промотора, содержащих мутации в одном сайте связывания, и один вариант с заменами нуклеотидов в трех сайтах одновременно. Полученные пДНК были также наработаны в необходимых количествах.

На втором этапе исследования сравнивали уровень экспрессии GFP под контролем модифицированных промоторов с промотором дикого типа при ранее определенной нагрузке пДНК на лунку планшета. В качестве контроля использовали также изотип и плазмиды, содержащие универсальные промоторы с известной активностью.

На рисунке 2 представлена сравнительная характеристика экспрессии векторов, содержащих промотор 1 дикого типа и его варианты после мутагенеза. На момент написания тезисов был проведен первичный эксперимент: трансфекция двух клеточных линий (КК3 и КК4, наиболее чувствительной и целевой соответственно). Аналогично на диаграмме отражены эффективность трансфекции (А), уровень экспрессии GFP (Б) и показатели жизнеспособности клеток (В) на клеточных культурах. Образец с промотором дикого типа выделен на диаграмме жирным контуром.



**Рисунок 2. Сравнительная характеристика экспрессии векторов, содержащих промотор 1 дикого типа и его варианты после мутагенеза**

По результатам первого повтора не было обнаружено достоверной разницы между исходным и мутантными вариантами промоторов. Но данные результаты являются предварительными, ведется постановка дополнительных экспериментов.

Вариант 3 является плазмидой с промотором, содержащим наибольшее количество мутаций в сайте связывания транскрипционного фактора. Возможно, при мутагенезе других TFBS, менее приближенных к консенсусу, эффективность трансфекции и уровень экспрессии GFP в целевых клетках значительно повысится. Также аналогичный эффект можно ожидать при замене сайтов связывания неспецифичных факторов на специфичные к целевой ткани.

В ходе выполнения работы провели подбор трех тканеспецифичных промоторов, клонирование их в вектор, оценку экспрессии GFP и оптимальной нагрузки пДНК в четырех клеточных линиях под контролем исследуемых промоторов, картирование сайтов посадки транскрипционных факторов, входящих в состав промотора, выбор наиболее перспективных для модификации, точечный мутагенез в TFBS и сравнение уровня экспрессии GFP под контролем полученных конструкций. Для окончательных результатов модификации промоторных последовательностей с целью повышения уровня экспрессии и тканеспецифичности необходимо провести дополнительное исследование на всех четырех клеточных культурах. Кроме того, были выдвинуты гипотезы о подходах по созданию эффективных тканеспецифичных промоторов.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке АО «БИОКАД».

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.37.00 Прикладная генетическая инженерия

34.23.19 Мутагенез

62.37.99 Другие проблемы генетической инженерии

## ЛИТЕРАТУРА

1. Генная терапия - новое направление в медицине / О.А. Безбородова, Е.Р. Немцова, Р.И. Якубовская, А.Д. Каприн // ОНКОЛОГИЯ. ЖУРНАЛ им. П.А. Герцена. – 2016. – № 2. – С. 64-72;
2. Скопенкова, В.В. Мышечно-специфические промоторы для генной терапии / В.В. Скопенкова, Т.В. Егорова, М.В. Бардина // ACTA NATURAE (РУССКОЯЗЫЧНАЯ ВЕРСИЯ). – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 47-58;
3. Zheng C. Evaluation of Promoters for Use in Tissue-Specific Gene Delivery / C. Zheng, B. Baum // Methods in Molecular Biology. – 2008. – Т. 2, № 434. – С. 205-219;
4. Производные ДНК фага М13, содержащие фрагменты гена б-галактозидазы, - удобная мутационная система для исследования направленного олигонуклеотидами мутагенеза / В.Д. Петренко, Л.Н. Семенова, С.М. Киприянов [и др.] // Биорганическая химия. – 1986. – Т. 12, № 12. – С. 1612. – ISSN 1624;

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF APPROACHES TO CREATE EFFECTIVE TISSUE-SPECIFIC PROMOTERS

**Krylova E.A.**<sup>1,2</sup>, Master's student of the 2<sup>nd</sup> year of study

Academic adviser: **Syutkin A.S.**<sup>1,2</sup>, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of Product Team 3 of the Department for Development of Genotherapeutic Drugs of «BIOCAD»,

**Bakanova V.V.**<sup>2</sup>, Researcher of the Product Team 3 of the Department for Development of Genotherapeutic Drugs of «BIOCAD»

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>BIOCAD JSC

198515, St. Petersburg, Strelna settlement, 38, Svyazi str. 1, Russian Federation

**E-mail:** krylova.elizaveta@spcpu.ru

Synthetic biology continues to evolve, depending on reliable tools for transcriptional control, of which promoters are the most fundamental component. This article presents the results of a study to improve the efficiency of tissue-specific promoter by oligonucleotide-directed mutagenesis.

**Key words:** *promoter engineering, tissue-specific promoters, mutagenesis, genetic engineering, promoter.*

## REFERENCES

1. Gene therapy – a new direction in medicine / O.A. Bezborodova, E.R. Nemtsova, R.I. Yakubovskaya, A.D. Kaprin // ONCOLOGY. MAGAZINE named after. P.A. Herzen. – 2016. – No. 2. – P. 64-72;
2. Skopenkova, V.V. Muscle-specific promoters for gene therapy / V.V. Skopenkova, T.V. Egorova, M.V. Bardina // ACTA NATURAE (RUSSIAN LANGUAGE VERSION). – 2021. – Т. 13, No. 1. – P. 47-58;
3. Zheng C. Evaluation of Promoters for Use in Tissue-Specific Gene Delivery / C. Zheng, B. Baum // Methods in Molecular Biology. – 2008. – Т. 2, № 434. – С. 205-219;
4. DNA derivatives of phage M13 containing fragments of the b-galactosidase gene are a convenient mutation system for studying oligonucleotide-directed mutagenesis / V.D. Petrenko, L.N. Semenova, S.M. Kipriyanov [et al.] // Biorganic chemistry. – 1986. – Т. 12, No. 12. – P. 1612. – ISSN 1624

УДК 615.332

### ТРАНСФЕР И ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА БИОСИНТЕЗА ИМБРИЦИНА В ЛАБОРАТОРНОМ БИОРЕАКТОРЕ SARTORIUS BIOSTAT A

**Куклин И.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:** igor.kuklin@spcpu.ru

Приводятся результаты экспериментов по трансферу технологии культивирования продуцента макролидного антибиотика имбрицина и определению влияния параметров ферментации на выход целевого продукта. Установлены оптимальные параметры аэрации и корректировки pH в процессе получения антибиотика имбрицина в лабораторном биореакторе Sartorius BIOSTAT A, подобран эффективный синтетический пеногаситель и разработана технология пеногашения. Новая оптимальная схема культивирования в биореакторе привела к интенсификации биосинтеза имбрицина – выход целевого продукта увеличен более, чем на 200 % по отношению к контролю.

**Ключевые слова:** *имбрицин, Streptomyces imbricatus, биореактор Sartorius BIOSTAT A, биосинтез, аэрация, пеногаситель, pH.*

Противогрибковый макролидный антибиотик немедицинского назначения имбрицин обладает широким спектром противогрибкового действия, низкой токсичностью, высокой стабильностью в различных формах, благодаря чему широко применяется во многих областях промышленности и сельского хозяйства: для защиты растений от фитопатогенных грибов [1]; для защиты от микоповреждений в качестве биоцидного средства; для решения различных задач в пищевой промышленности [2].

В настоящее время данный перспективный антибиотик не производится в России в промышленных масштабах.

Вследствие вышесказанного, можно заключить, что научная работа в данном направлении актуальна и целесообразна.

**Целью** данной работы является трансфер технологии биосинтеза имбрицина продуцентом *Streptomyces imbricatus*, а также создание наиболее эффективной схемы культивирования в лабораторном биореакторе Sartorius BIOSTAT A, которая позволит максимизировать выход целевого продукта. Для достижения поставленной цели необходимо решить ряд задач: доказать возможность проведения биосинтеза имбрицина в лабораторном биореакторе Sartorius BIOSTAT A; подобрать эффективный пеногаситель; разработать методику автоматического пеногашения; разработать оптимальную схему аэрации; разработать оптимальную схему корректировки pH.

**Материалы и методы.** В работе использовался продуцент макролидного антибиотика *Streptomyces imbricatus*, штамм 0112/90 (СПХФУ).

Контролем во всех вариантах эксперимента являлось проведение культивирования продуцента в колбах Эрленмейера вместимостью 750 мл с 30 мл ферментационной среды на качалках при  $28 \pm 1$  °C в течение 96 ч.

Отработку трансфера технологии проводили в биореакторе Sartorius BIOSTAT A вместимостью 3000 мл с 1000 мл ферментационной среды при  $28.0 \pm 0.1$  °C в течение 96 ч.

В состав натуральной ферментационной среды входила глюкоза, соевая мука, кукурузная мука. Состав синтетической ферментационной среды состоял из глюкозы, крахмала, KCl, CaCO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Объем посевного материала составлял 10 % от объема питательной среды. Посевным материалом служил 48-часовой вегетативный мицелий, выращенный в колбах вместимостью 750 мл при  $28 \pm 1$  °C. Посевная среда включала глюкозу, соевую муку, NaCl и CaCO<sub>3</sub>.

Имбрицин из культуральной жидкости выделяли методом экстракции изопропанолом в течение 15 мин. Активность имбрицина в экстракте определяли спектрофотометрически.

**Результаты и обсуждение.** В предыдущих исследованиях процесс биосинтеза имбрицина осуществлялся исключительно в колбах Эрленмейера на качалочной платформе [3; 4], поэтому на первоначальном этапе данного исследования необходимо было оценить возможность проведения трансфера технологии до уровня лабораторного биореактора. Натуральная питательная среда содержит значительное количество соевой и кукурузной муки, что, во-первых, ощутимо увеличивает ее вязкость, а следовательно, снижает и эффективность массообменных процессов, во-вторых, должно приводить к интенсивному пенообразованию. Первую проблему предлагалось решить использованием высоких значений параметров аэрации и перемешивания: перемешивание – 200 об/мин, аэрация – 2500 л/мин (постоянный расход). Вторую проблему предлагалось решить использованием натурального пеногасителя – подсолнечного масла.

В ходе первого эксперимента по ферментации в лабораторном биореакторе было установлено, что предложенный пеногаситель в данных условиях не приводит к эффективному подавлению пены. Наблюдалось интенсивное и стремительное пенообразование – пена образовывалась за 15-30 секунд и заполняла весь объем ферментатора. Были предприняты попытки уменьшить пенообразование, снижением параметров аэрации и перемешивания: перемешивание – 100 об/мин, аэрация – 0.5 л/мин (постоянный расход). При данных условиях значительно снизился массообмен, что не является хорошим показателем. Датчик пены был настроен на максимальную чувствительность, чтобы обеспечить быстрый ответ системы на пенообразование. При срабатывании датчика пены пеногаситель подавался 2 секунды, а после подача прекращалась на 10 секунд. При необходимости цикла подачи пены повторялся вновь. Такие настройки приводят к стремительному большому расходу пеногасителя, а следовательно, должны были обеспечить более эффективное пеногашение. При новых параметрах процесса ферментация была полностью остановлена через 8 часов, т.к. из-за интенсивного пенообразования вся ферментационная среда вышла из биореактора через систему отвода отработанного воздуха.

Таким образом, было установлено, что при данных условиях 96-часовой процесс биосинтеза провести невозможно. Показано, что при снижении параметров аэрации до минимальных, когда визуально массообмен уже не прослеживается, все равно наблюдается интенсивное пенообразование. Дальнейшее снижение данных параметров приводило к образованию большого числа застойных зон в ферментационной среде, поэтому очевиден низкий выход целевого продукта. Установлено, что натуральный пеногаситель не подходит для данного процесса, т.к. даже при расходе 150 г/л не оказывает значительное влияние на уровень пены. Следовательно, необходимо было подобрать более эффективный пеногаситель. Второй вариант решения проблемы пенообразования – использование синтетической питательной среды – будет рассмотрен позднее.

Вероятно, и другие натуральные пеногасители тоже не подойдут для данного процесса, поэтому был предложен синтетический пеногаситель «Софэксил-1520» на основе 20 % водной эмульсии полидиметилсилоксана.

Первый эксперимент по трансферу привел к аварийному разливу ферментационной среды из ферментатора, поэтому с целью упрощения эксперимента и недопущения аварий первичная оценка пеногасящей способности «Софэксил-1520» проводилась на модельной системе под постоянным наблюдением в ручном режиме: в биореактор заливалась стерильная питательная среда, после анализировалось пенообразование при разных параметрах аэрации и перемешивания, при необходимости добавлялась эмульсия пеногасителя и фиксировался ее расход. Данный эксперимент показал, что пеногаситель способен полностью подавлять первичное пенообразование, вызванное исключительно компонентами стерильной натуральной питательной среды при аэрации 0-7.5 л/мин и перемешивании 0-600 об/мин. Расход чистого пеногасителя составлял примерно 1.6 г/л. Стоит еще раз отметить, что в данном эксперименте оценивалось

только подавление первичного пенообразования, вызванного компонентами стерильной питательной среды. Подавление пенообразования, вызванного посевным материалом и метаболической активностью продуцента, в данных условиях оценить невозможно. Для подробной оценки эффективности пеногасителя в дальнейшем были проведены эксперименты по подавлению пены уже в реальных условиях биосинтеза.

Известно, что синтетические пеногасители обладают повышенной токсичностью, поэтому в обязательном порядке было необходимо установить влияние нового пеногасителя на жизнедеятельность продуцента, для чего был проведен отдельный эксперимент: ферментация осуществлялась одновременно в ряде колб с разной исходной концентрацией пеногасителя «Софэксил-1520», состав питательной среды и условия культивирования были стандартными для данного продуцента, для каждой экспериментальной колбы использовалась одна и та же партия посевного материала. По результатам эксперимента была получена математическая зависимость выхода имбрицина от расхода синтетического пеногасителя:

$$\eta = 100 - 6,2 * C_{\text{ПГ}}$$

где  $\eta$  – выход имбрицина (относительно контроля), %;

$C_{\text{ПГ}}$  – расход пеногасителя, г/л (в качестве единиц измерения расхода пеногасителя в работе были приняты и использованы г/л – грамм на литр исходной стерильной питательной среды).

Данная зависимость справедлива для определенных значений расхода пеногасителя: 0,5 – 2,6 г/л.

Результаты данного эксперимента и графическая зависимость представлены на рисунке 1.

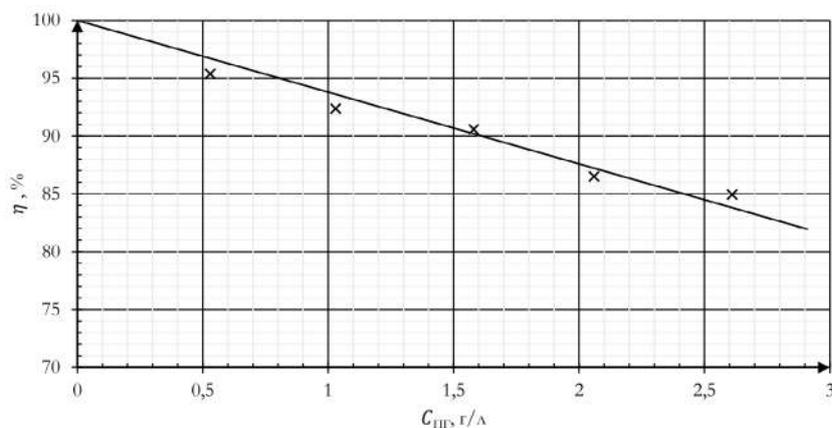


Рисунок 1. Зависимость выхода имбрицина от расхода синтетического пеногасителя

Установлено, что синтетический пеногаситель токсичен для продуцента, поэтому в дальнейшей работе необходимо стремиться к снижению расхода пеногасителя с целью увеличения выхода имбрицина. Стоит отметить, что данная зависимость справедлива только в том случае, когда весь пеногаситель добавляется непосредственно перед процессом ферментации. В реальных же условиях при ферментации пеногаситель добавляется автоматически по ходу всего процесса. Вероятно, что чем позже добавляется пеногаситель, тем меньше его пагубное влияние на биосинтетические процессы. Следовательно, при автоматической подаче пеногасителя по ходу биосинтеза выход имбрицина будет выше, чем при загрузке всего пеногасителя перед ферментацией. В любом случае данный эксперимент является информативным, т.к. показывает, что при низких расходах пеногасителя происходит небольшое снижение выхода имбрицина – пеногаситель можно использовать, если новые параметры аэрации и перемешивания позволят значительно увеличить выход имбрицина.

В случае лабораторных биореакторов удобно стерилизовать питательную среду в самом биореакторе, при этом стерилизуется и сам биореактор. Для этого собранный биореактор с нестерильной питательной средой внутри подвергался автоклавированию при классических условиях. После первого же автоклавирования была выявлена еще одна проблема – вероятно, во время автоклавирования происходило интенсивное вскипание и вспенивание среды, что приводило к налипанию питательной среды к крышке биореактора, регулирующей арматуре и к стенкам ферментационного сосуда. Данный процесс недопустим по ряду причин: происходит увеличение риска контаминации, загрязненный датчик пены в дальнейшем может работать крайне нестабильно, часть питательной среды попросту не используется. Для решения данной проблемы было принято решение включить синтетический пеногаситель непосредственно в состав питательной среды и добавлять его до автоклавирования. Был проведен эксперимент, который позволил установить минимальную и достаточную концентрацию пеногасителя в питательной среде для обеспечения эффективного пеногашения в ходе автоклавирования: автоклавированию подвергались колбы объемом 1 литр, заполненные на половину питательной средой; анализировались различные концентрации чистого пеногасителя в питательной среде – 0-1,5 г/л. Установлено, что при концентрации 0,2 г/л и более происходит эффективное пеногашение, т.к. на стенках колб с данными концентрациями полностью отсутствовали частицы среды после автоклавирования. Позднее во всех экспериментах в состав питательной среды всегда включался синтетический пеногаситель в концентрации 0,2 г/л, что всегда приводило к одному результату – пенообразование было сведено до того уровня, когда его негативные последствия, упомянутые выше, не прослеживались после автоклавирования.

Известно, что синтетические пеногасители обладают наибольшей эффективностью именно в виде водной эмульсии. Синтетический пеногаситель «Софэксил-1520» поставляется в виде водной 20 % эмульсии. Было установлено, что автоклавирование эмульсии со столь высокой концентрацией приводит к устойчивому агрегированию молекул

полимерного пеногасителя и выпадению их в осадок. Также столь высокая концентрация пеногасителя была неприемлема, т.к. приводила бы к большому расходу чистого пеногасителя, а следовательно, и к увеличению токсического эффекта. Были проведены эксперименты по автоклавированию эмульсий с разной концентрацией пеногасителя – наиболее устойчивой оказалась эмульсия с концентрацией 2 %. В дальнейших экспериментах использовалась данная эмульсия. Стоит отметить, что для каждого эксперимента готовилась свежая эмульсия, в ходе процесса культивирования каждые сутки эмульсия интенсивно перемешивалась, чтобы предотвратить расслоение.

После подбора и анализа пеногасителя можно было переходить ко второму эксперименту по биосинтезу имбрицина непосредственно в самом лабораторном биореакторе. В других работах ранее была показана высокая потребность продуцента имбрицина в кислороде [5], поэтому параметры аэрации и перемешивания было принято сразу выбрать высокими: перемешивание – 250 об/мин, аэрация – 3.3 л/мин (постоянный расход). Планировалось, что это также значительно повысит массообменные характеристики системы. Датчик пены был настроен на максимальную чувствительность, чтобы обеспечить быстрый ответ системы на пенообразование. При срабатывании датчика пены пеногаситель подавался 1 секунду, а после подача прекращалась на 45 секунд. При необходимости цикл подачи пеногасителя повторялся вновь. Довольно длительный период бездействия системы (45 секунд) был выбран для минимизации расхода токсичного синтетического пеногасителя. В дальнейшем данная схема зарекомендовала себя как эффективная, поэтому использовалась во всех экспериментах. При указанных параметрах впервые был проведен успешный биосинтез имбрицина в лабораторном биореакторе.

При данных параметрах культивирования в биореакторе выход имбрицина был на 17 % выше, чем в контрольной колбе. pH изменился с 6.24 до 5.55, расход пеногасителя составил – 1.43 г/л. Был сделан промежуточный вывод о том, что трансфер технологии без потери выхода вполне возможен.

Далее проводились различные эксперименты с целью оптимизации процесса культивирования и увеличения выхода имбрицина.

При первом успешном эксперименте было визуально установлено, что наибольший вклад в процессы массообмена и пенообразования вносит именно уровень аэрации, а не количество оборотов мешалки, поэтому изначально была проведена серия экспериментов для оптимизации параметров аэрации.

Также при первом эксперименте («Схема 1» на рисунке 2) были установлены основные этапы пенообразования:

- 1) 0-4 ч – интенсивное пенообразование, вызванное исключительно компонентами питательной среды;
- 2) 4-16 ч – пенообразование отсутствует, т.к. продуцент находится в фазе роста, а концентрация метаболитов в среде не достигла значительного уровня;
- 3) 16-38 ч – интенсивное пенообразование, вызванное накоплением различных метаболитов продуцента;
- 4) 38-96 ч – пенообразование практически отсутствует, т.к., вероятно, синтез пенообразующих метаболитов прекращен, продуцент синтезирует исключительно вторичные не пенообразующие метаболиты.

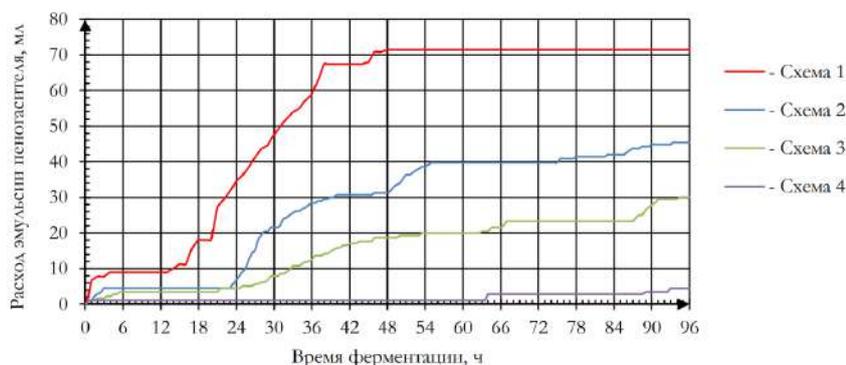


Рисунок 2. Динамика пенообразования при разных схемах аэрации

Первая схема аэрации дала незначительное повышение выхода имбрицина относительно контроля, поэтому в дальнейшем были опробованы еще три схемы аэрации («Схема 2», «Схема 3» и «Схема 4» на рисунке 2) с поэтапным увеличением подачи воздуха. Так как динамика пенообразования имеет нелинейный характер, было принято решение использовать различные варианты дробной подачи. В периоды интенсивного пенообразования подача воздуха снижалась, при переходе к периоду с отсутствием пенообразования подача плавно увеличивалась, чтобы предотвратить резкий скачок уровня пены. После каждого эксперимента схема дробной подачи корректировалась перед увеличением уровня аэрации в новом эксперименте, т.к. границы участков пенообразования смещались из-за большей аэрации и, вероятно, из-за большей метаболической активности.

Было установлено, что с увеличением уровня аэрации снижается расход пеногасителя (рис. 1), что является благоприятным фактором.

Во всех трех вариантах дробной аэрации видны скачки пенообразования после («Схема 2», «Схема 3» и «Схема 4» на рисунке 2) после 54 часов ферментации. Данные скачки обусловлены преимущественно одним нововведением – продувкой барботера. Было установлено, что на 3-и и 4-и сутки ферментации барботер сильно обрастает мицелием, что приводит к проблемам со стабильностью работы системы подачи воздуха. Продувка барботера осуществлялась с интервалами 6-8 часов при расходе воздуха 7.5 л/мин и оборотах мешалки – 500 об/мин в течении 5 минут. Данный прием позволил полностью решить проблему с мицелием, который нарастает на различной арматуре и стенках биореактора, но приводил к незначительному повышению расхода пеногасителя.

На рисунке 3 изображены схемы аэрации, которые использовались в экспериментах. По результатам серии экспериментов по аэрации сделан следующий вывод: повышение степени аэрации до некоторого уровня приводит к увеличению выхода имбрицина, что скорее всего обусловлено интенсификацией метаболической биосинтетической активности продуцента; чрезмерное повышение аэрации значительно снижает выход имбрицина, что скорее всего обусловлено травматизацией клеток продуцента пузырьками воздуха. Наиболее предпочтительной является схема дробной аэрации № 3, которая обеспечивает повышение выхода ибрицина на 227 %, относительно контроля. Относительные выходы имбрицина при разных условия эксперимента отображены в таблице.

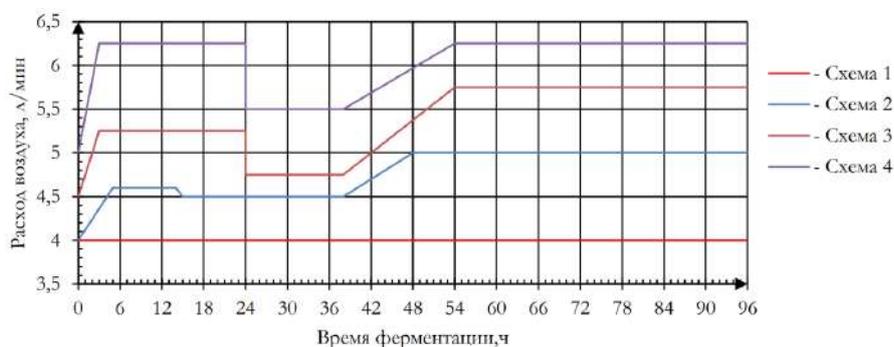


Рисунок 3. Различные схемы аэрации

Стоит отметить, что эксперименты по дробной аэрации проводились с корректировкой pH. Ранее было установлено значительное снижение pH в процессе ферментации, что, вероятно, неблагоприятно сказывается на процессе биосинтеза. При дробной аэрации осуществлялось автоматическое поддержание значения pH в районе 6.80 подтитровкой 0.05 М раствором NaOH.

После выбора оптимальной схемы аэрации следующим оптимизируемым параметром как раз стал pH. Данный параметр является немаловажным, т.к. значительное отклонение pH от оптимума работы метаболических ферментов может приводить к снижению их биосинтетической активности.

При экспериментах по аэрации было доказано несовершенство системы автоматической корректировки pH биореактора SARTORIUS BIostat A. Установлено, что использование в качестве титрующего раствора исключительно щелочи может приводить к большим скачкам pH, что обусловлено резкой подачей титрующего агента перистальтическим насосом автоматической системы при базовых настройках биореактора (рис. 4, Вар. 1). В следующей серии экспериментов предполагалось анализировать различные близкие значения pH, поэтому любые резкие скачки были крайне недопустимы. Было принято решение использовать второй титрующий агент для поддержания более стабильных значений pH – 0.05 М раствор HCl (рис. 4, Вар. 2). Данное нововведение позволило снизить ΔpH с 0.42 до 0.12, что отображено на рисунке 4.

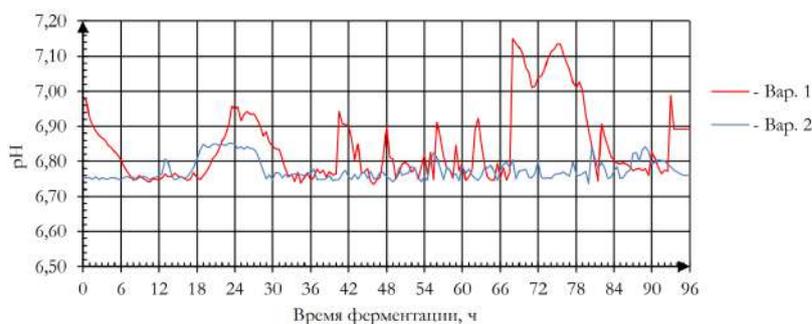


Рисунок 4. Колебания pH при ферментации с заданной автоматической корректировкой pH = 6.80

Все последующие эксперименты проводились при низких колебаниях pH.

Было установлено: при схеме аэрации № 3 наибольший выход имбрицина наблюдался при значениях pH 6.6-6.8, следовательно, на практике удобно использовать значение 6.7, чтобы снизить влияние колебаний pH при автоматической корректировке; значительное снижение выхода имбрицина наблюдается при повышении pH до 7.0 и без корректировки pH. Область значений pH 6.2-6.4 будет исследована позднее. Относительные выходы имбрицина при разных условия эксперимента отображены в таблице.

Таблица – Результаты экспериментов по аэрации и корректировке pH

Тип аэрации	Средний расход воздуха, л/мин	Значение pH	Расход пеногасителя, г/л	Выход имбрицина, относительно контроля, %
Эксперименты по аэрации				
Постоянная	3.33	6.24-5.55	1.43	17
Дробная	4.78	6.80	0.93	146
Дробная	5.38	6.80	0.60	227
Дробная	5.98	6.80	0.09	88

Тип аэрации	Средний расход воздуха, л/мин	Значение pH	Расход пеногасителя, г/л	Выход имбрицина, относительно контроля, %
Эксперименты по корректировке pH				
Дробная	5.38	6.21-5.38	0.53	31
Дробная	5.38	6.60	1.10	231
Дробная	5.38	6.80	0.91	229
Дробная	5.38	7.00	0.58	79

Для сравнения сред также была проведена ферментация на синтетической среде. Синтетическая среда дает хорошее повышение выхода имбрицина (до 99 %), но натуральная среда все равно дает больший выход даже при меньшем расходе воздуха. Следовательно, синтетическая среда нуждается в оптимизации ее состава и повторных экспериментах.

Целью данной работы является трансфер технологии биосинтеза имбрицина продуцентом *Streptomyces imbricatus*, а также установление закономерностей между параметрами культивирования в лабораторном биореакторе Sartorius BIOSTAT A и выходом целевого продукта.

**Заключение.** Задача по трансферу технологии биосинтеза имбрицина была успешно выполнена. Закономерности, установленные в процессе экспериментов, могут быть использованы для дальнейшей работы по оптимизации биосинтеза макролидного антибиотика имбрицина. Разработана оптимальная схема культивирования в биореакторе, приводящая к интенсификации биосинтеза имбрицина – выход целевого продукта увеличен более, чем на 200 % по отношению к контролю.

В ближайшее время работа будет дополнена установлением влияния параметров перемешивания на выход целевого продукта.

В перспективе планируются эксперименты по увеличению коэффициента заполнения биореактора, по сокращению цикла ферментации и внедрению объемно-доливной ферментации и по оптимизации состава синтетической питательной среды.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

62.13.35 Биотехнологическое получение антибиотиков

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антибиотик немедицинского назначения имбрицин – экологически безопасный пестицид для защиты растений / В. А. Колодязная, И. В. Бойкова, О. В. Топкова, О. И. Короткова // Биотехнология: состояние и перспективы развития: материалы международного конгресса, Москва, 26–29 октября 2021 года. Выпуск 19. Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Экспо-биохим-технологии», 2021. С. 361-363. doi 10.37747/2312-640X-2021-19-361-363.

2. Противогрибковый антибиотик немедицинского назначения имбрицин: получение, физико-химические свойства, структурные особенности и применение в промышленности и сельском хозяйстве (обзор) / В. В. Белахов, Е. П. Яковлева, В. А. Колодязная, И. В. Бойкова // Экологическая химия. 2017. Т. 26. N 5. С. 233-248.

3. Сухаревич М. Э. Регуляция биосинтеза противогрибкового антибиотика имбрицина и механизм его действия на грибы: специальность 03.00.07: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Санкт-Петербург, 1997. 20 с.

4. Хайрулина 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 СПбХФУ, 2022. С. 636-640.

## SUMMARY

### TRANSFER AND OPTIMIZATION OF THE BIOSYNTHESIS PROCESS OF IMBRICIN IN THE LABORATORY BIOREACTOR SARTORIUS BIOSTAT A

Kuklin I.A., 4<sup>th</sup> year student

Academic advise: **Kolodyaznaya V.A.**, Candidate of Biological Science, senior lecturer

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** igor.kuklin@spcpu.ru

The results of experiments on the transfer of technology for cultivating the producer of the macrolide antibiotic imbricin and determining the influence of fermentation parameters on the yield of the target product are presented. Optimal parameters of aeration and pH adjustment were established in the process of producing the antibiotic imbricine in the Sartorius BIOSTAT A laboratory bioreactor, an effective synthetic defoamer was selected and defoaming technology was developed. A new optimal cultivation scheme in a bioreactor led to the intensification of imbricin biosynthesis – the yield of the target product increased by more than 200 % relative to the control.

**Key words:** *imbricin*, *Streptomyces imbricatus*, *bioreactor Sartorius BIOSTAT A*, *biosynthesis*, *aeration*, *defoamer*, *pH*.

## REFERENCES

1. Non-medical antibiotic imbricin – an environmentally friendly pesticide for plant protection / V. A. Kolodyaznaya, I. V. Boykova, O. V. Topkova, O. I. Korotkova // Biotechnology: state of the art and perspectives: materials of the international congress, Moscow, October 26–29, 2021. Issue 19. Moscow: Limited liability company «Expo-Biochemical Technologies», 2021. P. 361-363. doi 10.37747/2312-640X-2021-19-361-363. (In Russ.).
2. Non-medical antifungal antibiotic imbricin: preparation, physicochemical properties, structural features and application in industry and agriculture (review) / V. V. Belakhov, E. P. Yakovleva, V. A. Kolodyaznaya, I. V. Boykova // Ecological chemistry. 2017. Vol. 26. N 5. P. 233-248. (In Russ.).
3. Sukharevich M. E. Regulation of the biosynthesis of the antifungal antibiotic imbricin and the mechanism of its action on fungi: specialty 03.00.07: abstract of the dissertation for the degree of candidate of biological sciences. Saint-Petersburg, 1997. 20 p. (In Russ.).
4. Khairullina S. N., Palagina M. A. Promising areas of application of biosynthesis products *Streptomyces levoris* and *Streptomyces imbricatus* and the main aspects of the regulation of their biosynthesis // Young pharmacy – 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. St. Petersburg: Publishing house SPHFU, 2022. P. 636-640. (In Russ.).

УДК 54.05

### РЕДОКС-АКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ НА ОСНОВЕ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА И МЕДИАТОРОВ БРИЛЛИАНТОВОГО КРЕЗИЛОВОГО СИНЕГО И АЗУРА I

Лаврова Т.В., м.н.с. лаборатории БаСиБ (ORCID: 0009-0005-7714-0831)

Руководитель: Харькова А.С., к.х.н., доц. каф. «Химия» (ORCID: 0000-0002-0451-8080)

Тульский государственный университет, лаборатория БаСиБ

г. Тула, 300012, ул. Фридриха Энгельса, 157, Российская Федерация

E-mail: lavrova0000@yandex.ru

В работе проведен синтез редокс-активных полимеров на основе бычьего сывороточного альбумина (БСА) и медиаторов азинового ряда. Методом циклической вольтамперометрии исследован процесс переноса электронов на электрод, выявлены лимитирующие стадии и константы гетерогенного переноса электронов: для матрицы БСА-БКС константа составила  $0,14 \pm 0,04$  см/с, для системы БСА-азур I –  $0,27 \pm 0,08$  см/с.

**Ключевые слова:** редокс-активный полимер, биосенсор, медиатор, циклическая вольтамперометрия, графито-пастовый электрод.

Редокс-активные полимеры имеют широкий спектр применения и используются в биомедицинских исследованиях, оптических приборах, аккумуляторах. Электрохимические биосенсоры являются одними из наиболее используемых датчиков для определения глюкозы в крови. В биологических методах анализа редокс-активные полимеры применяются для увеличения чувствительности и воспроизводимости. В качестве электроактивного вещества необходимо использовать нетоксичный медиатор, устойчивый в окисленной и восстановленной формах. Важно наличие свободной аминогруппы для возможности связывания с полимерной основой. Под такие требования подходят красители бриллиантовый крезилосиний (БКС) и азур I. В качестве полимерной основы использован бычий сывороточный альбумин (БСА). Благодаря наличию в составе аминокислот с первичной аминогруппой существует возможность связывания с образованием основания Шпиффа.

**Целью** данной работы был синтез редокс-активных полимеров на основе БСА и медиаторов БКС и азур I. Для этого в 50 мкл фосфатного буферного раствора с  $\text{pH}=6,8$  растворяли 0,0035 г БСА («Диаэм», Россия), затем добавляли 6 мкл водного насыщенного раствора медиатора, в качестве которого использовали один из красителей: БКС, азур I («Диаэм», Россия). Перемешивали полученный раствор 5 минут. Затем прибавляли 6 мкл глутарового альдегида, встряхивали 30 секунд. На рабочий графито-пастовый электрод наносили 10 мкл смеси. Электрод состоял из пластиковой трубки, заполненной графитовой пастой, в составе которой графитовая пудра с высокой чистотой 99,997 % («Fluka», Германия) и минеральное масло («Fluka», Германия).

При помощи метода циклической вольтамперометрии регистрировали вольтамперограммы на приборе Экотест-ВА (ООО «Эконик-Эксперт», Россия) с применением трехэлектродной ячейки. В роли рабочего электрода выступал графито-пастовый электрод, с нанесенной на него матрицей, в качестве вспомогательного электрода – платиновый. Насыщенный хлоридсеребряный электрод (Ag/AgCl) был использован в роли электрода сравнения. Эксперимент проводили при скорости развертки 10-250 мВ/с в фосфатном буфере ( $\text{pH}=6,8$ ).

При помощи метода циклической вольтамперометрии был исследован электрохимический процесс передачи электронов на электрод для систем БСА-БКС и БСА-азур I. Были сняты вольтамперные зависимости при скоростях развертки 10-250 мВ/с. При измерениях использовали диапазон потенциалов от -0,8 В до 1 В.

На рисунке представлены графики зависимостей анодного тока от корня скорости развертки потенциала. В случае редокс-активного полимера на основе БСА и БКС лимитирует прыжковый механизм, о чем свидетельствует линейная зависимость. Для матрицы БСА-Азур I построенный график силы тока от корня развертки потенциала не является линейным, из чего следует, что прыжковый механизм не является лимитирующей стадией передачи электронов для матрицы БСА-Азур I.

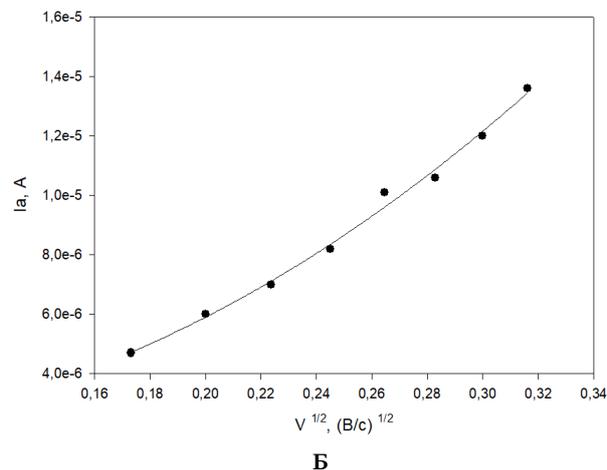
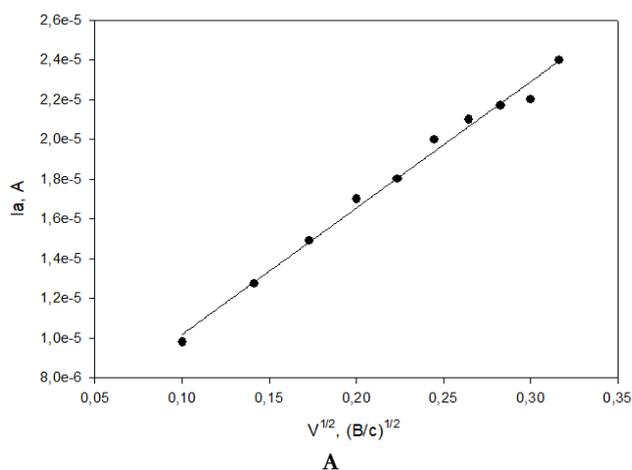


Рисунок. Графики зависимостей силы анодного тока от корня скорости развертки для систем: А) БСА-БКС; Б) БСА-азур I

Полученные константы скорости и выявленные лимитирующие стадии переноса электронов представлены в таблице.

Таблица – Сравнительная таблица синтезированных редокс-активных полимеров

Система переноса электронов	Лимитирующая стадия переноса электронов	Константа гетерогенного переноса электронов, см/с
БСА-БКС	прыжковый механизм	0,000406±0,000002
БСА-Азур I	поверхностная реакция	0,27±0,08
БСА-нейтральный красный	поверхностная реакция	0,012
Хитозан-сафранин O	поверхностная реакция	0,23

В случае использования в качестве электроактивного вещества БКС лимитирует прыжковый механизм, а в случае азур I – поверхностная реакция. Было выполнено сравнение с аналогами, в ходе которого выяснилось, что наиболее высокая константа гетерогенного переноса электронов наблюдается у матрицы БСА-Азур I.

Проведен синтез редокс-активных полимеров на основе БСА с использованием медиаторов БКС и азур I. Выявлено, что наибольшую константу гетерогенного переноса электронов имеет матрица БСА-азур I. Это указывает на ее перспективность в биосенсорном анализе. Возможно дальнейшее использование в качестве редокс-активного полимера, наносимого на электрод для увеличения чувствительности и срока работы сенсора.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-73-01220, <https://rscf.ru/project/23-73-01220/>.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.15.33 Электрохимия

62.01.00 Общие вопросы биотехнологии

УДК 615.277.3

### МЕТИЛТРАНСФЕРАЗА SET7/9 КАК НОВАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ РАКА

Лакомская А.В.<sup>1</sup>, студ. 3 курса

Руководители: Арсениев Н.А.<sup>1</sup>, к.б.н., доцент, Парфеньев С.Е.<sup>2</sup>, к.б.н., с.н.с.

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Институт цитологии РАН

197376, Санкт-Петербург, ул. Тихорецкий просп., 4, Российская Федерация

**E-mail:** anastasiya.lakomsкая@spsu.ru

В рамках этого обзора рассмотрена перспективная мишень при таргетной терапии различных видов онкологических заболеваний – Метилтрансфераза Set7/9, которая является участником таких важных клеточных процессов, как репарация ДНК, остановка клеточного цикла, а также индуцирование апоптоза.

**Ключевые слова:** Метилтрансфераза Set7/9, таргетная терапия, мишень, онкосупрессор, онкоген, рак.

Несмотря на бурный прогресс в онкологии, рак остается одной из наиболее частых причин смерти, лишившей жизни почти 10 млн человек в мире за последние 4 года. Самыми распространенными видами рака являются рак молочной железы, толстой и прямой кишки, легких, шейки матки и щитовидной железы. Выживаемость пациентов с прогрессирующей опухолью, относящейся к одному из вышеперечисленных видов рака, остается низкой.

Химические препараты и лучевая терапия могут быть весьма эффективны в лечении рака, но основная проблема заключается в том, что действие этих препаратов неизбирательное и по этой причине они могут наносить вред не только злокачественным, но и нормальным клеткам человеческого организма. Именно из-за такого неселективного действия во время лечения могут возникать побочные эффекты, проявляющиеся в виде облысения, тошноты и постоянной вялости. Однако разработка новых противоопухолевых препаратов является довольно непростой задачей и может занимать очень долгое время. Чтобы лекарство могло использоваться на практике, ему необходимо пройти ряд испытаний, доказав свою безопасность и эффективность.

Одной из успешных стратегий, применяемой для лечения рака, является таргетная терапия. Ее уникальность состоит в том, что препараты, используемые в ней, специфичны по отношению к раковым клеткам, что позволяет снизить токсический эффект на нормальные клетки организма. Данная терапия направлена на доставку лекарств к определенным мишеням, которыми могут являться гены или белки, специфичные только для раковых клеток.

Нахождение и изучение новых мишеней, характерных для раковых клеток является критически важным моментом в таргетной терапии, так как новые таргетные препараты, направленные против определенных мутаций и аномальных белков, могли бы помочь миллионам пациентов. По последним исследованиям выявлена биологическая роль белка Set7/9 в развитии опухоли. Этот фермент способен метилировать гистоны H1 и H3, а также ряд негистоновых субстратов, таких как E2F1, SIRT1, NF- $\kappa$ B, FoxO3 и p53.

**Целью и задачами** данной работы является изучение и анализ негистоновых мишеней Метилтрансферазы Set7/9 для метилирования в раковых клетках, на основе литературных данных.

В последние годы нарушение нормального функционирования Set7/9 часто обнаруживалось при различных типах рака, тем самым было признано, что метилирование с помощью этого белка является важным механизмом, который влияет на инициацию и развитие рака посредством регуляции ряда клеточных процессов. Белок Set7/9 участвует в регуляции таких клеточных процессов, как клеточный цикл, клеточная пролиферация, дифференцировка и репарация ДНК. Однако главной особенностью Set7/9 является то, что белок обладает как про-, так и антипролиферативными свойствами [2]. Метилтрансфераза Set7/9 представляет из себя фермент, структура которого состоит из N-концевого домена, за которым следует характерный SET домен, который сам заканчивается определенным C-концевым сегментом. Активный сайт сам по себе содержит кофактор S-аденозилметионин (SAM), который отдает метильную группу в реакции метилирования субстратов Set7/9 [Valentine J. Klimkowski, Mark R. Macbeth Histone modifying enzymes // Biochemistry and Molecular Biology Education. – 2023. – №51. – С. 586-587 [3].

Известно, что белковые лизинметилтрансферазы метилируют как гистоновые, так и негистоновые белки [2]. Большой интерес представляют негистоновые мишени Set7/9, так как их более 30.

К негистоновым белковым мишеням Set7/9 относится p53, являющийся основным онкосупрессором человека. Он индуцирует апоптоз клеток и остановку клеточного цикла при повреждении ДНК. Мутации p53 обнаруживаются в клетках около 50 % раковых опухолей [1], поэтому очень важен вопрос о его стабилизации. Одним из позитивных регуляторов является метилтрансфераза Set7/9 [2], которая способствует стабилизации и повышению активности p53 с помощью его метилирования. Так, в клетках колоректального рака регуляторная функция Set7/9 необходима для активации p53 при действии ресвератрола [4].

Еще одна положительная роль Метилтрансферазы Set7/9 наблюдается при ее взаимодействии с белком SIRT1, который, в свою очередь, является одним из онкогенных белков и ингибитором активности p53. Set7/9, с помощью метилирования SIRT1, нарушает связывание SIRT1 с p53. Следовательно, аметилирование и активность p53 усиливаются [8].

NF- $\kappa$ B – транскрипционный фактор, активирующий воспалительные реакции в клетке – также является мишенью Set7/9. Как известно, NF- $\kappa$ B способен связываться с промоторами разных генов, тем самым способствовать росту и выживанию многих солидных и гематологических опухолей. NF- $\kappa$ B состоит из множества субъединиц и наибольший интерес представляет p65/RelA. При метилировании субъединицы NF- $\kappa$ B – p65/RelA – происходит убиквитинирование и последующая деградация NF- $\kappa$ B в клетках остеосаркомы и рака легких [9].

Следует обратить внимание на взаимодействие Set7/9 с таким важным транскрипционным фактором как E2F1. Особенностью E2F1 является индуцирование апоптоза клеток независимо от белка p53 [5]. В клетках рака легкого, а также рака молочной железы, метилирование с помощью Set7/9 приводит E2F1 к деградации, что, в свою очередь, ингибирует апоптоз по p53-независимому пути [6,7].

В исследованиях было показано метилирование Set7/9 фактора транскрипции FoxO3, которое тоже положительно влияет на прогрессирование раковых клеток. При нормальном функционировании, FoxO3 способен индуцировать апоптоз опухолевых клеток при раке желудка [10], НМРЛ [11] и раке поджелудочной железы [12].

Так как Метилтрансфераза Set7/9 участвует во многих важных клеточных процессах, она была выбрана в качестве мишени для терапии рака. Set7/9, исходя из того, какую роль занимает в канцерогенезе – положительную или отрицательную – может подвергаться потенциальному ингибированию или же наоборот – активации. Ингибиторами являются два аминокислотных кофактора S-аденозилметионина – DAAM-3 (DiAzaAdoMet-3) и AAM-1 (AzaAdoMet-1), которые связываются с сайтом связывания субстрата SET7/9 и ингибируют активность SET7/9 [14,15]. Также, одним из мощных ингибиторов SET7/9 является (R)-PFI-2, работающий по субстратно-конкурентному ингибирующему

механизму. Ингибирование SET7/9 может служить инструментом для исследований биологической роли SET7 / 9, или, что более важно, повышать чувствительность раковых клеток к генотоксической терапии. Веществ, способных повысить активность Метилтрансферазы Set7/9, не так много. На данный момент, известно так называемое вещество Берберин, который повышает активность белка Set7/9, тем самым способствуя индуцированию апоптоза клеток множественной миеломы человека [13]. Повышение активности Set7/9 также может благополучно сказаться при генотоксической терапии, поскольку Set7/9 участвует в подавлении роста опухоли.

**Заключение.** На основе литературных данных изучены и проанализированы негистоновые мишени Метилтрансферазы Set7/9 для метилирования в раковых клетках. Субстраты метилирования SET7/9 варьируют от гистонов до негистоновых факторов транскрипции. Взаимодействуя с различными субстратами, SET7/9 участвует в сложных клеточных процессах, лежащей в основе регуляции клеточного цикла, пролиферации, а также апоптоза. Однако из-за широкого спектра белковых мишеней, SET7/9 может действовать либо как онкоген, либо как опухолевый супрессор при различных типах рака. Исходя из этого, биологические и патологические эффекты SET7/9 при каждом типе рака нуждаются в уточнении, но как и любой другой белок, Set7/9 может подвергаться регуляции, поэтому, в зависимости от того, какую роль Set7/9 будет занимать в опухолеобразовании, можно использовать в дополнение к генотоксической терапии ингибиторы или индукторы активности белка Set7/9. Следует отметить, что у белка имеется много мишеней для взаимодействия, поэтому показатели его уровня могут быть использованы в качестве диагностических маркеров в терапии рака.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.99.31 Белковая инженерия

76.03.39 Медицинская генетика. Медико-генетическое консультирование

## ЛИТЕРАТУРА

1. Levine A. J. P53 and the immune response: 40 years of exploration—a plan for the future // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. N 21(2). Art. 541; doi:10.3390/ijms21020541
2. Shuvalov O.Y., Fedorova O.A., Ivanov G.S., Lesina L., Barlev N.A. P53 specific E3 ubiquitin ligase MDM2 interacts with lysine methyltransferase Set7/9. *FEBS JOURNAL.* 2021. 281 (1). P.589-590.
3. Klimkowski V. J., Macbeth M. R. Proteopedia entry: Histone modifying enzymes // *Biochemistry and molecular biology education: a bimonthly publication of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 2023. Vol. 51(5). P. 586-587.
4. Liu Z. L., Wu X. H., Lv J. J. [et al.]. Resveratrol induces p53 in colorectal cancer through SET7/9 // *Oncol Lett.* 2018. Vol. 17(4). P.3783-3789
5. Irwin M., Marin M. C., Phillips A. C. [et al.]. Role for the p53 homologue p73 in E2F-1-induced apoptosis // *Nature.* 2000. Vol. 407(6804). P. 645-648.
6. Montenegro M. F. [et al.] Tumor suppressor SET9 guides the epigenetic plasticity of breast cancer cells and serves as an early-stage biomarker for predicting metastasis // *Oncogene.* 2016. Vol. 35(47). P. 6143-6152.
7. Gu Y., Wang Y., Wang X. [et al.]. Opposite Effects of SET7/9 on Apoptosis of Human Acute Myeloid Leukemia Cells and Lung Cancer Cells // *J Cancer.* 2017. Vol. 8(11). P. 2069-2078
8. Liu X., Wang D., Zhao Y., Tu B., Zheng Z., Wang L., Wang H., Gu W., Roeder R. G., Zhu W.G. Methyltransferase Set7/9 regulates p53 activity by interacting with Sirtuin 1 (SIRT1). // *PNAS.* 2011. Vol. 108(5). P. 1925-1930.
9. Gu Y., Zhang X., Yu W., Dong W. Oncogene or Tumor Suppressor: The Coordinative Role of Lysine Methyltransferase SET7/9 in Cancer Development and the Related Mechanisms // *J Cancer.* 2022. Vol. 13(2). P. 623-640. doi:10.7150/jca.57663. <https://www.jcancer.org/v13p0623.htm>
10. Tsuji T., Maeda Y., Kita K., Murakami K., Saya H., Takemura H., Inaki N., Oshima M., Oshima H. FOXO3 is a latent tumor suppressor for FOXO3-positive and cytoplasmic-type gastric cancer cells // *Oncogene.* 2021. Vol. 40(17). P. 3072-3086. doi: 10.1038/s41388-021-01757-x.
11. Wen Q., Jiao X., Kuang F. [et al.]. FoxO3a inhibiting expression of EPS8 to prevent progression of NSCLC: A new negative loop of EGFR signaling // *EBioMedicine.* 2019. Vol. 40. P. 198-209. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.01.053.
12. Li J., Yang R., Dong Y. [et al.]. Knockdown of FOXO3a induces epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma by activation of the  $\beta$ -catenin/TCF4 pathway through SPRY2 // *J Exp Clin Cancer Res.* 2019. Vol.38(1). doi: 10.1186/s13046-019-1046-x.
13. Hu H. Y., Li K. P., Wang X. J. [et al.] Set9, NF- $\kappa$ B, and microRNA-21 mediate berberine-induced apoptosis of human multiple myeloma cells // *Acta Pharmacol Sin.* 2013. Vol. 34. P. 157-166.
14. Niwa H., Handa N., Tomabechi Y. [et al.] Structures of histone methyltransferase set7/9 in complexes with adenosylmethionine derivatives // *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2013. Vol. 69(Pt. 4). P. 595-602
15. Mori S., Iwase K., Iwanami N. [et al.]. Development of novel bisubstrate-type inhibitors of histone methyltransferase SET7/9 // *Bioorganic & medicinal chemistry.* 2010. Vol. 18(23). P. 8158-8166.

## SUMMARY

### METHYLTRANSFERASE SET7/9 AS A NEW TARGET FOR TARGETED THERAPY FOR DIFFERENT TYPES OF CANCER.

Lakomskaya A.V.<sup>1</sup>, 3<sup>th</sup> year student

Scientific supervisor: Arseniev N.A.<sup>1</sup>, PhD, Associate Professor, Parfenyev S.E.<sup>2</sup>, PhD. of Biological Sciences

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Cytology  
197376, Saint Petersburg, Tikhoretsky prospect, 4, Russian Federation

**E-mail:** anastasiya.lakomskaya@spcpcu.ru

Finding and studying new targets specific to cancer cells is a crucial moment in targeting therapy, as new targeting drugs directed against specific mutations and abnormal proteins could help millions of patients. According to recent studies, a biological role for the Set7/9 protein in tumor development has been identified. This enzyme is able to methylate histones H1 and H3, as well as a number of non-histone substrates such as E2F1, SIRT1, NF- $\kappa$ B, FoxO3 and p53.

**Key words:** *Set7/9 methyltransferase, targeting therapy, target, oncosuppressor, oncogene, cancer.*

## REFERENCES

1. Levine A. J. P53 and the immune response: 40 years of exploration—a plan for the future // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. N 21(2). Art. 541; doi:10.3390/ijms21020541
2. Shuvalov O.Y., Fedorova O.A., Ivanov G.S., Lesina L., Barlev N.A. P53 specific E3 ubiquitin ligase MDM2 interacts with lysine methyltransferase Set7/9. *FEBS JOURNAL*. 2021. 281 (1). P.589-590.
3. Klimkowski V. J., Macbeth M. R. Proteopedia entry: Histone modifying enzymes // *Biochemistry and molecular biology education: a bimonthly publication of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 2023. Vol. 51(5). P. 586-587.
4. Liu Z. L., Wu X. H., Lv J. J. [et al.]. Resveratrol induces p53 in colorectal cancer through SET7/9 // *Oncol Lett.* 2018. Vol. 17(4). P.3783-3789
5. Irwin M., Marin M. C., Phillips A. C. [et al.]. Role for the p53 homologue p73 in E2F-1-induced apoptosis // *Nature*. 2000. Vol. 407(6804). P. 645-648.
6. Montenegro M. F. [et al.] Tumor suppressor SET9 guides the epigenetic plasticity of breast cancer cells and serves as an early-stage biomarker for predicting metastasis // *Oncogene*. 2016. Vol. 35(47). P. 6143-6152.
7. Gu Y., Wang Y., Wang X. [et al.]. Opposite Effects of SET7/9 on Apoptosis of Human Acute Myeloid Leukemia Cells and Lung Cancer Cells // *J Cancer*. 2017. Vol. 8(11). P. 2069-2078
8. Liu X., Wang D., Zhao Y., Tu B., Zheng Z., Wang L., Wang H., Gu W., Roeder R. G., Zhu W.G. Methyltransferase Set7/9 regulates p53 activity by interacting with Sirtuin 1 (SIRT1) // *PNAS*. 2011. Vol. 108(5). P. 1925-1930.
9. Gu Y., Zhang X., Yu W., Dong W. Oncogene or Tumor Suppressor: The Coordinative Role of Lysine Methyltransferase SET7/9 in Cancer Development and the Related Mechanisms // *J Cancer*. 2022. Vol. 13(2). P. 623-640. doi:10.7150/jca.57663. <https://www.jcancer.org/v13p0623.htm>
10. Tsuji T., Maeda Y., Kita K., Murakami K., Saya H., Takemura H., Inaki N., Oshima M., Oshima H. FOXO3 is a latent tumor suppressor for FOXO3-positive and cytoplasmic-type gastric cancer cells // *Oncogene*. 2021. Vol. 40(17). P. 3072-3086. doi: 10.1038/s41388-021-01757-x.
11. Wen Q., Jiao X., Kuang F. [et al.]. FoxO3a inhibiting expression of EPS8 to prevent progression of NSCLC: A new negative loop of EGFR signaling // *EBioMedicine*. 2019. Vol. 40. P. 198-209. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.01.053.
12. Li J., Yang R., Dong Y. [et al.]. Knockdown of FOXO3a induces epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma by activation of the  $\beta$ -catenin/TCF4 pathway through SPRY2 // *J Exp Clin Cancer Res*. 2019. Vol.38(1). doi: 10.1186/s13046-019-1046-x.
13. Hu H. Y., Li K. P., Wang X. J. [et al.] Set9, NF- $\kappa$ B, and microRNA-21 mediate berberine-induced apoptosis of human multiple myeloma cells // *Acta Pharmacol Sin*. 2013. Vol. 34. P. 157-166.
14. Niwa H., Handa N., Tomabechi Y. [et al.] Structures of histone methyltransferase set7/9 in complexes with adenosylmethionine derivatives // *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2013. Vol. 69(Pt. 4). P. 595-602
15. Mori S., Iwase K., Iwanami N. [et al.]. Development of novel bisubstrate-type inhibitors of histone methyltransferase SET7/9 // *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2010. Vol. 18(23). P. 8158-8166.

## ФОРМИРОВАНИЕ ПОРИСТОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩЕГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ ОКТЕНИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ В КАЧЕСТВЕ ШАБЛОНОВ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Ланцова Е.А., асп. 2 года обучения (ORCID: 0000-0002-2457-7862, ResearcherID: ABD-3334-2022)

Руководитель: Каманина О.А., к.х.н., доц., в.н.с. (ORCID: 0000-0002-4187-4666, ResearcherID: M-4421-2016)

Тульский государственный университет  
300012, Тула, пр. Ленина, 92, Российская Федерация

E-mail: e.a.lantsova@tsu.tula.ru

Одной из мировых проблем является проблема резистентности микроорганизмов к антибактериальным средствам. Использование жидких антисептиков приводит к загрязнению окружающей среды и росту резистентности бактерий. Решением может стать создание пористых кремнийорганических материалов с сорбированным антисептиком. Целью работы являлось создание антибактериального материала с использованием силановых прекурсоров и октенидинадигидрохлорида. В качестве порообразующих шаблонов использованы бактерии *Paracoccus yeei* ВКМ В-3302, сформированы золь-гель матрицы без использования микроорганизмов. Материалы отжигали при температурах 600, 800, 1000 °С, изучали методом сканирующей электронной микроскопии. С помощью УФ-спектроскопии определены сорбция и высвобождение октенидина, определена антибактериальная активность гибридных материалов. Наиболее эффективным материалом является матрица с использованием бактерий и температурой отжига 800 °С.

**Ключевые слова:** антибактериальный материал, золь-гель, антибактериальная активность, октенидин, *Paracoccus yeei*.

Одной из актуальных глобальных проблем является проблема возрастающей резистентности микроорганизмов к антисептическим агентам. Некоторые микроорганизмы способны образовывать колонии, окруженные полимерным матриксом, то есть формировать биопленки. Находясь в составе биопленки, микроорганизмы более устойчивы к воздействию лекарственных агентов и вредных воздействий окружающей среды, обладают повышенной вирулентностью. Биопленки являются основной причиной появления инфекционных заболеваний, приводят к снижению эффективности традиционной антимикробной терапии, а также вызывают потери в различных секторах экономики [1].

Для борьбы с планктонными культурами и биопленками могут применяться жидкие формы антисептиков, однако они не всегда эффективны и приводят к ухудшению состояния окружающей среды. Более эффективной стратегией борьбы с микробными биопленками является подавление их адгезии к поверхности субстрата, что приводит к невозможности формирования матрикса вокруг бактерий. Кроме того, еще одна стратегия заключается в уничтожении клеток микроорганизмов с помощью высвобождающегося антимикробного агента, либо за счет физического контакта с функционализированной поверхностью, что приводит к нарушению целостности клетки и ее гибели [2]. Для данной стратегии актуально формирование антибактериальных материалов с пролонгированным действием с использованием четвертичных аммониевых соединений как антибактериальных агентов.

Для получения материалов-платформ для загрузки антисептиков, необходимо чтобы материалы обладали пористой поверхностью. Для получения пористых композитов возможно применение золь-гель технологии. Золь-гель методы очень привлекательны для применения в биотехнологических целях, поскольку гибридные силикагели формируют в мягких химических условиях, при комнатной температуре, при атмосферном давлении [3]. Данная технология отличается простотой использования без дорогостоящего оборудования, энергетической и экономической эффективностью. Кроме того, золь-гель технология характеризуется экологичностью и быстротой получения нетоксичного и инертного материала.

Мезопористые наночастицы кремнезема характеризуются возможностью загружать различные молекулы, включая фармацевтические препараты, терапевтические пептиды [4]. Для создания наноматериалов с регулируемой пористостью применяют молекулы шаблонов, которыми часто являются поверхностно-активными веществами. Кремнийорганическая матрица формируется вокруг подходящей молекулы-шаблона, которую затем удаляют растворителем или отжигом, что приводит к формированию пор. Помимо молекул в качестве темплатов возможно использовать микроорганизмы. Известно применение клеток в качестве шаблонов для формирования батарей, однако до настоящего времени клетки микроорганизмов не применялись в качестве шаблонов для создания антибактериальных материалов. Кроме того, применение золь-гель технологии для получения пористой загрузочной поверхности позволит создать более эффективный материал.

**Целью** данной работы являлось получение эффективного гибридного антибактериального кремнийорганического материала с десорбирующимся активным агентом. Для формирования антимикробного биокомпозита было необходимо решить следующие **задачи**:

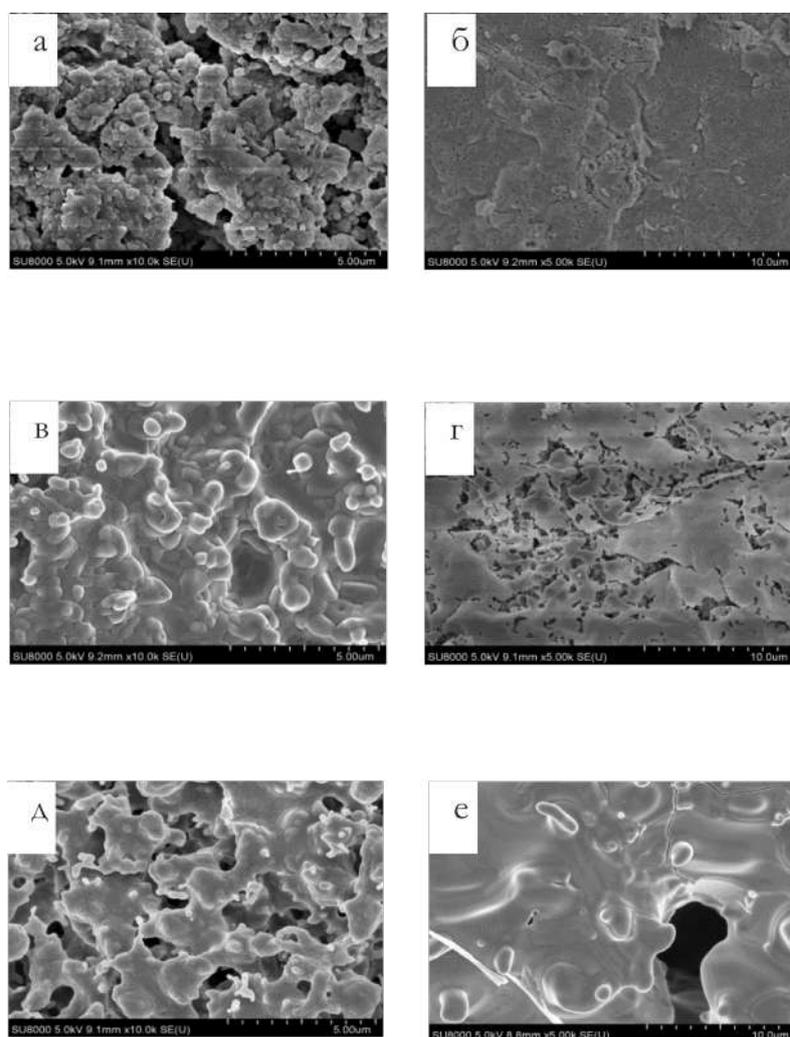
1. Исследовать возможность формирования кремнийсодержащих материалов с порообразующими агентами – клетками бактерий, и материалов без использования темплатов.
2. Изучить сорбционные и десорбционные свойства матриц с помощью УФ-спектроскопии для определения эффективности сформированных гибридных антисептических материалов.
3. Провести практическое определение антибактериальных свойств на бактериях-фитопатогенах *Rhodococcus fascians* ВКМ Ас-2996.

**Материалы и методы.** Для формирования пор в материале были выбраны бактерии штамма *Paracoccus yeei* ВКМ В-3302. Ранее они были успешно иммобилизованы в золь-гель материал, экспериментально подтверждено образование вокруг них органосиликатной матрицы, что позволяет использовать штамм в качестве порообразующего агента. Для синтеза матриц к 0,02 см<sup>3</sup> раствора ПВС 5 % добавляли прибавляли 0,05 см<sup>3</sup> суспензии микроорганизмов с КОЕ 1,2±0,1·10<sup>9</sup> КОЕ/см<sup>3</sup>, оставляли перемешиваться на 5 минут. Затем вносили 0,05 см<sup>3</sup> метилтриэтоксисилана и 0,05 см<sup>3</sup> тетраэтоксисилана для формирования вокруг клеток кремнийорганического каркаса, добавляли катализатор NaF (0,005 см<sup>3</sup> 0,2 моль/дм<sup>3</sup> раствора) и перемешивали 15 минут.

Также, были получены кремнийорганические материалы без использования клеток по вышеупомянутой методике, 0,05 см<sup>3</sup> суспензии микроорганизмов были заменены на 0,05 см<sup>3</sup> раствора фосфатного буфера (рН 6,8). Полученные материалы сушили на чашках Петри в течение 2 ч при температуре 55 °С в сушильном шкафу, затем 24 ч при комнатной температуре для испарения воды и образующегося этанола.

Высушенные матрицы были подвержены отжигу в муфельной печи при температурах 600, 800 и 1000 °С для удаления клеток микроорганизмов и СН<sub>3</sub>-групп, для увеличения объема пор.

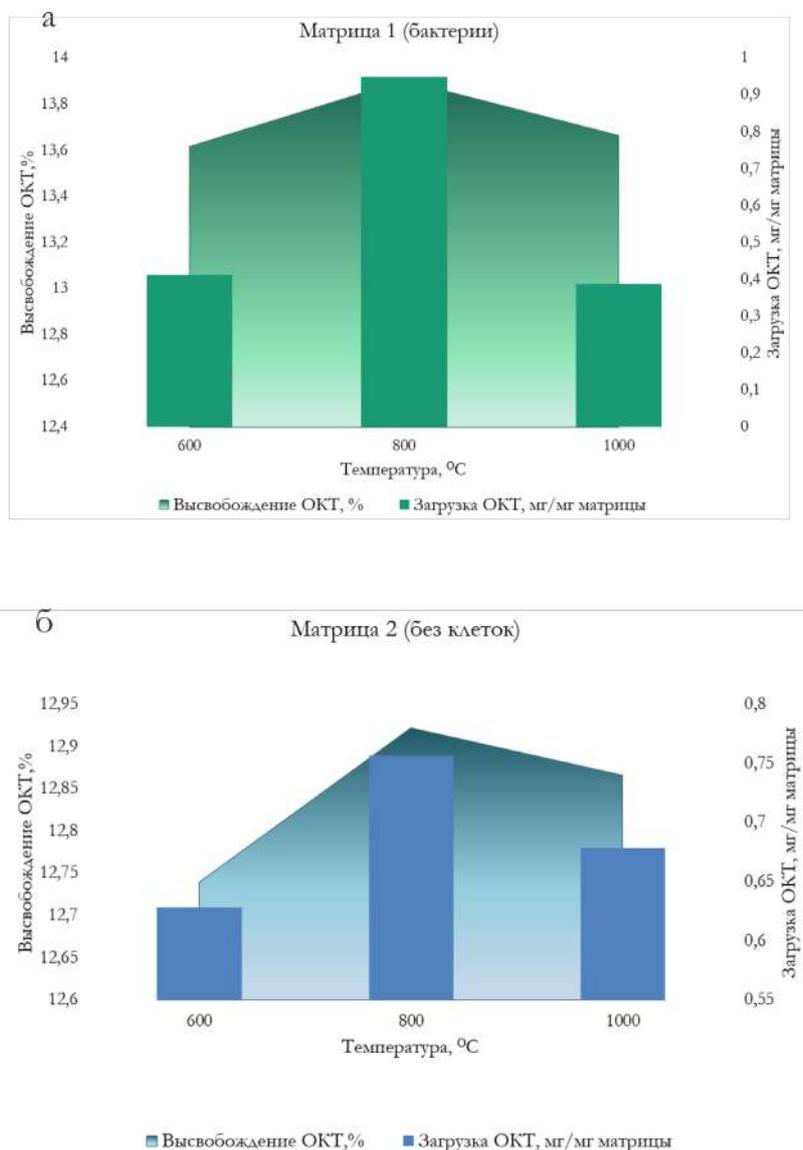
**Результаты и обсуждение.** Для формирования кремнийорганических матриц были взяты силановые прекурсоры – метилтриэтоксисилан (МТЭС) и тетраэтоксисилан (ТЭС) в объемном соотношении 1 к 1. Ранее было определено, что такое объемное соотношение прекурсоров с гидролизующимися группами и негидролизующимся фрагментом позволяет полностью покрыть клетки органосиликатной оболочкой, что важно для формирования пористого материала [5, 6]. Для отжига были выбраны температуры 600, 800 и 1000 °С, поскольку при температуре выше 400 °С происходит пиролиз микроорганизмов и освобождаются поры, позволяя сорбировать большее количество октенидина. Были сформированы 2 типа матриц – с использованием клеток бактерий *Paracoccus yeei* ВКМ В-3302 – 1 тип, и идентичные им по соотношению силановых прекурсоров, но без применения бактериальных клеток – 2 тип. Полученные материалы были изучены методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) (рис. 1).



**Рисунок 1.** Изучение морфологии термически обработанных матриц с помощью сканирующей электронной микроскопии: а – матрица, сформированная с использованием клеток бактерий, температура отжига – 600 °С; б – матрица без использования клеток, температура отжига – 600 °С; в – матрица, сформированная с использованием клеток бактерий, температура отжига – 800 °С; г – матрица без использования клеток, температура отжига – 800 °С; д – матрица, сформированная с использованием клеток бактерий, температура отжига – 1000 °С; е – матрица без использования клеток, температура отжига – 1000 °С

Матрицы, полученные с применением клеток бактерий, отличаются наличием крупных сферообразных частиц на поверхности пористой подложки. Матрицы без клеток отличаются более гладкой структурой и мелкими порами. Увеличение температуры выше отметки в 800 °С приводило к спеканию органосиликатного материала и изменению морфологии. Материалы приобрели более сглаженную поверхность, изменились поры. Подобные изменения в морфологии приводят к изменению сорбционных свойств материалов.

Для определения сорбционных и десорбционных свойств матриц был применен метод УФ-спектроскопии. Рабочая длина волны для определения концентраций октенидина составляла 280 нм. Для 6 видов матриц определена загрузка октенидина (мг /мг матрицы) и высвобождение октенидина из матриц. Полученные данные представлены в виде обобщающих графиков (рис. 2).



**Рисунок 2. Графики зависимостей высвобождения октенидина и загрузки октенидина от температуры отжига матриц: а – первого типа с использованием клеток бактерий, б – второго типа без использования клеток бактерий**

Наиболее эффективную загрузку (для матрицы I вида – 0,94 мг ОКТ /мг матрицы, II вида – 0,76 мг ОКТ) и десорбцию (для матрицы I вида – 13,92 %, II вида – 12,89 %) октенидина демонстрируют матрицы с температурой отжига 800 °С. Это, вероятно, связано с изменением размера пор при отжиге микроорганизмов для материала, а также сгоранием СНЗ-групп, входящей в состав метилтриэтоксисилана. После достижения температуры 1000 °С наблюдалось снижение сорбционных свойств матриц, что может говорить о деформационных изменениях морфологии материалов. Наиболее перспективным материалом по соотношению сорбции/десорбции октенидина является матрица 1 типа с температурой отжига 800 °С.

Полученные материалы изучали на проявление антибактериальных свойств относительно роста культуры фитопатогенных бактерий *Rhodococcus fascians* ВКМ Ас-2996 (рис. 3). Полученные результаты представлены в таблице.



Рисунок 3. Типичный вид определения зон ингибирования бактерий-фитопатогенов *Rh.fascians* при использовании синтезированного гибридного антибактериального материала

Таблица – Зоны ингибирования роста бактерий-фитопатогенов при использовании синтезированных антибактериальных материалов

Вид матриц	Зона ингибирования, мм													
	0 А	1 А	2 А	3 А	4 А	7 А	14 А	21 А	28 А	30 А	40 А	50 А	60 А	
1 тип, 600 °С	-	5	6	6	7	7	6	6	6	5	5	5	5	
1 тип, 800 °С	-	12	12	12	13	13	13	11	10	10	9	9	9	
1 тип, 1000 °С	-	7	8	8	8	8	7	6	6	6	6	6	5	
2 тип, 600 °С	-	5	5	6	6	6	5	5	4	4	4	3	3	
2 тип, 800 °С	-	8	8	8	8	8	8	8	8	6	6	6	6	
2 тип, 1000 °С	-	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5	4	4	

Согласно полученным данным, наибольшую антимикробную активность (максимальная зона лизиса – 13 мм, сохранение зоны лизиса 9 мм в течение 2 месяцев) проявляет гибридный материал, синтезированный с использованием клеток бактерий, и температурой отжига 800 °С. Это согласуется с экспериментальными данными по загрузке и десорбции октенидина. Кроме того, 2 тип матрицы с температурой отжига 800 °С характеризуется лучшей антибактериальной активностью среди материалов 2 типа. В целом, матрицы с использованием клеток бактерий показывают большие зоны лизиса по сравнению с матрицами 2 типа с идентичными температурами отжига.

**Заключение.** Таким образом, в работе получен гибридный антибактериальный кремнийорганический материал, сформированный с использованием клеток бактерий *Paracoccus yeei* с десорбирующимся октенидиномдигидрохлоридом. Методом СЭМ определено, что при повышении температуры значительно изменяется морфология матриц, что сказывается на сорбционных и десорбционных свойствах материалов. С помощью УФ-спектроскопии определены эффективные матрицы по соотношению сорбированный/десорбированный октенидин, изучены антибактериальные свойства матриц относительно фитопатогенных бактерий *Rhodococcus fascians* ВКМ Ас-2996.

Наиболее перспективным для практического применения является гибридный материал на основе октенидинадигидрохлорида, сорбированный в матрицу из метилтриэтоксисилана и тетраэтоксисилана (1 к 1), сформированный вокруг клеток *Paracoccus yeei*, отожженный при температуре 800 °С. Материал обладает более сглаженной структурой поверхности с порами на поверхности, способен сорбировать 0,94 мг октенидина на 1 мг матрицы и десорбировать 13,92 % загруженного октенидина. При определении ингибирования роста микроорганизмов определено, что гибридный материал способен сохранять зону лизиса в 9 мм на протяжении 2 месяцев. Полученный антибактериальный материал может найти применение для антимикробной обработки различных поверхностей в сферах здравоохранения, сельском хозяйстве и промышленности.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Правительства Тульской области в области науки и технологий 2023 по договору ДС/111/БАСиБ1/23/ТО от 27.09.2023.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.15.19 Иммунологические биологические системы  
34.15.43 Молекулярная фармакология и токсикология

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Murray C. J. L. [et al.] Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // Lancet. Elsevier. 2022. Vol. 399(10325). P. 629–655. doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0

2. Li W. [et al.] Surface design for antibacterial materials: from fundamentals to advanced strategies // *Adv. Sci.* 2021. Vol. 8(19). Art. 2100368. doi.org/10.1002/advs.202100368
3. Bokov D. [et al.] Nanomaterial by sol-gel method: synthesis and application // *Adv. Mater. Sci. Eng.* 2021. Vol. 2021. Art. 5102014. doi.org/10.1155/2021/5102014
4. Zhong X. [et al.] One-pot self-assembly strategy to prepare mesoporous silica-based nanocomposites with enhanced and long-term antibacterial performance // *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 2022. Vol. 650. Art. 129654. doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.129654
5. Извольская Д. В., Ланцова Е. А. Влияние ультрафиолетового излучения на каталитическую активность иммобилизованных в кремнийорганическую золь-гель матрицу бактерий *Paracoccus yeii* // *Экотоксикология-2022: материалы Всероссийской конференции с международным участием и элементами научной школы для молодежи, Тула, 29 сентября – 01 октября 2022 года.* Тула: Тульский государственный университет. 2022. С. 140–141.
6. Kamanina O. A. [et al.] The use of diethoxydimethylsilane as the basis of a hybrid organosilicon material for the production of biosensitive membranes for sensory devices // *Membranes.* 2022. Vol. 12(10). Art. 983. doi.org/10.3390/membranes12100983

## SUMMARY

### FORMATION OF POROUS ANTIBACTERIAL SILICON-CONTAINING MATERIAL WITH USE OF OCTENIDINE DIHYDROCHLORIDE AS ANTIMICROBIAL AGENT

**Lantsova E.A.**, postgraduate student, 2<sup>nd</sup> year of study (ORCID: 0000-0002-2457-7862, ResearcherID: ABD-3334-2022)

Supervisors: **Kamanina O.A.**, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher (ORCID: 0000-0002-4187-4666, ResearcherID: M-4421-2016)

Tula State University

300012, Tula, pr. Lenina, 92, Russian Federation

**E-mail:** e.a.lantsova@tsu.tula.ru

The problem of microbial resistance to antibacterial agents is a global problem. The use of liquid antiseptics leads to environmental pollution and the growth of bacterial resistance. The aim of this work was to develop an antibacterial material using silane precursors and octenidine dihydrochloride. The bacterium *Paracoccus yeii* VKM B-3302 was used as a pore-forming template, and sol-gel matrices were also formed without the use of microorganisms. The materials were annealed in the temperature range of 600 to 1000 °C and characterised by scanning electron microscopy. The sorption and release of octenidine from the materials was determined by UV spectroscopy. The most effective material is the matrix using bacteria and annealing temperature of 800 °C.

**Key words:** *antibacterial material, sol-gel, antibacterial activity, octenidine, Paracoccus yeii.*

## REFERENCES

1. Murray C. J. L. [et al.] Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // *Lancet.* Elsevier. 2022. Vol. 399(10325). P. 629–655. doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0
2. Li W. [et al.] Surface design for antibacterial materials: from fundamentals to advanced strategies // *Adv. Sci.* 2021. Vol. 8(19). Art. 2100368. doi.org/10.1002/advs.202100368
3. Bokov D. [et al.] Nanomaterial by sol-gel method: synthesis and application // *Adv. Mater. Sci. Eng.* 2021. Vol. 2021. Art. 5102014. doi.org/10.1155/2021/5102014
4. Zhong X. [et al.] One-pot self-assembly strategy to prepare mesoporous silica-based nanocomposites with enhanced and long-term antibacterial performance // *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 2022. Vol. 650. Art. 129654. doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.129654
5. Izvol'skaya D.V., Lantsova E.A. Vliyanie ultrafioletovogo izlucheniya na kataliticheskuyu aktivnost' immobilizovannykh v kremniyorganicheskuyu zol-gel matricy bakterii *Paracoccus yeii* // *Exotoksikologiya-2022: materialy Vserossiyskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem i elementami nauchnoj shkoly dlya molodezhi, Tula, September 29 – October 1, 2022.* Tula: Tul'skij gosudarstvennyj universitet. 2022. P. 140–141. (In Russ.).
6. Kamanina O. A. [et al.] The use of diethoxydimethylsilane as the basis of a hybrid organosilicon material for the production of biosensitive membranes for sensory devices // *Membranes.* 2022. Vol. 12(10). Art. 983. doi.org/10.3390/membranes12100983

## ПОЛУЧЕНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ БИОПЛЕНОК В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ

Лисица Д.А.<sup>1</sup>, студ. 4 курса

Руководители: Гурина С.В.<sup>1</sup>, канд. биол. наук, доцент,

Краева Л.А.<sup>2</sup>, д-р мед. наук, зав. Лабораторией медицинской бактериологии (ORCID: 0000-0002-9115-3250)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>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:** darya.lisica@spcru.ru

Получены искусственные биопленки штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Изучено влияние ряда анти-микробных средств на адгезию исследуемых бактерий.

**Ключевые слова:** биопленка, адгезия, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

Биопленки – это высокоорганизованное микробное сообщество, состоящее из клеток, которые необратимо прикреплены к поверхности и заключены в полисахаридный матрикс – во внеклеточную полимерную субстанцию [1]. Биопленки защищают микробов от антимикробных средств и бактериофагов. Большинство микроорганизмов способны к образованию биопленок. Важно понимать, что под микроорганизмами в данном случае понимаются не только бактерии, но и микроскопические грибы, а также некоторые эукариотические микроорганизмы.

На данный момент известно, что около 80 % инфекционных заболеваний связаны с образованием биопленок [2]. Более того, биопленки являются серьезной проблемой для производств, так как они могут образовываться на внутренних поверхностях трубопроводов, резервуаров и оборудования. Актуальность работы заключается в необходимости поиска подходящих моделей для оценки действия специфических и неспецифических антимикробных средств.

Формирование биопленок можно условно поделить на несколько стадий [3]. Первая стадия – сближение микроорганизмов с субстратом, происходящее в основном за счет электростатических взаимодействий. Вторая стадия – адгезия, происходящая в два этапа. Сначала происходит обратимая адгезия, во время которой клетки прикрепляются к субстрату при помощи пилей, жгутиков и других компонентов клеточной стенки бактерий. Обратимая адгезия характеризуется началом образования матрикса биопленки. Далее биопленка разрастается и в конце своего «жизненного цикла» происходит ее диспергирование, или разрушение.

Для борьбы с биопленками применяются самые разные методы, действие которых направлено на определенные стадии формирования биопленки. В рамках этой исследовательской работы изучалось влияние ряда антимикробных средств на второй этап биопленкообразования – на адгезию микроорганизмов, а также на сформированную биопленку.

**Целью** работы является получение модели искусственных биопленок бактерий, подходящей для исследования антиадгезивного и антимикробного действия препаратов и веществ.

### **Задачи:**

1. Отобрать биопленкообразующие штаммы бактерий;
2. Получить искусственные моновидовые биопленки с отобранными штаммами;
3. Изучить действие антимикробных средств на бактерии как в планктонном состоянии, так и в составе биопленок;
4. Провести эксперименты на поливидовой биопленке.

**Материалы и методы.** В качестве модельных микроорганизмов были выбраны штаммы *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

*Pseudomonas aeruginosa*, или синегнойная палочка – вид грамотрицательных палочковидных бактерий. Они относятся к аэробам и являются подвижными за счет наличия жгутика. Для *Pseudomonas aeruginosa* характерно формирование прочных устойчивых биопленок. Синегнойная палочка имеет пилы типа IV, отвечающие за адгезию, однако также показано, что белок FliC, входящий в состав жгутика, обладает способностью связываться с мембранными гликолипидами клеток эпителия легких, что является дополнительным фактором адгезии в организме человека. Матрикс синегнойных биопленок в основном состоит из трех экзополисахаридов – альгината и двух агрегативных полисахаридов – Psl и Pel. Микроколонии в составе зрелой биопленки имеют «шапочную» грибовидную структуру [4].

*Staphylococcus aureus*, или золотистый стафилококк – вид грамположительных кокковидных бактерий. В отличие от синегнойной палочки, стафилококки не являются подвижными, а также относятся к факультативным анаэробам. В адгезии *Staphylococcus aureus* на абиотических поверхностях большую роль играют аутолизины Atl и стеночные тейхоевые кислоты (WTA). В *in vivo* системе за адгезию в основном отвечают белки MSCRAMM – микробные поверхностные компоненты, распознающие компоненты адгезивного матрикса. Для матрикса зрелых стафилококковых биопленок характерно наличие одного основного экзополисахарида – PIA. Микроколонии в биопленке имеют сходную с синегнойной палочкой «шапочную» или «башневую» структуру [5].

Для получения искусственной биопленки был выбран метод культивирования в 96-луночных плоскодонных планшетах. Готовили взвесь микроорганизмов в физрастворе в концентрации  $10^5$  кл./мл. В рамках одного эксперимента в

5-6 повторностях делали негативный контроль, содержащий только жидкую питательную среду (МПБ) и стерильный физраствор в соотношении 1:1; контроль, содержащий взвесь микроорганизмов и МПБ в соотношении 1:1; раствор, содержащий взвесь микроорганизмов, МПБ и исследуемый антимикробный препарат. Планшеты ставили инкубироваться в термостат на определенное время (3, 6, 24, 48 часов) при 36-37 °С.

В качестве метода обработки использовали окрашивание биоленок красителем генциан фиолетовым [6]. После инкубации из лунок полностью удаляли всю жидкость и промывали планшеты водой для удаления планктонных клеток. Далее, в каждую лунку вносили генциан фиолетовый в том объеме, в котором велось культивирование; планшеты с красителем инкубировали 15 минут. После весь краситель удаляли и промывали планшет водой для удаления несвязавшегося красителя. Для элюирования красителя использовали этанол в концентрации 96 %. Элюирование проводили в течение 15 минут, после чего количественно переносили этанол в чистые лунки и измеряли оптическую плотность при 490 нм.

**Результаты и обсуждение.** В качестве биоленкообразующего штамма был выбран штамм *Pseudomonas aeruginosa* 143 (далее – *Ps. aer.* 143). При культивировании *Pseudomonas aeruginosa* после 3 и 6 часов наращивание биоленки не наблюдали. Начиная с 24 часов до 48 часов культивирования образуются крупные по плотности биоленки.

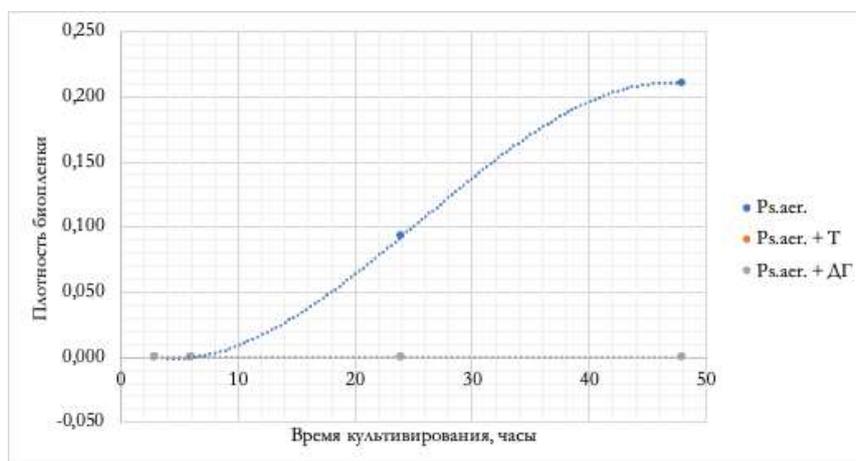
В рамках первого эксперимента было проверено антимикробное действие антибиотиков широкого спектра действия Тобрекс (действующее вещество – тобрамицин) и Декса-Гентамицин (действующее вещество – гентамицин). Все агенты добавлялись в объеме 30 мкл в начале эксперимента. Измерения проводились после 3, 6, 24 и 48 часов культивирования. После 24 часов в лунки был добавлен МПБ в объеме 30 мкл.

Антибиотики подавляли образование биоленок при их внесении в начале эксперимента – биоленки образовались только в ряду, в который они не вносились (табл.).

**Таблица – Антимикробное действие антибиотиков Тобрекс (Т) и Декса-Гентамицин (ДГ) на образование биоленки с *Pseudomonas aeruginosa***

	Ps.aer. 143	Ps.aer. 143 + Т	Ps.aer. 143 + ДГ	Контроль
Оптическая плотность через 3 часа	0,066	0,076	0,074	0,076
Оптическая плотность через 6 часов	0,076	0,066	0,073	0,078
Оптическая плотность через 24 часа	0,169	0,070	0,075	0,076
Оптическая плотность через 48 часов	0,297	0,069	0,076	0,087

График изменения плотности биоленок приведен на рисунке 1.



**Рисунок 1. Зависимость плотности биоленки *Pseudomonas aeruginosa* от времени культивирования**

В ходе эксперимента была получена искусственная биоленка со штаммом *Ps. aer.* 143, а также доказано антимикробное действие Тобрекса и Декса-Гентамицина на исследуемый штамм.

На следующем этапе определяли антимикробное действие на уже сформированные биоленки исследуемых антибиотиков, а также пероксида водорода в концентрации 3 % и хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,05 %. Для этого планшет с *Ps. aer.* 143 оставляли в термостате на 24 часа для образования зрелой биоленки, а затем к ним добавляли исследуемые антимикробные агенты и ставили культивироваться еще на 24 часа. По окончании эксперимента после промывки планшета из одной лунки каждого ряда брали мазок и сеяли его на МПА для проверки жизнеспособности бактерий в составе биоленок после действия на них антимикробных агентов.

По результатам эксперимента антибиотики, а также хлоргексидина биглюконат (в меньшей степени) смогли не только остановить развитие биоленки, но и частично ее разрушить. Сравнение плотности биоленок после 48 часов культивирования приведено на гистограмме ниже (рис. 2). На рисунке 3 приведены фотографии сегментов чашки, на которую был произведен посев спустя 24 часа культивирования после обработки биоленок антимикробными агентами.

Согласно результатам посевов, наиболее высокую антибиоленочную активность показал Декса-Гентамицин – в секторе с ним наблюдается только 1 КОЕ. Количество жизнеспособных клеток в биоленке также уменьшилось под

действием Тобрекса и хлоргексидина биглюконата. Пероксид водорода в концентрации 3 % не только не остановил наращивание био пленки, но и не оказал губительного воздействия на бактерии внутри нее.

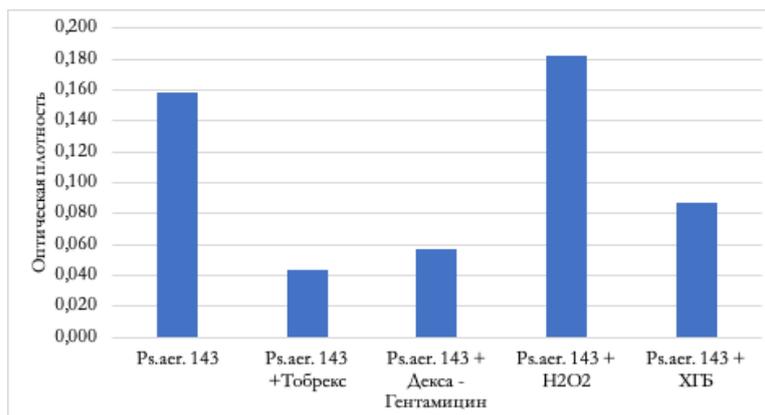


Рисунок 2. Действие антимикробных агентов на сформированные био пленки *Pseudomonas aeruginosa*

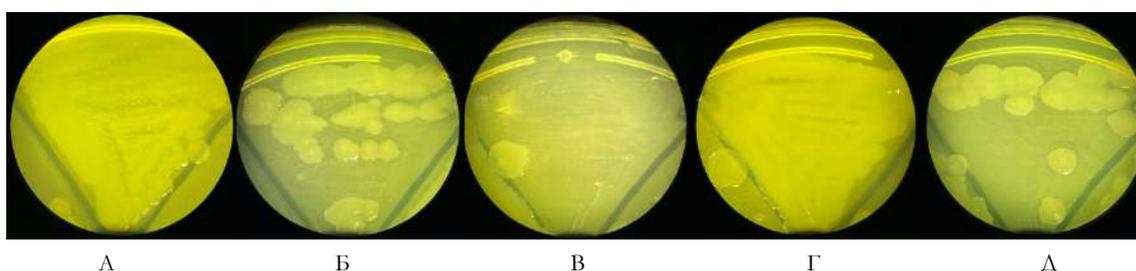


Рисунок 3. Пересевы *Pseudomonas aeruginosa* из планшета спустя 24 часа после обработки антимикробными агентами (А – *Ps.aer.* 143; Б – *Ps.aer.* 143 + Тобрекс; В – *Ps.aer.* 143 + Декса-Гентамицин; Г – *Ps.aer.* 143 + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3 %; Д – *Ps.aer.* 143 + ХГБ)

Далее проверяли антиадгезивные свойства хлоргексидина биглюконата в отношении моновидовых био пленок *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, а также поливидовой био пленки этих микроорганизмов. Для этого лунки трех рядов планшета предварительно обрабатывались хлоргексидином биглюконатом в концентрации 0,025 % в течение 20 минут. После хлоргексидин удаляли из лунок и в планшет вносились взвеси микроорганизмов и МПБ в соотношении 1:1. Культивирование вели в течение 24 часов.

Согласно полученным результатам, хлоргексидина биглюконат проявил антиадгезивные свойства в отношении исследуемых как моновидовых, так и поливидовых био пленок. Визуально результаты эксперимента представлены на гистограмме ниже (рис. 4).

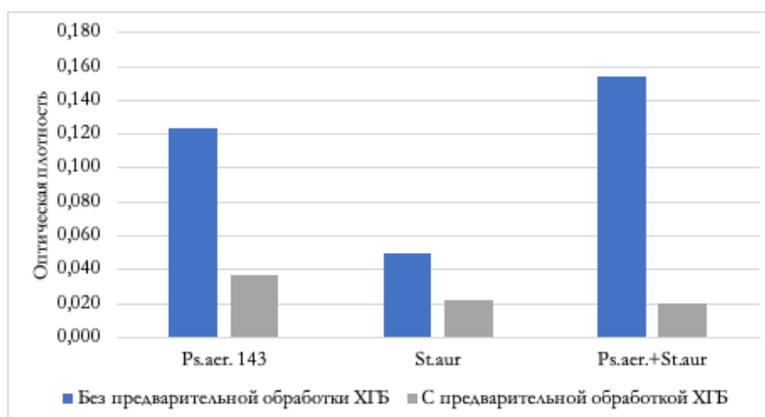


Рисунок 4. Антиадгезивное действие хлоргексидина биглюконата на моно- и поливидовые био пленки *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*

**Заключение.** В результате работы были получены искусственные модели био пленок, подходящие для изучения на них действия специфических и неспецифических антимикробных веществ. Было изучено влияние ряда антимикробных средств на бактерии в составе био пленок. Антибиотики Тобрекс и Декса-Гентамицин, а также хлоргексидина биглюконат оказывали подавляющее действие на уже сформированные био пленки, однако оставшиеся в составе био пленки бактерии сохранили свою жизнеспособность. Было установлено, что хлоргексидина биглюконат проявил антиадгезивную активность и препятствовал формированию как моновидовых, так и поливидовых био пленок.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.01.11 Современное состояние и перспективы развития

### ЛИТЕРАТУРА

1. Rather M. A., Gupta K., Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies // Brazilian Journal of Microbiology. 2021. Vol. 52(4). P. 1701-1718. DOI: 10.1007/s42770-021-00624-x.
2. Овчинников Р. С. Биопленки, лекарственная резистентность, госпитальные инфекции. Современные реалии поверхностных инфекционных заболеваний // Vetpharma. 2015. Т. 1(23). С. 80–82.
3. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents / N. Rabin, Y. Zheng, C. Opoku-Temeng, Y. Du, E. Bonsu, H. O. Sintim // Future Medicinal Chemistry. 2015. Vol. 7(4). P. 493-512. DOI: 10.4155/fmc.15.6.
4. Jurado-Martín I., Sainz-Mejías M., McClean S. Pseudomonas aeruginosa: an audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors // International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22(6). P. 3128. DOI: 10.3390/ijms22063128.
5. Otto M. Staphylococcal Biofilms // Microbiology Spectrum. 2018. Vol. 6(4). DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0023-2018.
6. O'Toole G. A. Microtiter dish biofilm formation assay // Journal of Visualized Experiments: JoVE. 2011. Vol. 30(47). P. e2437. DOI: 10.3791/2437.

### SUMMARY

#### OBTAINING ARTIFICIAL BIOFILM AS MODELS FOR STUDYING THE EFFECT OF ANTIMICROBIAL AGENTS

Lisitsa D.A.<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student

Supervisors: **Gurina S.V.<sup>1</sup>**, Ph.D. of Biological Sciences, Associate Professor,

**Kraeva L.A.<sup>2</sup>**, Dr. of Medical Sciences, The Head of the Laboratory of Medical Bacteriology (ORCID: 0000-0002-9115-3250)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>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:** darya.lisica@spcpcu.ru

Artificial biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* strains were obtained. The influence of a number of antimicrobial agents on the adhesion of the mentioned bacteria has been studied.

**Key words:** *biofilm, adhesion, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus.*

### REFERENCE

1. Rather M. A., Gupta K., Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies // Brazilian Journal of Microbiology. 2021. Vol. 52(4). P. 1701-1718. DOI: 10.1007/s42770-021-00624-x.
2. Ovchinnikov R. S. Biofilms, drug resistance, hospital infections. Modern realities of superficial infectious diseases // Vetpharma. 2015. Vol. 1(23). P. 80–82. (In Russ)
3. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents / N. Rabin, Y. Zheng, C. Opoku-Temeng, Y. Du, E. Bonsu, H. O. Sintim // Future Medicinal Chemistry. 2015. Vol. 7(4). P. 493-512. DOI: 10.4155/fmc.15.6.
4. Jurado-Martín I., Sainz-Mejías M., McClean S. Pseudomonas aeruginosa: an audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors // International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22(6). P. 3128. DOI: 10.3390/ijms22063128.
5. Otto M. Staphylococcal Biofilms // Microbiology Spectrum. 2018. Vol. 6(4). DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0023-2018.
6. O'Toole G. A. Microtiter dish biofilm formation assay // Journal of Visualized Experiments: JoVE. 2011. Vol. 30(47). P. e2437. DOI: 10.3791/2437.

УДК 60:606

#### ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ И СПОСОБЫ ВЛИЯНИЯ НА НИХ В ПРОЦЕССЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

Листратов К.А., маг. 1 г.о., Микрюкова А.И., маг. 2 г.о.

Руководитель: **Колодяжная В.А.**, канд.биол. наук, доцент, зав. кафедрой биотехнологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** kirill.listratov@spcpcu.ru

Данная статья посвящена обзору способов изменения условий культивирования продуцентов моноклональных антител с целью манипулирования целевыми показателями качества белка.

**Ключевые слова:** *моноклональные антитела, условия культивирования, показатели качества, биоаналоги, рекомбинантные белки, животные клетки.*

Разработка препаратов-биоаналогов позволяет экономить средства, обычно затрачиваемые на разработку нового оригинального препарата, что способствует повышению доступности и распространенности лекарственных средств. Разработка биоаналогов происходит с применением подхода обратной инженерии, предполагающего анализ исходного препарата и создание продукта аналогичного по качеству и клиническому воздействию. Моноклональные антитела обладают множеством характеристик, определяющих их активность, качество и безопасность для потребителя. Прежде всего биоаналог, полученный после стадий культивирования, должен соответствовать оригинальной молекуле по таким показателям как: гликановый профиль, профиль заряженных форм, наличие низко- и высокомолекулярных примесей. В ходе процесса культивирования можно подбирать такие условия, чтобы эти показатели изменялись, в определенных пределах, так, чтобы получаемое антитело соответствовало определяемым аналитически коридорам биоаналогичности.

Целью работы является обзор возможных изменений в процессе культивирования клеток-продуцентов моноклональных антител с целью корректировки показателей качества белка для достижения необходимых значений.

Культивирование животных клеток, которые чаще всего используются для получения антител, требует соблюдения определенных условий, а именно: поддержание параметров культивирования (рН, температура, количество растворенного кислорода, время культивирования и температурного шифта), аэрация и перемешивание культуры, наличие питательной среды, подпиток и добавок. На все эти условия процесса можно воздействовать различными методами: параметры культивирования контролируются измерительным оборудованием и регулируются с помощью встроенных в оборудование регуляторов; аэрация изменяется за счёт изменения типа аэрирующего устройства, а также интенсивности подачи газов; подбор питательных сред, подпиток и добавок осуществляется на стадиях разработки технологий в целях поиска наилучшего из доступных вариантов.

Гликановый профиль антитела играет важную роль в фолдинге белка, влияет на его стабильность, фармакокинетику и фармакодинамику, а также на безопасность для конечного потребителя [1]. Гликозилирование белков происходит в эндоплазматическом ретикулуме, для правильной работы которого требуется поддерживать оптимальные условия: нейтральный рН среды, температура 31-37 °С [2]. Отклонение от этих параметров снижает активность ферментов, осуществляющих гликозилирование, а также изменяет структуру гликанового профиля в сторону маломодифицированных форм (высокоманнозные, негликозилированные модификации). Однако нужно учитывать, что каждая клеточная линия продуцентов имеет свои оптимумы этих параметров в процессе культивирования, а указанные диапазоны являются наиболее общими для всех клеток СНО. На модификации также можно воздействовать путем добавления в среду сахаров, входящих в структуру гликанов: манноза, галактоза, фукоза, глюкоза. А также добавления коферментов – ионов металлов. Можно достигнуть повышенного уровня галактозилирования за счёт добавления в культуру в виде подпиток ионов  $Mn^{2+}$  и галактозы или же наоборот уменьшить уровень галактозилирования за счёт добавления N-ацетилглюкозамина [3]. Описаны изменения и других галактозилированных форм: добавление 1,0 мМ раствора меди может привести к уменьшению высокоманнозных форм, введение фукозы приводит к незначительному увеличению фукозилированных форм [4].

В процессе посттрансляционных модификаций антитело может подвергаться изменениям, приводящим к изменению суммарного заряда белка, что приводит к образованию кислотных и щелочных вариантов белка, а сам раствор белка становится гетерогенным по заряду [5]. Изменение заряда белка может происходить как из-за естественных причин, связанных с особенностью строения самого антитела, так и из-за нарушения процесса синтеза. Часть происходящих с белком изменений заряда можно контролировать поддержанием окислительно-восстановительного равновесия в растворе, что не всегда возможно из-за отсутствия необходимого датчика в стандартной конфигурации типового оборудования [6]. В таком случае возможно добавление ионов металлов и витаминов в реактор непосредственно в процессе культивирования.

Важным показателем качества моноклонального антитела является количество высоко и низкомолекулярных примесей, количество которых должно быть минимальным [7,8]. Агрегированный белок снижает активность продукта, а также может вызывать нежелательные реакции со стороны иммунной системы пациента, агрегация чаще всего возникает из-за нарушения условий культивирования, отхождения от оптимальных для роста продуцента значений рН среды, слишком долгое ведение процесса культивирования с использованием схемы периодического культивирования с подпитками. Агрегация белков происходит по двум основным механизмам в результате ковалентного и нековалентного взаимодействия между несколькими белками. Следует учитывать, что агрегация белка возрастает с увеличением его титра в растворе, что связано с возрастанием межмолекулярных взаимодействий. Фрагменты также влияют на активность продукта, они имеют пониженную биологическую активность, показывают низкую фармакинетику, могут вызывать нежелательные иммунные реакции. Фрагменты образуются в результате гидролиза, ферментативного расщепления белка, а также как результат воздействия аминокислот, входящих в состав самого белка. Наибольшее влияние на фрагментацию оказывают такие аминокислоты, как: глицин, треонин, серин, цистеин, аспарагин, аспарагиновая кислота.

Влияние температуры. Понижение температуры в процессе культивирования (во время температурного шифта) позволяет достичь увеличенного титра антител, а также улучшения профиля гликозилирования, а также достичь изменений в профиле заряженных форм, что в большей степени связано с уменьшением доли отрицательного заряда, возникающего при избыточном сиаировании антител. Такой эффект можно объяснить увеличением доли клеток в фазе роста G1, а также более долгому времени прохождения через комплекс Гольджи и эндоплазматический ретикулум [9]. Увеличение температуры может способствовать увеличению агрегации белков, что можно объяснить увеличением активности различных взаимодействий за счет получения тепловой энергии.

Продолжительность культивирования. Помимо упомянутого выше увеличения числа агрегатов, связанного прежде всего с концентрацией антител, при увеличении времени культивирования до 15 дня возрастает количество отрицательно заряженных кислотных вариантов по сравнению с 11 днем окончания культивирования [9]. Вместе с этим следует учитывать, что увеличение времени культивирования способствует созреванию большего количества антител с необходимым гликановым профилем.

Добавление ионов металлов. Ионы металлов могут служить как кофакторы при посттрансляционных модификациях, как марганец при гликозилировании, а также могут поддерживать окислительно-восстановительный потенциал процесса на нужном для правильного построения антител уровне. Ионы цинка в концентрации до 40 мМ позволяют увеличить количество основных форм белка за счёт уменьшения кислотных вариантов. Добавление ионов меди в концентрации до 400 мМ может способствовать увеличению щелочных форм [9]. Однако следует учитывать опасность чрезмерного добавления ионов металлов в процессе культивирования, так как они могут оказывать негативное влияние на рост и жизнеспособность культуры, а также может возникнуть необходимость доказывать отсутствие превышения уровня металлов в препарате [10]. Ионы металлов также могут оказывать влияние на образование агрегатов и фрагментов. Ионы марганца, цинка снижают образование фрагментов, однако ионы меди могут увеличивать количество фрагментов, уменьшая при этом количество агрегатов.

Осмоляльность. Осмотическое давление оказывает сильное воздействие на культуру клеток, слишком высокие или низкие уровни осмоляльности могут нарушать работу ферментных комплексов клетки или же привести к гибели клетки в результате чрезмерного давления. Наилучшим уровнем осмоляльности считается диапазон от 250 до 500 мОсм/кг. Увеличенная осмоляльность может способствовать снижению агрегации белков, а также способствовать увеличению активности комплекса Гольджи и эндоплазматического ретикулаума [11]. Увеличение осмоляльности можно использовать для снижения уровня фукозилирования антител, что является дешёвым методом снижения количества фукозилированных вариантов.

**Заключение.** Результаты обзорного исследования позволяют утверждать, что возможно достичь целевых показателей качества моноклональных антител не только на стадии генетического конструирования линии продуцента, но и на стадиях культивирования. Разнообразие методов воздействия позволяет изменять самые разные показатели качества белка с применением экономически выгодных подходов, таких как изменение температуры или pH процесса, а также добавлением доступного и недорогого сырья. Также возможно создание универсальной платформы культивирования таких продуцентов, с возможностью изменения некоторых из условий культивирования, что также позволяет сохранить средства и время при разработке препаратов биоаналогов. Однако следует учитывать, что различные исследования показывают, что разные клеточные линии продуцентов могут показывать противоположные результаты при одинаковом изменении условий, поэтому важно проверять и характеризовать влияние изменений условий процесса культивирования.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 63.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов
- 62.13.99 Биотехнологическое получение других продуктов
- 62.33.31 Культивирование клеток и тканей человека и животных

## ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang L., Luo S., Zhang B. Glycan analysis of therapeutic glycoproteins // *MAbs*. 2016. Vol. 8(2). P. 205-215. doi:10.1080/19420862.2015.1117719
2. Analysis of protein glycosylation in the ER / J. Schoberer [et al] // *Methods Mol. Biol.* 2018. Vol. 1691. P. 205-222. doi:10.1007/978-1-4939-7389-7\_16
3. Tuning a MAb glycan profile in cell culture: Supplementing N-acetylglucosamine to favour G0 glycans without compromising productivity and cell growth / E. J. M. Blondeel [et al] // *Journal of biotechnology*. 2015. Vol. 214. P. 105-112. doi:10.1016/j.jbiotec.2015.09.014
4. Comprehensive manipulation of glycosylation profiles across development scales/ S. Loebrich [et al.] // *MAbs*. 2019. Vol. 11(2). P.335-349. doi:10.1080/19420862.2018.1527665
5. Vlasak J., Ionescu R. Heterogeneity of monoclonal antibodies revealed by charge-sensitive methods // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2008. Vol. 9(6). P. 468–481. <https://doi.org/10.2174/138920108786786402>.
6. Effect of vitamins and metal ions on productivity and charge heterogeneity of IgG1 expressed in CHO Cells / N. Gangwar [et al.] // *Biotechnology Journal*. 2021. Vol. 16(8). P. e2000464. <https://doi.org/10.1002/biot.202000464>.
7. Vlasak J., Ionescu R. Fragmentation of monoclonal antibodies // *MAbs*. 2011. Vol. 3 (3). P. 253–263. <https://doi.org/10.4161/mabs.3.3.15608>.
8. Understanding and controlling the molecular mechanisms of protein aggregation in mAb therapeutics/ K. T. Pang [et al] // *Biotechnology Advances*. 2023. Vol. 67. P. 108192. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2023.108192>.
9. Reduction of charge variants by CHO cell culture process optimization / Z. Weng [et al.] // *Cytotechnology*. 2020. Vol. 72(2). P. 259-269. doi:10.1007/s10616-020-00375-x
10. Metal ion interactions with mAbs: Part 1: pH and conformation modulate copper-mediated site-specific fragmentation of the IgG1 hinge region / Z. K. Glover [et al.] // *MAbs*. 2015. Vol. 7(5). P. 901-911. doi:10.1080/19420862.2015.1062193
11. Torkashvand F., Behrouz V. Main Quality Attributes of Monoclonal Antibodies and Effect of Cell Culture Components // *Iranian biomedical journal*. 2017. Vol. 21(3). P. 131-41. doi:10.18869/acadpub.ijb.21.3.131

## SUMMARY

### QUALITY ATTRIBUTES OF MONOCLONAL ANTIBODIES AND WAYS TO IMPROVE THEM IN THE CULTURE PROCESS

Listratov K.A., 1<sup>st</sup> year master student, Mukryukova A.I., 2<sup>nd</sup> year master student

Scientific advisers: Kolodyaznaya V.A., PhD (Biological Science), senior lecturer, department of biotechnology  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** kirill.listratov@spcpu.ru

This article reviews ways to modify culturing conditions of monoclonal antibody producers in order to manipulate protein quality attributes.

**Key words:** *monoclonal antibodies, cultivation conditions, quality indicators, biosimilars, recombinant proteins, animal cells.*

## REFERENCES

1. Zhang L., Luo S., Zhang B. Glycan analysis of therapeutic glycoproteins // *MAbs*. 2016. Vol. 8(2). P. 205-215. doi:10.1080/19420862.2015.1117719
2. Analysis of protein glycosylation in the ER / J. Schoberer [et al] // *Methods Mol. Biol.* 2018. Vol. 1691. P. 205-222. doi:10.1007/978-1-4939-7389-7\_16
3. Tuning a MAb glycan profile in cell culture: Supplementing N-acetylglucosamine to favour G0 glycans without compromising productivity and cell growth / E. J. M. Blondeel [et al] // *Journal of biotechnology*. 2015. Vol. 214. P. 105-112. doi:10.1016/j.jbiotec.2015.09.014
4. Comprehensive manipulation of glycosylation profiles across development scales/ S. Loebrich [et al.] // *MAbs*. 2019. Vol. 11(2). P.335-349. doi:10.1080/19420862.2018.1527665
5. Vlasak J., Ionescu R. Heterogeneity of monoclonal antibodies revealed by charge-sensitive methods // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2008. Vol. 9(6). P. 468–481. <https://doi.org/10.2174/138920108786786402>.
6. Effect of vitamins and metal ions on productivity and charge heterogeneity of IgG1 expressed in CHO Cells / N. Gangwar [et al.] // *Biotechnology Journal*. 2021. Vol. 16(8). P. e2000464. <https://doi.org/10.1002/biot.202000464>.
7. Vlasak J., Ionescu R. Fragmentation of monoclonal antibodies // *MAbs*. 2011. Vol. 3 (3). P. 253–263. <https://doi.org/10.4161/mabs.3.3.15608>.
8. Understanding and controlling the molecular mechanisms of protein aggregation in mAb therapeutics/ K. T. Pang [et al] // *Biotechnology Advances*. 2023. Vol. 67. P. 108192. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2023.108192>.
9. Reduction of charge variants by CHO cell culture process optimization / Z. Weng [et al.] // *Cytotechnology*. 2020. Vol. 72(2). P. 259-269. doi:10.1007/s10616-020-00375-x
10. Metal ion interactions with mAbs: Part 1: pH and conformation modulate copper-mediated site-specific fragmentation of the IgG1 hinge region / Z. K. Glover [et al.] // *MAbs*. 2015. Vol. 7(5). P. 901-911. doi:10.1080/19420862.2015.1062193
11. Torkashvand, Fatemeh, and Behrouz Vaziri Main Quality Attributes of Monoclonal Antibodies and Effect of Cell Culture Components // *Iranian biomedical journal*. 2017. Vol. 21(3). P. 131-41. doi:10.18869/acadpub.ijb.21.3.131

УДК 61:615.1

### ФЕРМЕНТЫ В БИОТЕХНОЛОГИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОКАРБОКСИЛАЗЫ

Лущенко А.С., студ. 4 курса, Франк М.М., студ. 4 курса, Красовицкая И.А., ст. преп. (соискатель)

Руководитель: Котова Н.В., канд. хим. наук, доцент кафедры биотехнологии  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** anastasiya.lushchenko@spcpu.ru

В работе представлен обзор направлений применения и основных методов получения ферментов. Рассмотрена возможность применения фермента тиаминпирофосфокиназы дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* для синтеза кокарбоксилазы с целью создания современной экологичной технологии.

**Ключевые слова:** *фермент, иммобилизация, кокарбоксилаза, тиаминдифосфат, тиаминпирофосфат.*

Кокарбоксилаза (тиаминпирофосфат, ТПФ, тиаминдифосфат, ТДФ) является лекарственной субстанцией, биологически активной формой витамина В<sub>1</sub> (тиамина), выпускаемой промышленностью преимущественно в форме кокарбоксилазы гидрохлорида (ККГХ) [1].

Форма выпуска – лиофилизат для приготовления растворов для внутривенного и внутримышечного введения. Кокарбоксилазу назначают в составе комплексной терапии для лечения заболеваний, связанных с обменом веществ, в том

числе почечной и печёночной недостаточности, тяжёлых форм декомпенсированного сахарного диабета, диабетической прекомы и комы, диабетического кетоацидоза, сердечной аритмии, хронической сердечной недостаточности, периферических невритов и других патологий, и нарушений метаболизма.

Согласно традиционной технологии кокарбоксилазу получают путём химического фосфорилирования тиамин. Данная технология имеет ряд недостатков, одним из которых является необходимость применения токсичных реактивов при фосфорилировании (в частности, фосфорного ангидрида).

Известно, что в организмах многих живых существ тиаминпирофосфат синтезируется из тиамин путём ферментативного фосфорилирования.

Ферменты широко применяются в биотехнологии в качестве биокатализаторов различных технологических процессов.

Таким образом, актуальным является рассмотрение возможности получения кокарбоксилазы путём ферментативного катализа.

**Целью** данной работы является обзор информации об основных источниках получения и способах применения ферментов в биотехнологии, а также рассмотрение возможности использования ферментов для создания технологии кокарбоксилазы, альтернативной традиционному химическому синтезу.

Тиаминпирофосфат – это органическое гетероциклическое соединение, состоящее из двух колец, соединенных метиленовой связью: пиридинового и тиазолового (см. рис.). По своим физическим свойствам ТПФ – белое кристаллическое вещество, растворимое в воде и нерастворимое в органических растворителях с молярной массой 425,3 г/моль, температурой плавления  $t_{пл} = 234-241$  °С, константой кислотности  $pK_a = 9,7$ .

ТПФ является активной формой витамина В<sub>1</sub>, участвует в качестве кофермента в ряде ферментных комплексов: пируватдегидрогеназы,  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы и дегидрогеназы кетокислот с разветвлённой боковой цепью. Таким образом, ТПФ оказывает влияние на множество метаболических процессов в организме, таких как цикл Кребса, окислительное декарбокслирование пирувата и др. Следует отметить, что в организме здорового человека содержится около 30 мг тиамин, при этом 80 % тиамин представлены формой тиаминдифосфата, 20 % – его монофосфорной и трифосфорной формами [2].

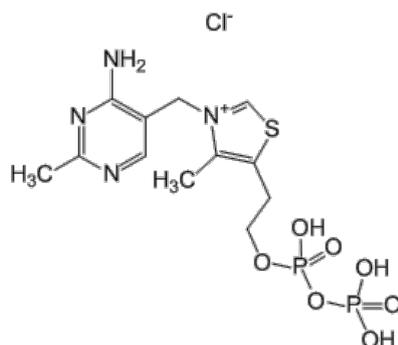


Рисунок. Формула гидрохлорида кокарбоксилазы

Получение ККГХ заключается в фосфорилировании тиамин (в форме тиаминхлорида или тиаминфосфата) фосфорилирующим агентом, представляющим собой полифосфорную кислоту – смесь фосфорных кислот различной степени конденсации [1].

После добавления фосфорилирующих агентов в биореактор и их перемешивания дозированно добавляют тиамин. Так как процесс протекает неселективно, продуктами фосфорилирования помимо целевого вещества является смесь эфиров тиамин: тиаминмонофосфата (ГМФ), тиаминдифосфата (ГДФ), тиаминтрифосфата (ГТФ) с возможной примесью других эфиров тиамин и высших полифосфорных кислот.

Выделение из этой смеси ГДФ осуществляют с помощью ионообменных смол (катионитов) с дальнейшим концентрированием полученного водного раствора кокарбоксилазы и выделением кристаллического ККГХ методом осаждения спиртом или другим растворителем, смешивающимся с водой [1].

Из недостатков данной технологии можно выделить следующие:

1. Применение токсичных реактивов при фосфорилировании (например, фосфорного ангидрида);
2. Невысокий выход целевого продукта, что обусловлено особенностями метода сорбционной очистки.
3. Высокие продолжительность процесса и энергозатраты.

Перспективным является усовершенствование действующей технологии для решения данных проблем, а также поиск альтернативных путей синтеза ГДФ. Одним из таких путей может стать применение метода ферментативного катализа.

Ферменты представляют собой белковые молекулы, катализирующие большинство биохимических реакций в организме. Наука, специализирующаяся на их изучении – энзимология – тесно связана с биотехнологией. Изучение ферментов, составление их классификации, исследование регуляторных свойств и кинетических характеристик, активности, а также разработка способов их выделения крайне важны, так как ферменты используются во многих отраслях, таких как животноводство (в качестве кормовых добавок), пищевая и лёгкая промышленность (являясь биокатализаторами, повышают скорость технологических процессов), медицина (для диагностики и в качестве терапевтических средств), косметология, генная инженерия и др.

В задачи биотехнологии входит получение фермента, то есть нахождение наилучшего продуцента и подбор подходящего для конкретного фермента способа выделения и очистки, а также модификации полученного белка с целью улучшения его характеристик в зависимости от дальнейшего направления его применения.

Основными источниками получения ферментов являются растительное сырьё, микроорганизмы (бактерии, дрожжи, грибы), органы и ткани животных.

Выделение происходит непосредственно либо из биомассы, либо из культуральной жидкости (её фильтрата или экстракта) в зависимости от вида фермента (экзоферменты выделяются во внешнюю среду, эндоферменты накапливаются в пределах клетки).

Сепарация, то есть разделение биомассы и культуральной жидкости, является первым этапом выделения и очистки и может проводиться с помощью методов флотации, фильтрации, центрифугирования на различном оборудовании с применением различных фильтрующих материалов. После этого проводят высушивание полученного полупродукта. Таким образом получают так называемые «технические» ферментные препараты низкой степени очистки [3].

Для получения высокоочищенных препаратов проводится выделение фермента из полупродукта. Если фермент накапливался внутриклеточно, то вначале следует провести разрушение клеток и перевод целевого белка в раствор. Если целевым продуктом является экзофермент, то сразу переходят к этапу выделения. На этом этапе проводят извлечение целевого продукта из культуральной жидкости или гомогената разрушенных клеток путём его осаждения, экстракции или адсорбции [4].

На стадии выделения получают основной продукт с примесями, которые затем удаляются на стадии очистки. Основные методы разделения веществ на этапе тонкой очистки: хроматография (гельпроникающая, ионообменная, гидрофобная, аффинная, металл-хелатная) экстракция и экстрагирование, ультрафильтрация и обратный осмос, ректификация и ферментализ, электрофорез, изотахофорез.

Для биотехнологической промышленности ферменты играют важную роль из-за своей способности ускорять реакции в сотни тысяч раз в условиях физиологических температур, pH среды и давления [5]. Однако по своей природе ферменты являются нестабильными соединениями, неустойчивыми при хранении (ферменты быстро инактивируются под действием температуры, неблагоприятных значений pH и других факторов, в том числе при хранении в водных растворах), что существенно снижает возможность их практического применения [6].

Также к недостаткам ферментных препаратов можно отнести невозможность их многократного использования и затруднённое отделение ферментов от реакционной смеси. На практике эти проблемы удаётся решить с помощью использования иммобилизованных ферментов [7-8].

Под иммобилизацией ферментов понимают ограничение свободы их перемещения в пространстве [9]. Иммобилизованными называют такие ферменты, которые выделены из клетки, искусственно закреплены на носителе и сохраняют свойственную им каталитическую активность. Главным преимуществом иммобилизованных биокатализаторов является возможность многократного использования, а также обеспечение непрерывности каталитического процесса [10]. Иммобилизованные ферменты, в отличие от свободных молекул ферментов, обладают большей стабильностью, легче отделяются от готового продукта и регенерируются [8].

В научных исследованиях для получения иммобилизованных ферментов, в основном, применяются следующие методы:

1. Ковалентное присоединение молекул ферментов к носителю
2. Адсорбционное связывание фермента с носителем
3. Механическое включение в гель, волокна или липосомы
4. Микрокапсулирование (процесс, в результате которого один материал (ядро) окружается другим материалом (оболочка) для создания микроскопической капсулы. Оболочка защищает ядро от воздействия внешней среды и предотвращает его разрушение [11].

Для получения иммобилизованных ферментов используется огромное количество органических (природных и синтетических) и неорганических носителей. К органическим носителям, используемым для иммобилизации ферментов, относятся коллаген, желатин, декстран, целлюлоза (природные), а также полиуретаны и полиакриламидный гель (синтетические). Из неорганических же носителей широкое применение нашли стекло, глина, керамика, графитовая сажа, силикагель и силихром, оксиды металлов [10].

Тиаминпирофосфат, а также ТМФ и ТТФ, образуются в различных органах, таких как печень, почки, мозг и сердце, с помощью фермента тиаминпирофосфокиназы (ТПК, тиаминпирофосфотрансферазы), который участвует в фосфорилировании тиамина с участием молекулы АТФ. Взаимодействие происходит по следующей схеме [2]:



У *Saccharomyces cerevisiae* на заключительной стадии биосинтеза тиамина происходит конденсация 2-карбокситетрагидро-5-β-гидроксиэтилтиазаола и 4-амино-5-гидроксиметил-2-метилпиримидин дифосфата с образованием ТМФ. Далее происходит двухстадийный механизм, на первом этапе которого ТМФ подвергается гидролизу до тиамина под действием кислой фосфатазы, на втором же этапе, происходит реакция, аналогичная реакции, описанной выше, катализируемая тиаминпирофосфокиназой [12].

В настоящее время выделены и охарактеризованы тиаминпирофосфокиназы из дрожжей, листьев петрушки, печени крыс, сердца свиньи [13], мозга крыс, мозга свиньи, бактерий и немалитгизированного и опухолевого миометрия женщин [14].

Исследована четвертичная структура тиаминпирофосфокиназы из пивных дрожжей. Показано, что фермент существует в виде ассоциирующе-диссоциирующей системы олигомеров с различными каталитическими свойствами. При

концентрации белка 0,1–0,2 мг/мл, низкой ионной силе, температуре 37 °С электрофоретически обнаруживаются в основном низкомолекулярные формы ТПК с молекулярной массой 46 000, 49 000, 92 000, 100 000 Да. При температурах 0–4 °С и концентрации белка 4–6 мг/мл преобладают олигомеры с молекулярными массами 129000, 135000, 172000, 182000 Да. Максимальную каталитическую активность проявляют промежуточные формы ТПК с массой 92000, 100000 Да (масса субъединиц 24000, 26000 Да). Диссоциация или дальнейшая агрегация олигомеров приводит к снижению активности фермента. Сложная структурная организация киназы проявляется в нелинейной зависимости удельной активности от концентрации белка и эффекторов и в её изменении в процессе хранения препаратов [13].

Поскольку ферменты обладают свойством специфичности, представляется возможным проведение реакции фосфорилирования тиаминина с помощью тиаминпирофосфокиназы. Данный способ позволяет получить продукт без примесей иных фосфорных производных, избавиться от сложной и низкоэффективной стадии хроматографического разделения, а также исключает применение токсичных химических реактивов. Для повышения эффективности промышленного процесса можно рекомендовать использовать фермент, иммобилизованный на устойчивом носителе, например, полимерном сорбенте. В настоящее время сотрудниками кафедры биотехнологии ФГБОУ ВО СПХФУ проводится разработка технологии выделения и очистки тиаминпирофосфокиназы из хлебопекарных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Преимуществом данного источника является его доступность и невысокая стоимость.

Таким образом, на основе проведённого анализа различных литературных источников в работе освещены основные этапы выделения и очистки ферментов, преимущества иммобилизации ферментов, свойства тиаминпирофосфата и кокарбоксилазы, их роль в организме, а также сферы применения. Рассмотрен традиционный процесс синтеза кокарбоксилазы и выявлены его недостатки. Показано, что для создания экологичной и безопасной технологии возможно получение кокарбоксилазы из тиаминина путём ферментативного катализа с использованием фермента тиаминпирофосфокиназы. Перспективной является разработка технологии выделения и очистки тиаминпирофосфокиназы из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* для получения препарата иммобилизованного фермента, который мог бы применяться с наибольшей эффективностью.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

62.13.47 Биотехнологическое получение витаминов и коферментов

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Интенсификация процесса синтеза кокарбоксилазы с помощью микроволнового излучения / Н. А. Пинчукова, К. Н. Беликов, А. Ю. Волошко, Н. Ю. Горобец, А. В. Гудзенко, В. А. Чебанов // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. 2013. Т. 6. № 6(66). С. 20–26. doi:10.15587/1729-4061.2013.19203.
2. Дефицит тиаминина и его коррекция при критических состояниях / В. В. Ломиворотов, М. Н. Дерягин, М. Н. Абубакиров, Е. В. Фоминский, В. А. Непомнящих // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017. Т. 14. № 5. С. 73–81. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-73-81
3. Заболоцкая Е. Р., Виноходов Д. О. Современные методы выделения и очистки ферментов. Выделение нуклеаз из протеолитических ферментов в экстракте поджелудочной железы КРС // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). 2018. № 47(73). С. 62–67.
4. Шарипова А. Р. Методы выделения и очистки биотехнологической продукции // Science Time. 2016. № 9(33). С. 274–276.
5. Черникевич И. П. Иммобилизация тиаминкиназы из пивных дрожжей // Журнал ГрГМУ. 2010. № 2(30). С. 31–34.
6. Гречаник И. Ю. Иммобилизованные ферменты – природа, свойства, применение // Научный потенциал молодежи – будущему Беларуси: материалы VII Международной молодежной научно-практической конференции, УО «Полесский государственный университет» г. Пинск, 10 апреля 2013 г.: в 2-х ч. Ч.2. / Национальный банк Республики Беларусь [и др.]. Пинск: ПолесГУ, 2013. С. 217–219.
7. Иммобилизация ферментов и применение их в биотехнологии / В. М. Попова, А. Я. Самуйленко, И. Н. Матвеева, Л. А. Скороходова, Э. Я. Сазанова // Научные основы производства и обеспечения качества биологических препаратов для АПК: материалы международной практической конференции, посвященной 95-летию Армавирской биофабрики, Армавир, 14–16 сентября 2016 года. Армавир: ФГБНУ ВНИТИБП, 2016. С. 294–301.
8. Давиденко Т. И. Иммобилизация ферментных препаратов // Вісник ОНУ. Хімія. 2003. Т. 8. № 3–4. С. 135–147
9. Крякунова Е. В., Канарский А. В. Иммобилизация микроорганизмов и ферментов // Вестник Казанского технологического университета. 2012. Т. 15. № 17. С. 189–194.
10. Полимерные носители для иммобилизации ферментов / А. Г. Аракелян, Д. В. Кочуров, А. А. Паламарчук, О. А. Шишакина // Проблемы науки. 2018. № 11(35). С. 9–10.
11. Бектенова Г. А. Актуальные вопросы иммобилизации ферментов // Наука и техника Казахстана. 2003. № 1. С. 32–37.
12. Макарович А. Ф. Биосинтез тиаминина // Вестник Полесского государственного университета. Серия природоведческих наук. 2021. № 2. С. 38–39.
13. Черникевич И. П., Воскобоев А. И., Островский Ю. М. Множественные формы АТР: тиаминпирофосфотрансферазы из пивных дрожжей // Биохимия. 1988. Т. 53. № 10. С. 1728–1737.
14. Оришпака О. В., Вовчук И. Л., Петров С. А. Выделение и исследование биохимических свойств тиаминпирофосфокиназы немаллигнизированного и опухолевого миометрия женщин // Биомедицинская химия. 2014. Т. 60. № 5. С. 602–607. DOI: 10.18097/PBMC20146005602

## SUMMARY

### ENZYMES IN BIOTECHNOLOGY: APPLICATION POSSIBILITIES FOR THE PRODUCTION OF COCARBOXYLASE

**Lushchenko A.S.**, student 4<sup>th</sup> year, **Frank M.M.**, student 4<sup>th</sup> year, **Krasovitskaya I.A.**, Senior Lecturer (applicant)  
Supervisor: **Kotova N.V.**, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Biotechnology  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popov St., 14, Russian Federation  
**E-mail:** anastasiya.lushchenko@spcpcu.ru

The paper provides an overview of the areas of application and the main methods for obtaining enzymes. The possibility of using the enzyme thiamine pyrophosphokinase of yeast *Saccharomyces cerevisiae* for the synthesis of cocarboxylase in order to create a modern environmentally friendly technology is considered.

**Key words:** *enzyme, immobilization, cocarboxylase, thiamine diphosphate, thiamine pyrophosphate.*

## REFERENCES

1. Synthesis of cocarboxylase: process intensification via microwave radiation / N. A. Pinchukova, K. N. Belikov, A. Yu. Voloshko, N. Yu. Gorobets, L. V. Gudzenko, V. A. Chebanov // East European Journal of Advanced Technologies. 2013. Vol. 6. N 6(66). P. 20-26. doi:10.15587/1729-4061.2013.19203. (In Russ)
2. Thiamine deficiency and its correction in critical conditions / V. V. Lomivorotov, M. N. Deryagin, M. N. Abubakirov, E. V. Fominsky, V. A. Nepomnyashchikh // Bulletin of Anesthesiology and intensive Care. 2017. Vol. 14. N 5. P. 73-81. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-73-81 (In Russ)
3. Zabolotskaya E. R., Vinokhodov D. O. Modern methods of enzyme isolation and purification. Isolation of nucleases from proteolytic enzymes in the extract of the pancreas of cattle // Proceedings of the St. Petersburg state institute of technology (technical university). 2018. N 47(73). P. 62-67. (In Russ)
4. Sharipova A. R. Methods of isolation and purification of biotechnological products // Science Time. 2016. N 9(33). P. 274-276. (In Russ)
5. Chernikevich I.P. Immobilization of thiamine kinase from brewer's yeast // Journal of GrSMU. 2010. N 2. P. 31-34. (In Russ)
6. Grechanik I. Yu. Immobilized enzymes – nature, properties, application // Scientific potential of youth – the future of Belarus: materials of the VII International youth scientific and practical conference, Educational Institution «Polesky State University», Pinsk, April 10, 2013: in 2 parts. Part 2. / The National Bank of the Republic of Belarus [et al.] – Pinsk: PolesSU, 2013. P. 217-219. (In Russ)
7. Immobilizaciya fermentov i primenenie ix v biotekhnologii / V. M. Popova, A. Ya. Samuilenko, I. N. Matveeva, L. A. Skorokhodova, E. Ya. Sazanova // Nauchny'e osnovy` proizvodstva i obespecheniya kachestva biologicheskix preparatov dlya APK: materialy` mezhdunarodnoj prakticheskoy konferencii, posvyashhennoj 95-letiyu Armavirskoy biofabriki. Armavir, September 14-16, 2016. Armavir: FGBNU VNITIBP, 2016. P.294-301. (In Russ)
8. Davidenko T. I. Immobilization of enzyme preparations // Odesa National University Herald. Chemistry. 2003. Vol. 8. N 3-4. P. 135-147. (In Russ)
9. Kryakunova E. V., Kanarsky A. V. Immobilization of microorganisms and enzymes // Bulletin of Kazan Technological University. 2012. Vol. 15. N 17. P. 189-194. (In Russ)
10. Polymer carriers for enzyme immobilization / A. G. Arakelyan, D. V. Kochurov, A. A. Palamarchuk, O. A. Shishkina // Problems of Science. 2018. N 11(35). P. 9-10. (In Russ)
11. Bektenova G. A. Topical issues of enzyme immobilization // Science and Technology of Kazakhstan. 2003. N 1. P. 32-37. (In Russ)
12. Makarchikov A. F. Biosynthesis of thiamine // Bulletin of the Polesky State University. Series of Natural Sciences. 2021. N 2. P. 38-39. (In Russ).
13. Chernikevich I. P., Voskoboev A. I., Ostrovsky Y. M. Multiple forms of ATP: thiamine pyrophosphotransferase from brewer's yeast // Biochemistry. 1988. Vol. 53. N 10. P. 1728-1737 (In Russ)
14. Oreshaka O. V., Vovchuk I. L., Petrov S. A. Isolation and investigation of the biochemical properties of thiamine pyrophosphokinase in non-immunized and tumor myometrium of women // Biomedical Chemistry. 2014. Vol. 60. N 5. P. 602-607. DOI: 10.18097/PBMC20146005602 (In Russ).

**АНАЛИЗ ПАТЕНТНОГО ПОИСКА ВАКЦИН ПРОТИВ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ  
В РАМКАХ СТРАТЕГИИ ВОЗ «ПОБЕДИТЬ МЕНИНГИТЫ К 2030 ГОДУ»****Макаров А.С.**, маг. 2 год обученияНаучный руководитель: **Черных Т.Ф.**, д.ф.н., проф., зав. каф. микробиологии  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация**E-mail:** makarov.artiom@spcpu.ru

В статье рассмотрены современные моно- и поливалентные полисахаридные конъюгированные и рекомбинантные вакцины от генерализированной менингококковой инфекции. Проведён анализ соответствия существующих на данный момент вакцин от генерализированной менингококковой инфекции целям стратегии Всемирной организации здравоохранения «Победить менингиты к 2030 году».

**Ключевые слова:** менингококковая инфекция, антигенные варианты менингококка, конъюгированная полисахаридная вакцина, рекомбинантная вакцина, Всемирная организация здравоохранения.

Менингококковая инфекция – острое инфекционное заболевание с аэрозольным механизмом передачи, характеризующееся различными формами инфекционного процесса: от локальных форм, таких как носительство и назофарингит до генерализованных форм в виде сепсиса (менингококцемии) и поражения мягких оболочек головного мозга с развитием гнойного менингита. Возбудитель менингококковой инфекции – менингококк *Neisseria meningitidis* из семейства *Neisseriaceae* рода *Neisseria*, главным фактором патогенности и вирулентности которого является полисахаридная капсула. На основе иммунологической специфичности капсульных полисахаридов идентифицируют тринадцать серогрупп менингококков. Пять из них – серогруппы А, В, С, W-135 и Y вызывают большинство менингококковых заболеваний. Серогруппа А ответственна за большинство эпидемических заболеваний. Серогруппы В, С, W-135 и Y вызывают большинство эндемичных заболеваний и локальных вспышек. Менингококковая инфекция представляет собой серьезную проблему для систем здравоохранения, экономики и общества из-за тяжести и непредсказуемости течения заболевания, больших рисков неблагоприятного исхода, высокой стоимости лечения, частой необходимости реабилитации. При этом, за последние годы участились сообщения о появлении резистентных штаммов менингококка к различным антибактериальным препаратам [1]. Многие случаи заболевания и смерти от менингита можно предотвратить с помощью вакцин, однако прогресс в борьбе с менингитом отстает от других заболеваний. В конце 2010-х проблема генерализированной менингококковой инфекции (ГМИ) становится наиболее актуальной: число менингитов за период с 1990 г. по 2021 г. в мире возрастает [2]. В 2017 году была выдвинута программа «Победить менингиты к 2030 году». В рамках этой программы была определена «дорожная карта по менингиту» в качестве флагманской глобальной стратегии общей программы работы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в достижении всеобщего охвата населения услугами здравоохранения. Проект был одобрен семьдесят третьей сессией ВОЗ в ноябре 2020 года. Три наиболее значимыми целями для включения в «дорожную карту» стали: ликвидация эпидемий ГМИ, снижение заболеваемости ГМИ при помощи вакцин на 50 % и смертности на 70 %, улучшение качества жизни пациентов после перенесенного заболевания [3]. Первой стратегической целью дорожной карты ВОЗ обозначила именно профилактику и борьбу с эпидемиями ГМИ, достигаемой путем разработки и расширения доступа к эффективным недорогим вакцинам, профилактическим стратегиям и целевым мероприятиям по контролю. В результате, все страны, входящие в ООН, получили значительный стимул к разработке данного рода вакцин и их распространению среди населения.

**Цель** данного исследования заключается в проведении анализа соответствия существующих вакцин против ГМИ плану стратегии ВОЗ «Победить менингиты к 2030 году» путем литературного и патентного поиска.

**Материалы и методы.** В качестве источников информации использовали патентные базы данных (Google patents, ФИПС), библиотечные базы данных (e-Library, Cyberleninka), официальные интернет ресурсы ВОЗ.

**Результаты и обсуждение.** В настоящее время разработан ряд моно- и поливалентных полисахаридных конъюгированных вакцин, эффективных против штаммов А, С, W-135, Y и две вакцины против штамма В, содержащих белковые антигены возбудителя. Проводятся исследования пятивалентных полисахаридных конъюгированных вакцин А, С, W-135, Y, X. Прогресс в создании новых вакцин от ГМИ позволяет говорить о заинтересованности мирового сообщества в сотрудничестве с ВОЗ по теме борьбы с ГМИ.

Для эффективного контроля над ГМИ желательно располагать вакциной, обладающей достаточной иммуногенностью для лиц любого возраста. Такая вакцина должна создавать долговременную иммунологическую память и обладать бустерным эффектом, а также должна прервать циркуляцию возбудителя среди «здоровых» носителей [4]. Для штаммов А, С, W-135, Y подходящим решением стали полисахаридные конъюгированные вакцины. При их создании используют высокоочищенные капсульные полисахариды и белки-носители. Полисахаридные антигены являются Т-независимыми и не способны связываться с молекулами главного комплекса гистосовместимости, что сказывается на длительности иммунитета и отсутствии бустерного эффекта у вакцины. Кроме того, Т-независимые антигены с трудом распознаются иммунной системой новорожденных и грудных детей [5]. Конъюгация полисахарида с белком-носителем, позволяет решить эту проблему – иммунный ответ становится Т-зависимым, происходит выработка иммунологической памяти для последующей ревакцинации, с возможностью создания «группового» иммунитета при проведении массовой вакцинации детей раннего

возраста. Полисахариды, соединенные с белком-носителем, называют гликоконъюгатами. В этом отношении особенно эффективные гликоконъюгатные вакцины могут быть получены путем ковалентного присоединения полисахарида к белку-носителю (так называемый «crosslinking» или сшивание) или даже путем прямого соединения полисахарида с выбранным белком-носителем. Реагенты для ковалентного присоединения – линкеры, содержат реактивные концы к определенным функциональным группам (первичные амины, сульфидрилы и т.д.) на белках или других молекулах. Они способны ковалентно связывать между собой молекулы биологических или химических соединений [6]. При создании лицензированных конъюгированных вакцин в настоящее время используются пять белков-носителей для полисахаридного антигена. К ним относятся: столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин, CRM197 (нетоксичный дериват дифтерийного анатоксина), PRP-OMP (комплекс белков наружной мембраны *Neisseria meningitidis*) и протеин D. Все эти пять белков-носителей являются эффективными в усилении иммуногенности вакцины, но различаются по количеству и avidности антител, образование которых они стимулируют [4].

Начиная с 1999 г. иммуногенность полисахаридных конъюгированных вакцин против ГМИ тщательно исследовали. В 16 европейских странах включены в национальные программы иммунизации для массовой вакцинации детей и взрослых моновалентные конъюгированные вакцины на основе полисахаридов менингококка серогруппы C: Meningitec и Menjugate, где полисахарид конъюгирован с нетоксичным дериватом дифтерийного анатоксина CRM197 и NeisVac, где полисахарид конъюгирован со столбнячным анатоксином [4]. Исследования иммуногенности этих препаратов у взрослых и подростков показали значимое нарастание титра антител через 1 мес. после вакцинации, а также высокую иммуногенность у младенцев и детей младшего возраста, в том числе при совместном применении с другими вакцинами [7].

В декабре 2010 г. «Serum Institute of India Limited» предложили вакцину против менингококка серогруппы A, конъюгированную со столбнячным анатоксином (MenAfriVac) и успешно реализовали её в 15 странах Африканского региона (по состоянию на январь 2015 г. вакцинацией было охвачено 217 млн человек). Это привело к тому, что в странах «менингитного пояса» возбудителем ГМИ чаще начали возникать заболевания, обусловленные серогруппами C, W и X [8].

Поливалентные конъюгированные вакцины «нового поколения» стали следующим этапом после препаратов от ГМИ серогрупп A и C. В условиях разнообразия серогрупповой характеристики менингококков такой подход стал закономерным продолжением успеха моновалентных вакцин. Первые поливалентные конъюгированные полисахаридные вакцины появились в 2005 г – квадριвалентные менингококковые вакцины ACWY – Menactra, Menveo и Nimenrix. В олисахаридной вакцине Menveo каждый из антигенов A, C, W-135 и Y конъюгирован с носителем CRM 197, а в полисахаридной Menactra с дифтерийным анатоксином. В Nimenrix используется столбнячный токсин в качестве носителя. Подход к конъюгации каждого из полисахаридных антигенов тоже имеет свои особенности. Так, в вакцине Nimenrix антигены серогрупп *N. meningitidis* A и C конъюгируются со столбнячным токсином с использованием адипического дигидразида в качестве спейсера, в то время как полисахариды W-135 и Y конъюгируются непосредственно со столбнячным токсином.

Поливалентные конъюгированные вакцины успешно применяются более чем в 70 странах. Так, начиная с 2014 г. после регистрации Menactra в Российской Федерации появилась возможность активного вмешательства в эпидемический процесс МИ. Согласно исследованиям, проведенным в Екатеринбурге, Санкт-Петербурге, Перми и Мурманске: «после двукратного введения вакцины Menactra доля детей с защитным уровнем антител составила 93–99 % для серогрупп A, C, Y, W». Menactra является непосредственной частью стратегии вакцинации в РФ [7]. В 2020 г., Sanofi, производитель Menactra выпустил на рынок новую ACWY вакцину – Menquadfi, использующую в качестве белка-носителя столбнячный токсин.

Почти все менингококковые заболевания обусловлены штаммами серогрупп A, B, C, W-135 и Y, но серогруппа X также иногда является релевантной. Она почти не встречалась во всем мире, но в 2013–2016 гг. стала обнаруживаться в странах Африканского «пояса», и к 2017 г. ее доля в структуре выявляемых серогрупп менингококка дошла до 22 % [9]. В настоящее время несколько вакцин против серогруппы X находятся в стадии разработки, готовых же препаратов не существует. Таким образом, остается необходимость в вакцине, которая была бы эффективной против штаммов серогруппы X. В качестве примера в данной области можно выделить полисахаридные вакцины серогруппы X – двух- и трехвалентные AX и CWY, конъюгированные с дифтерийным или столбнячным анатоксинами (2011–2014 гг.), а также пятивалентную вакцину A, C, X, Y и W, которая в 2018 г. по результатам 1-й фазы клинического изучения, показала безопасность и высокую иммуногенность [9,10]. Вакцины были разработаны в «Serum Institute of India Limited» и на данный момент проходят лицензирование. В феврале 2023 г. Минздрав выдал разрешение на проведение клинических испытаний пятивалентной индийской вакцины для профилактики менингококковой инфекции на территории РФ.

Несмотря на успехи в разработке вакцин от МИ вызываемым менингококками серогрупп A и C, менингококки серогруппы B оказались более сложным противником: свободный полисахарид B слабиммуногенен, из-за чего создание вакцины на основе капсульных полисахаридов не представляется возможным. Между тем, именно эта серогруппа является ведущей при невысокой заболеваемости в развитых странах, особенно после подавления эпидемического подъема, вызванного серогруппой C [5]. В 1970-х годах велась работа над созданием пузырьковых вакцин, сконструированных на основании везикул наружной мембраны менингококка, частички которой в электронном микроскопе имеют форму пузыря. Пузырьковые вакцины оказались полезны при узких локальных эпидемиях, вызванных однородной антигенной разновидностью менингококка группы B, однако не нашли широкого применения ввиду их штаммо-специфичности. Попытки создания вакцин против серогруппы B увенчались успехом лишь в 2013–2015 гг. На основе комплекса везикул наружной мембраны эпидемического штамма менингококка группы B и пяти менингококковых антигенов (гепарин-связывающий белок NHBA, фактор H-связывающий белок fHbp, белок адгезии NadA, вспомогательные белки GNA1030 и GNA2091), была создана генно-инженерная 4-х компонентная вакцина C4MenB, также известная как Bexsero [8]. Bexsero

в среднем по Европе перекрывает 78 % патогенных штаммов менингококка серогруппы В, кроме того, при разработке вакцины обнаружили, что иммунизированные пациенты также защищены против штаммов серогруппы Х [10]. Вакцина изначально была предназначена для людей в возрасте 10–25 лет, но после исследования, проведенного в 2015 г. в Великобритании некоторые европейские страны, Австралия и Канада внедряли С4MenВ в свои государственные программы иммунизации младенцев по сокращенной схеме вакцинации [8].

Вторая успешная вакцина против серогруппы В – Trumenba в отличие от Bexsero содержит только два белковых антигена fHbp, адсорбированных на фосфате алюминия. Trumenba в отличие от С4MenВ липидирована, что увеличивает её иммуногенность для младенцев, а широкие клинические испытания выявили низкую реактогенность и большую степень соответствия по наличию fHbp составу циркулирующих штаммов менингококка группы В. В регионах, где ГМИ представляет серьёзную опасность рекомендуется вакцинация Bexsero или Trumenba, даже в случае, если ранее проводилась вакцинация другими вакцинами против ГМИ. Это обусловлено тем, что данные вакцины появились только после 2014 года, а следовательно, вакцины от менингита, которыми люди, возможно, прививались в молодости, покрывают только серогруппы А, С, W, Y, а не менингит В. Вакцины, однако, не рекомендуются на регулярной основе из-за исторически низкого бремени наблюдения их применения против инвазивной В-менингококковой инфекции и отсутствия данных о снижении носоглоточного носительства менингококка [8].

**Заключение.** В результате работы по изучению патентов и литературных данных было выявлено:

1. Моно- и поливалентные полисахаридные конъюгированные вакцины от штаммов менингококка серогрупп А, С, W-135, Y успешно применяются в более чем 70 странах, входят в национальные программы иммунизации в том числе и в Российской Федерации.

2. Существующие вакцины против менингококка серогруппы В успешно показывают себя во время вспышек ГМИ, однако из-за небольшой длительности применения в мировой практике включение их в национальные программы иммунизации требует дополнительных исследований.

3. Менингококк серогруппы Х приобретает всё большую релевантность на фоне снижения заболеваемости других серогрупп. На данный момент остается необходимость в вакцине, которая была бы эффективной против штаммов серогруппы Х, проводятся международные клинические испытания двух вакцин.

Изученные данные позволяют говорить о прогрессе исполнения стратегии ВОЗ «Победить менингиты к 2030» в области создания эффективных вакцин от ГМИ, однако с её внедрения прошло недостаточно времени для того, чтобы определить, будут ли выполнены все цели к намеченному сроку.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.01.11 Современное состояние и перспективы развития

62.37.35 Вакцины, полученные методом генетической инженерии

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антибиотикочувствительность *Neisseria meningitidis*, выделенных от больных генерализованными формами менингококковой инфекции и от здоровых носителей / Э. А. Мартенс, Л. И. Железова, В. В. Гостев [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. 2022. Т. 67. N 5-6. С. 19-24.
2. Грицай М. И. Эпидемиологические особенности менингококковой инфекции на современном этапе: автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2022. 23 с.
3. Defeating meningitis by 2030: a global road map // WHO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026407> (Accessed: 25.01.24)
4. Абрамцева М. В., Тарасов А. П., Немировская Т. И. Менингококковая инфекция. Конъюгированные полисахаридные менингококковые вакцины и вакцины нового поколения. Сообщение 3 // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2016. Т. 16. N 1(57). С. 3-13.
5. Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Современные менингококковые вакцины: сильные и слабые стороны, ближайшие перспективы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15. N 4(89). С. 64–73.
6. Яковлев А. А. Кросс-линкеры и их использование для исследования межмолекулярных взаимодействий // Нейрохимия. 2009. Т. 26. N 2. С. 149-155.
7. Коровкина Е. С., Костинов М. П. Современные конъюгированные вакцины, применяемые для профилактики менингококковой инфекции // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7. N 1(24). С. 60–68.
8. Королева И. С., Королева М. А. Мировой опыт применения менингококковых вакцин серогруппы В (обзор литературы) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20. N 6. С. 100-107.
9. Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Менингококковые вакцины новых поколений – первые 20 лет применения // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20. N 4. С. 103-112.
10. Вакцины для менингококка серогруппы Х: патент РФ 2644340 / Пицца Марияграция, Далл Питер, Джулиани Марция Моника, Таха Мухамед-Кхеир, Хонг Ева, Дегман Ала-Эддин. Заявл. 14.06.2013. Оpub. 08.02.2018. Бюл. N4. 31с.
11. Method of producing meningococcal meningitis vaccine for *Neisseria meningitidis* serotypes A, C, Y, and W-135: Patent US7491517B2, United States Patent / inventors Jeeri. R. Reddy. Appl. 28.02.2007. Publ. 24.01.2008. // Google Patents URL: <https://patents.google.com/patent/US7491517B2/en>

## SUMMARY

### PATENT ANALYSIS OF MENINGOCOCCAL VACCINES AS A PART OF THE WHO «DEFEAT MENINGITIS BY 2030» STRATEGY

Makarov A.S., 2<sup>nd</sup> year master student

Supervisor: Chernyh T.F., PhD, Prof. Head of the Department of Microbiology  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: makarov.artyom@spcpcu.ru

The article discusses modern mono- and polyvalent polysaccharide conjugated and recombinant vaccines against generalized meningococcal infection. The analysis of the compliance of currently existing vaccines against generalized meningococcal infection with the goals of the strategy of the World Health Organization «To defeat meningitis by 2030» was carried out.

**Key words:** *meningococcal infection, antigenic variants of meningococcus, conjugated polysaccharide vaccine, recombinant vaccine, World Health Organization.*

## REFERENCES

1. Antibiotic sensitivity of Neisseria meningitidis isolated from patients with generalized forms of Meningococcal infection and from healthy carriers / E. A. Martens, L. I. Zhelezova, V. V. Gostev [et al.] // Antibiotics and Chemotherapy. 2022. Vol. 67. N 5-6. P. 19-24. (In Russ.)
2. Gritsay M. I. Epidemiologic features of meningococcal infection at the present stage : Abstract of the Doctor of Medicine Sciences. Moscow, 2022. 23 p. (In Russ.)
3. Defeating meningitis by 2030: a global road map // WHO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026407> (Accessed: 25.01.24)
4. Abramtseva M. V., Tarasov A. P., Nemirovskaya T. I. Meningococcal disease. Meningococcal conjugate polysaccharide vaccines and new generation vaccines. Report 3. // BIOpreparations. Prevention, diagnosis, treatment. 2016. Vol 16. N 1(75). P. 3-13. (In Russ.)
5. Kostyukova N. N., Bekhalo V. A. Current meningococcal vaccines: advantages and disadvantages and new challenges. // Epidemiology and vaccinal prevention. 2016. Vol. 15. N4. P 64-73. (In Russ.)
6. Yakovlev A. A. Cross-linkers and their use for the study of intermolecular interactions // Neurochemistry. 2009. Vol. 26. N 2. P. 149-155. (In Russ.)
7. Korovkina E. S., Kostinov M. P., Modern conjugate vaccines used for the prevention of meningococcal infection // Infectious diseases: news, opinions, training. 2018. Vol. 7. N 1(24). P. 60-68. (In Russ.)
8. Koroleva I. S., M. A. Koroleva World experience in the use of meningococcal vaccines serogroup B (literature review) // Epidemiology and vaccine prophylaxis. 2021. Vol. 20. N 6. P. 100-107. (In Russ.)
9. Kostyukova N. N., Behalo V. A. Meningococcal vaccines of new generations – the first 20 years of use // Epidemiology and vaccine prophylaxis. 2021. Vol. 20. N 4. P. 103-112. (In Russ.)
10. Vaccines for meningococcus serogroup X: patent RUS. 2644340 / Pizza Mariagrazia, Dall Peter, Giuliani Marzia Monica, Taha Muhamed-Kheir, Hong Eva, Degman Ala-Eddin. Appl. 14.06.2013. Publ. 08.02.2018. Bul. N 21. 31 p.
11. Method of producing meningococcal meningitis vaccine for Neisseria meningitidis serotypes A, C, Y, and W-135: Patent US7491517B2, United States Patent / inventors Jeeri. R. Reddy. Appl. 28.02.2007. Publ. 24.01.2008. // Google Patents URL: <https://patents.google.com/patent/US7491517B2/en>

УДК 60.606

### ИЗУЧЕНИЕ СПОСОБОВ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОФИЛЯ ЗАРЯЖЕННЫХ ВАРИАНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Микрюкова А.И.<sup>1,2</sup>, маг. 2 курса, Листратов К.А.<sup>1,2</sup>, маг. 1 курса

Руководители: Колодяжная В.А.<sup>2</sup>, к.б.н., доцент, зав.кафедрой биотехнологии СПХФУ,

Сафонова Н.С.<sup>1</sup>, руководитель направления по фармацевтической разработке

<sup>1</sup>ООО «Гротекс»

195279, Санкт-Петербург, просп. Индустриальный, д.71, к.2, Российская Федерация

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: mikryukova.aleksandra@spcpcu.ru

Одним из ключевых параметров качества терапевтических моноклональных антител является профиль заряженных фракций. Этот показатель влияет на эффективность и безопасность применения антител в лечении заболеваний. Изменение заряда антител происходит на этапе культивирования, поэтому путем внесения таких добавок, как соли цинка

и таурин, в различных концентрациях и в различное время культивирования можно подобрать оптимальный по качеству и количеству антител вариант условий культивирования.

**Ключевые слова:** СНО, клетки яичников китайского хомячка, моноклональные антитела, заряженные формы.

Клетки яичников китайского хомячка или СНО – самая используемая система экспрессии рекомбинантных антител на сегодняшний день. Антитела, полученные в результате культивирования животных клеток, обладают биохимической гетерогенностью, которая представлена наличием заряженных форм антител. Они в свою очередь образуются в ходе различных процессов: деамидирование, изомеризация, окисление, сиамирование, отщепление N-концевого пироглутамата или C-концевого лизина [1]. Содержание заряженных вариантов является одним из ключевых параметров наравне с объемной продуктивностью продуцента.

Целью работы является анализ возможных путей изменения профиля заряженных фракций и их влияние на титр целевых антител IgG.

Для этого поставлены следующие задачи: изучить способы влияния на образование заряженных форм на стадии культивирования; составить и провести эксперимент по проверке влияния факторов; проанализировать полученные результаты и выбрать наилучшие условия культивирования по содержанию заряженных фракций.

Культивирование клеток СНО проводится в минибиореакторах (МТ) в шейкере-инкубаторе Kuhner с использованием коммерческих питательных сред и подпиток. Измерение заряженных фракций проводится методом катионообменной хроматографии.

При описании заряженных форм антител говорят про кислые и щелочные фракции, а также лидирующую или основную фракцию. Щелочной фракцией называют те белки, которые имеют большую изоэлектрическую точку (pI), чем основная фракция, а кислой фракцией – белки с меньшей pI. Изменение заряда антитела и образование избыточного количества заряженных фрагментов влияет на терапевтическую эффективность белка из-за изменения его конформации. Корректное соотношение фракций обеспечивает наибольшую активность антитела. Влияние на заряженные формы различных факторов перечислено в таблице [2].

**Таблица – Влияние факторов на заряженные формы**

Фактор	Изменение фактора	Эффект
Температурный шифт	Раньше по времени Ниже по температуре	Увеличение щелочной фракции
Время культивирования	Увеличение	Увеличение кислой фракции
Cu <sup>2+</sup>	40 мкМ...400мкМ	Увеличение щелочной фракции
Mn <sup>2+</sup>	4 мкМ...40мкМ	Увеличение заряженных вариантов
Zn <sup>2+</sup>	4мкМ ... 100мкМ	Уменьшение щелочной фракции
Таурин [3]	суммарно ок. 13 мМ	Уменьшение щелочной фракции

В исследованиях отмечается, что добавление меди в концентрации 400 мкМ также негативно сказалось на объемной продуктивности, жизнеспособности и количестве клеток. В то время как цинк в концентрации 40 мкМ не оказывал воздействия на перечисленные показатели, усилил экспрессию и снизил кислую фракцию [4].

Цинк является кофактором фермента, участвующем в биосинтезе белков- карбоксипептидазы Б. СРВ – протеаза, обрезающая C-концевой лизин, подобно метаболическим процессам в организме человека, тем самым способствует уменьшению щелочной фракции антител [5].

Помимо солей металлов на заряженные формы антител влияние оказывают антиоксиданты, в частности таурин. Было обнаружено, что культивирование СНО на среде с 13 мМ добавлением таурина понизило содержание щелочных вариантов. Также таурин оказывает положительное действие на клетки, защищая от свободных радикалов [3].

Для проверки влияния ионов цинка и таурина на заряженные варианты использовалась следующая схема эксперимента (рис. 1).

Taurine D0	3 мМ	6 мМ	10 мМ	15 мМ	30 мМ	60 мМ
Taurine D0, D7, D10	1 мМ	2 мМ	3,33 мМ	5 мМ	30 мМ	20 мМ
Taurine D0 +120 μМ Zn D7	3 мМ	6 мМ	10 мМ	15 мМ	30 мМ	60 мМ
Taurine + 40 μМ Zn D0, D7, D10	1 мМ	2 мМ	3,33 мМ	5 мМ	30 мМ	20 мМ

**Рисунок 1. Схема эксперимента по культивированию продуцента с различными добавками**

Таурин добавляется в разных концентрациях от 3 до 60 мМ единожды в день засева или за три подхода в течение культивирования: на нулевой, седьмой и десятый день. Также рассматривается совместное действие таурина и цинка в количестве 40 и 120 мкМ.

В результате культивирования с заданными выше условиями были получены следующие результаты. Объемная продуктивность на 14 день (рис. 2) была сравнительно одинаковой (от 2,5 до 3,3 г/л). Однако наблюдалось понижение

титра до  $2,34 \pm 0,076$  г/л при добавлении таурина в максимальной концентрации 60 мМ вне зависимости дня добавления и комбинации с цинком.

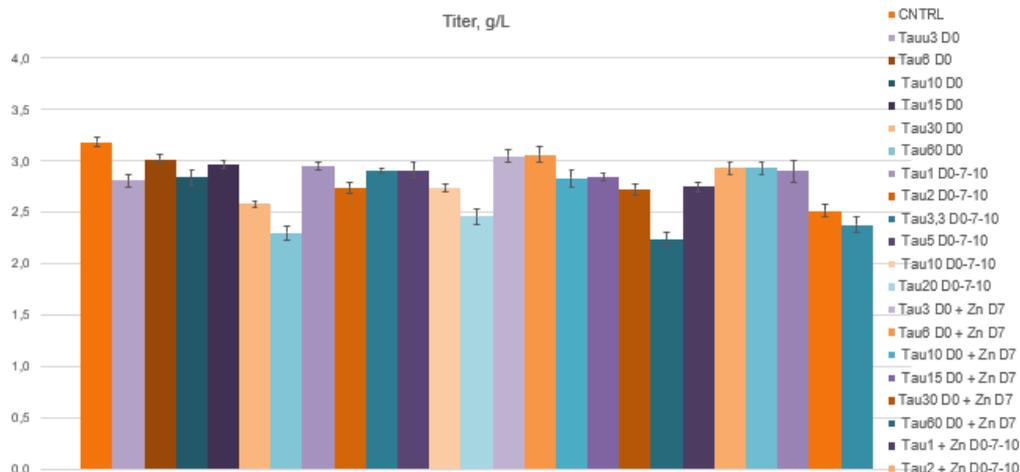


Рисунок 2. Объемная продуктивность на 14 день по итогам культивирования в различных условиях, г/л

Анализ заряженных вариантов ионной хроматографией проб 14 дня показал следующие результаты (рис. 3а,3б,3в).

Кислая фракция, %

	3 мМ	6 мМ	10 мМ	15 мМ	30 мМ	60 мМ
Taurine D0	21,064	21,902	21,287	20,272	18,28	15,911
Taurine D0, D7, D10	1 мМ	2 мМ	3,33 мМ	5 мМ	10 мМ	20 мМ
	21,955	19,481	21,055	20,933	20,74	20,944
Taurine D0 + 120 мМ Zn D7	3 мМ	6 мМ	10 мМ	15 мМ	30 мМ	60 мМ
	20,484	19,114	20,213	20,002	19,062	19,258
Taurine + 40 мМ Zn D0, D7, D10	1 мМ	2 мМ	3,33 мМ	5 мМ	10 мМ	20 мМ
	16,482	21,503	21,42	22,383	19,419	21,01

а)

Основная фракция, %

	3 мМ	6 мМ	10 мМ	15 мМ	30 мМ	60 мМ
Taurine D0	53,435	54,342	53,336	55,408	54,92	51,113
Taurine D0, D7, D10	1 мМ	2 мМ	3,33 мМ	5 мМ	10 мМ	20 мМ
	52,807	57,377	55,644	54,504	55,98	55,269
Taurine D0 + 120 мМ Zn D7	3 мМ	6 мМ	10 мМ	15 мМ	30 мМ	60 мМ
	55,771	57,225	54,675	54,961	56,854	55,264
Taurine + 40 мМ Zn D0, D7, D10	1 мМ	2 мМ	3,33 мМ	5 мМ	10 мМ	20 мМ
	51,545	54,313	54,876	53,542	57,425	54,224

б)

Щелочная фракция, %

	3 мМ	6 мМ	10 мМ	15 мМ	30 мМ	60 мМ
Taurine D0	25,501	23,755	25,376	24,32	26,8	32,977
Taurine D0, D7, D10	1 мМ	2 мМ	3,33 мМ	5 мМ	10 мМ	20 мМ
	25,237	23,142	23,301	24,563	23,28	23,787
Taurine D0 + 120 мМ Zn D7	3 мМ	6 мМ	10 мМ	15 мМ	30 мМ	60 мМ
	23,745	23,66	25,113	25,037	24,084	25,478
Taurine + 40 мМ Zn D0, D7, D10	1 мМ	2 мМ	3,33 мМ	5 мМ	10 мМ	20 мМ
	31,973	24,184	23,703	24,076	23,155	24,766

в)

Рисунок 3 – Процентное содержание заряженных фракций при различных условиях культивирования:  
а – кислая фракция, б – основная фракция, в – щелочная фракция

Наибольшую долю основной фракции дал вариант трехразового добавления таурина по 10 мМ в комбинации с 40 мкМ цинком – 57,425 %. Сравнимые результаты дало однократное добавление 6 мМ и 30 мМ таурина с 120 мкМ цинка (57,225 % и 56,854 % соответственно), а также трехразовое добавление таурина в концентрациях 2 мМ и 10 мМ (57,377 % и 55,98 % соответственно). Наибольший титр среди перечисленных схем наблюдается у Tau6 D0 + 120 мкМ Zn – 3,057 г/л.

По проведённому исследованию можно сделать вывод, что на качество моноклональных антител влияют добавки во время процесса культивирования, например, соли металлов и таурин. Для данного продуцента была подобрана схема культивирования, включающая трехразовое добавление таурина в концентрации 10 мМ и соли цинка с концентрацией 40 мкМ. Выбранная комбинация обеспечивает оптимальное качество и количество получаемых моноклональных антител.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

62.33.31 Культивирование клеток и тканей человека и животных

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kaschak T, Boyd D, Lu F, Derfus G, Kluck B, Nogal B, Emery C, Summers C, Zheng K, Bayer R, Amanullah A, Yan B. Characterization of the basic charge variants of a human IgG1: effect of copper concentration in cell culture media // *MAbs*. 2011. Vol. 3(6). P.577-583. doi: 10.4161/mabs.3.6.17959.
2. Weng Z., Jin J., Shao C., Li H. Reduction of charge variants by CHO cell culture process optimization // *Cytotechnology*. 2020. Vol. 72(2). P. 259-269. doi: 10.1007/s10616-020-00375-x.
3. Liu M., Wang J., Tang H.[et al.] Cell culture medium supplemented with taurine decreases basic charge variant levels of a monoclonal antibody // *Biotechnol letters*. 2018. Vol. 40(11-12). P. 1487–1493 doi: 10.1007/s10529-018-2606-4
4. Gray D. Overview of protein expression by mammalian cells // *Curr Protoc Protein Sci*. 2001. Chapter 5(1). Unit 5.9. doi: 10.1002/0471140864.ps0509s10.
5. Luo J., Zhang J., Ren D., Tsai W.-L., Li F., Amanullah A., Hudson T. Probing of C-terminal lysine variation in a recombinant monoclonal antibody production using Chinese hamster ovary cells with chemically defined media // *Biotechnology and bioengineering*. 2012. Vol. 109(9). P. 2306–231.

## SUMMARY

### STUDY OF CHARGED VARIANTS PROFILE OF THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES CORRECTION

**Mikryukova A.I.**<sup>1,2</sup>, 2<sup>nd</sup> year graduate student, **Listrantov K.A.**<sup>1,2</sup>, 1<sup>st</sup> year graduate student

Scientific supervisors: **Kolodyazhnaya V.A.**<sup>2</sup>, Candidate of Biological Sciences,

Associate Professor, Head of the Department of Biotechnology of SPHFU,

**Safonova N.S.**<sup>1</sup>, head of the pharmaceutical development department

<sup>1</sup>Limited Liability Company «Grotex»

195279, St. Petersburg, ave. 71 Industrialny, b. 2

<sup>2</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** mikryukova.aleksandra@spcpcu.ru

One of the key quality attributes of monoclonal antibodies is charged variants profile. This attribute affects the efficacy and safeness of the mabs in treatment of diseases. Charged variants of antibodies occur during upstream process thus by adding supplements, such as zinc salts and taurine, in different concentrations and on different days an appropriate cultivation model can be achieved based on quality and quantity of obtained antibodies.

**Key words:** *CHO, Chinese hamster ovary cells, monoclonal antibodies, charged variants.*

## REFERENCES

1. Kaschak T, Boyd D, Lu F, Derfus G, Kluck B, Nogal B, Emery C, Summers C, Zheng K, Bayer R, Amanullah A, Yan B. Characterization of the basic charge variants of a human IgG1: effect of copper concentration in cell culture media // *MAbs*. 2011. Vol. 3(6). P.577-583. doi: 10.4161/mabs.3.6.17959.
2. Weng Z., Jin J., Shao C., Li H. Reduction of charge variants by CHO cell culture process optimization // *Cytotechnology*. 2020. Vol. 72(2). P. 259-269. doi: 10.1007/s10616-020-00375-x.
3. Liu M., Wang J., Tang, H.[et al.] Cell culture medium supplemented with taurine decreases basic charge variant levels of a monoclonal antibody // *Biotechnol letters*. 2018. Vol.40(11-12). P. 1487–1493 doi: 10.1007/s10529-018-2606-4
4. Gray D. Overview of protein expression by mammalian cells // *Curr Protoc Protein Sci*. 2001. Chapter 5(1). Unit 5.9. doi: 10.1002/0471140864.ps0509s10.
5. Luo J., Zhang J., Ren D., Tsai W.-L., Li F., Amanullah A., Hudson T. Probing of C-terminal lysine variation in a recombinant monoclonal antibody production using Chinese hamster ovary cells with chemically defined media // *Biotechnology and bioengineering*. 2012. Vol.109(9). P. 2306–231.

## АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮКОЗИНОЛАТОВ В КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА BRASSICA: ОПЫТ С КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРОЙ БРОККОЛИ СОРТА RAPINI

Мироненков А.И., маг. 2 года (ORCID: 0009-0005-8206-8360),

Вилисова М.А., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0005-1089-580X)

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@spcpu.ru

Данное научное исследование направлено на разработку и последующую оптимизацию методов получения глюкозинолатов, которые являются важными фитохимическими соединениями, из клеточных культур брокколи и микрозелени сорта Rapini, относящихся к семейству крестоцветных (*Brassica*).

**Ключевые слова:** *глюкозинолаты, клеточная культура, брокколи, Rapini, Brassica.*

Глюкозинолаты – важные вторичные метаболиты, обнаруженные в растениях семейства *Brassica*, таких, как брокколи, цветная капуста и капуста. Эти соединения привлекают внимание исследователей своими потенциальными противораковыми и антимикробными свойствами, а также возможностью использования в пищевой промышленности как природные консерванты. Однако извлечение глюкозинолатов из растительного материала представляет собой сложный процесс; трудности, связанные с образованием большого количества побочных продуктов гидролиза и их ингибирующим воздействием на рост и развитие каллусных культур, требуют специфического подхода в процессе извлечения и анализа. Текущее исследование направлено на разработку методики получения глюкозинолатов из клеточной культуры брокколи сорта Rapini, что может открыть новые возможности для их более эффективного и экономически выгодного производства.

**Цель исследования** – разработать методику и изучить возможность регуляции синтеза глюкозинолатов из клеточной культуры растений семейства *Brassica*.

**Задачи исследования:**

- 1) подобрать оптимальную питательную среду и концентрации регуляторов роста для устойчивого роста и развития каллусной культуры растений семейства *Brassica*;
- 2) провести сравнительный анализ содержания глюкозинолатов в нативных взрослых растениях, микрозелени и каллусной ткани растений семейства *Brassica*.

Исследование проводилось с использованием каллусной культуры брокколи сорта Rapini, выращенной в условиях *in vitro*. Каллусная культура культивировалась при контролируемых условиях при периодическом освещении 18 часов день/6 часов ночь при температуре 25 °С.



Рисунок. Пример каллусной культуры брокколи сорта Rapini, выращенной в условиях *in vitro*

Проводился тщательный подбор состава питательной среды (ПС) на основе анализа научной литературы. Были применены следующие требования к ПС:

- возможность введения в культуру и дальнейшего культивирования эксплантов;
- ПС должна индуцировать устойчивый каллусогенез, пролиферацию;
- обеспечивать последующий рост клеточной массы.

В качестве посадочного материала использовались семена растений, а также 3-4 дневные проростки растений.

Для анализа глюкозинолатов использовался метод, основанный на гидролизе глюкозинолатов гидроксидом калия, с последующим выделением сероводорода и его количественным определением йодометрическим способом. Сравнительный фитохимический анализ проводили с использованием нативных растений брокколи, 3-4 дневных проростков и каллусной культуры растений сорта Rapini семейства *Brassica*, полученной в условиях *in vitro* на средах с различным соотношением ауксинов и цитокининов.

Исследование влияния гормонов на рост и развитие каллусной ткани показали, что в целом динамики роста имеют схожий характер и могут быть описаны сигмоидальными кривыми. Выход биомассы и структура каллусной ткани зависят от состава среды и уровня гормонов.

Наилучшие результаты каллусообразования были достигнуты на питательной среде №3 с концентрацией 2,4-дихлорфенолуксусной кислоты (2,4-Д) 1 мг/л, альфа-нафтилуксусной кислоты (а-НУК) 10 мг/л и 6-бензиламинопурина (6-БАП) 1 мг/л. Структура ткани имеет плотную глобулярную структуру, в которой прослеживаются зачатки эмбрионов.

При последующих пересадках наблюдалась высокая выживаемость клеточной культуры (до 86 %) с динамикой роста 0,14 % в сутки.

**Таблица 1 – Содержание регуляторов роста в питательных средах**

№ питательной среды	2,4-Д (мг/л)	а-НУК (мг/л)	6-БАП (мг/л)
1	1	0.1	1
2	3	2	3
3	1	10	1

Анализ суммарного содержания глюкозинолатов в нативных микрозелени показал, что их количество составляет до 2,86 % от общего количества сухих веществ в образцах. Известно, что наибольшее содержание глюкозинолатов обнаруживается в молодых частях растений семейства Brassica, наибольшая концентрация глюкозинолатов содержат листья микрозелени. Использование питательных сред с содержанием фитогормонов а-Нук и 6-БАП, стимулирующих образование эмбрионного каллуса в клеточной культуре брокколи сорта Rapini позволит повлиять на суммарный выход глюкоинолатов в культуре *in vitro*.

**Таблица 2 – Суммарное содержание глюкозинолатов в микрозелени и каллусной культуре растений семейства Brassica**

Образец Broccoli Rapini	Суммарное содержание глюкозинолатов в %
Микрозелень, выращенная в стандартных условиях	2,74
Микрозелень, выращенная в оптимальных условиях	2,83
Нативное взрослое растение	1,86
Каллусная культура	2,81

Результаты исследования позволяют сделать вывод о возможности регуляции синтеза глюкозинолатов в клеточной культуре растений семейства Brassica, с использованием фитогормонов и регуляцией внешних факторов роста.

Представленные данные могут быть полезны для разработки новых подходов в биотехнологии и фармакологии, направленных на использование глюкозинолатов в лечебных и профилактических целях.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.01.00 Общие вопросы биотехнологии

62.33.29 Культивирование растительных клеток и тканей

УДК 577.151

### СОДЕРЖАНИЕ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В НЕПРОРОСШИХ СЕМЕНАХ *ASTRAGALUS DASYANTHUS*

Морозова З.Е., студ. 3 курса, Ячникова Е.А., студ. 3 курса

Руководители: Нечаева Е.А., кандидат биологических наук, доцент,

Некрасова Д.А., преподаватель кафедры биохимии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: zlata.morozova@spcru.ru

В работе обобщены результаты, полученные при анализе активности каталазы и пероксидазы, а также белок-синтезирующей способности в сухих и набухших семенах астрагала шерстистоцветкового *Astragalus dasyanthus*. В исследовании применялись колориметрические и спектрофотометрические методы количественного определения рассматриваемых показателей.

**Ключевые слова:** *Астрагал шерстистоцветковый, Astragalus dasyanthus, каталаза, пероксидаза, белок, ферменты, антиоксиданты.*

Астрагал (*Astragalus*) – обширный род многолетних травянистых растений, насчитывающий около 2500 видов [1]. Астрагал шерстистоцветковый внесен в Красную книгу некоторых регионов Российской Федерации.

Лекарственные растения были единственным источником сырья для выделения биологически активных компонентов, используемых при производстве фармацевтических препаратов. Несмотря на интенсивное развитие химического

синтеза, растительные ресурсы являются весьма востребованными как в фармацевтической промышленности, так и в народном хозяйстве. Они служат сырьем для производства лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций, косметических препаратов и биологически активных добавок [2]. Настой травы Астрагала шерстистоцветкового обладает мочегонным, гипотензивным, седативным эффектами и многими другими полезными свойствами.

Растения вида *Astragalus dasyanthus* интересны с точки зрения химического состава и малоизученности данной культуры. Астрагал шерстистоцветковый, так же как и другие растения, содержит в своем составе систему антиоксидантной защиты, компонентами которой являются антиоксидантные ферменты, такие как каталаза, пероксидаза, супероксиддисмутаза, способные снижать токсическое действие свободных радикалов.

Ферменты антиоксидантной системы защищают растение от окислительного стресса. Повышение активности антиоксидантных ферментов может свидетельствовать об увеличении количества активных форм кислорода, которые образуются в процессе метаболизма, что может быть признаком ускорения процессов обмена или ответной реакцией клетки на внешние воздействия [4].

Набухание и прорастание семян сопутствует активации оксидазных процессов. Понимание изменения активности антиоксидантной системы в момент активизации процесса проращивания семян является необходимым для повышения их всхожести, в том числе при действии на семена неблагоприятных факторов.

**Целью** настоящей работы является изучение изменения содержания антиоксидантных ферментов в непроросших семенах *Astragalus dasyanthus* на питательной среде.

Для достижения поставленной цели были выдвинуты следующие **задачи**:

1. Установить количественное содержание белка в исследуемых образцах;
2. Определить активность каталазы и пероксидазы в семенах *Astragalus dasyanthus*;
3. Провести сравнительный анализ исследованных показателей.

Объектом исследования являлись сухие и непроросшие набухшие семена астрагала шерстистоцветкового. Экспозиция семян для проращивания осуществлялась на питательную среду Гамборга и Эвелега (В-5), приготовленную в соответствии с прописью. В состав питательной среды входили агар-агар, сахар, гидролизат казеина, макросоли, микросоли, железа хеллат, мезоинозит, никотиновая кислота, пиридоксин, тиамин.

Количественное определение белка в гомогенате растительной ткани осуществляли колориметрически, используя метод Лоури [4]. Активность каталазы определяли спектрофотометрическим методом [5]. Активность пероксидазы определяли также спектрофотометрически при длине волны 280 нм по методу Новикова [6].

Содержание белка проводили добавлением к 1 мл приготовленного гомогената *Astragalus dasyanthus*, полученного путем смешивания навески 5 мг измельченных семян и 20 мл очищенной воды, 1 мл щелочного реактива меди и 0,5 мл раствора Фолина. Данную смесь выдерживали в течение 30 минут. Оптическую плотность определяли на фотоколориметре при длине волны 670 нм. По калибровочному графику, построенному по известным концентрациям белка, определяли его количественное содержание в исследуемом гомогенате [6].

Активность каталазы определяли спектрофотометрическим методом. В его основе лежат перекись-разрушающие способности этого фермента. В результате реакции перекиси водорода с молибдатом аммония образуются комплексы, окрашенные в желтый цвет. Опытную взвесь готовили путём гомогенизации 6 мг семян и 10 мг фосфатного буфера (рН = 7). Полученную смесь центрифугировали 10 минут при 8000 g. Для определения активности каталазы в опытные пробы вносили 2 мл 0,03 % перекиси водорода и 0,1 мл супернатанта. В холостую пробу вместо супернатанта добавляли 0,1 мл очищенной воды. Содержимое пробирок инкубировали в термостате 10 минут при температуре 37 °С. Через 10 минут во все пробы вносили 1 мл 4 % раствора молибдата аммония для прерывания реакции. Содержимое пробирок центрифугировали 10 минут при 6000 g и далее на спектрофотометре при длине волны 410 нм измеряли интенсивность окраски растворов против контроля, куда вместо перекиси вносили 2 мл дистиллированной воды. Активность каталазы рассчитывается по разнице окраски в холостой и в опытной пробах [5].

Активность фермента каталазы вычисляем по следующей формуле:

$$E = \frac{(A_{\text{хол}} - A_{\text{оп}})}{m} \cdot V \cdot t \cdot K,$$

где E – активность каталазы, мкат/мг;

$A_{\text{хол}}$  и  $A_{\text{оп}}$  – экстинкция холостой и опытной пробы соответственно;

V – объем вносимой пробы, л;

m – масса ткани во вносимой пробе, мг;

K – коэффициент миллимолярной экстинкции перекиси водорода ( $22,2 \cdot 10^3 \text{ мМ}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ ).

Для определения активности пероксидаз, полученных из экстракта семян *Astragalus dasyanthus*, использовали метод, где такие ферменты использовались в качестве катализаторов для проведения ферментативной реакции перекисного окисления тирозина. Экстракция гомогенизированных семян осуществлялась с помощью 0,05M фосфатного буфера. Для этого навески семян 6 мг измельчали в ступке с 10 мл фосфатного буфера. Взвесь центрифугировали 10 минут при 8000 g. Для проведения реакции отбирали пробы 3 мл. В контрольных пробах инактивировали ферменты, добавляя к ним 5 мл 10 %-ного раствора серной кислоты. К контрольным и опытным пробам приливали по 5 мл тирозина концентрации 0,06 мг/мл и 1 мл 2 %-ного раствора пероксида водорода. Для проведения ферментативной реакции растворы поместили в термостат на 20 минут при 37 °С. По истечении данного времени в пробах с активным ферментом проводили его инактивацию и прерывание реакции путем добавления 5 мг 10 %-ного раствора серной кислоты. Измерение

оптической плотности опытных проб относительно контрольных осуществляли на спектрофотометре при длине волны 280 нм. Активность пероксидазы выражали в нанокаталах в расчете на 1 г растительной массы по формуле:

$$A = \frac{D \cdot N}{m \cdot l},$$

где D – оптическая плотность;  
 N – объем отбираемой пробы, мл;  
 m – масса навески, г;  
 l – толщина слоя кюветы, см, 1 см.

Результаты измерения содержания белка в культуре и исследования белоксинтезирующей активности представлены на рисунке 1. Полученные концентрации равны 48,5 и 249 мкг/мл в сухих и набухших семенах соответственно. Увеличение содержания белка в процессе набухания, по-видимому, связано с активацией синтеза белков и ферментов, необходимых для развития зародыша. Исследуемые семена не дали всходов на фоне роста содержания белков. Причина, возможно, связана с блокировкой синтеза специфических ферментов активации роста.

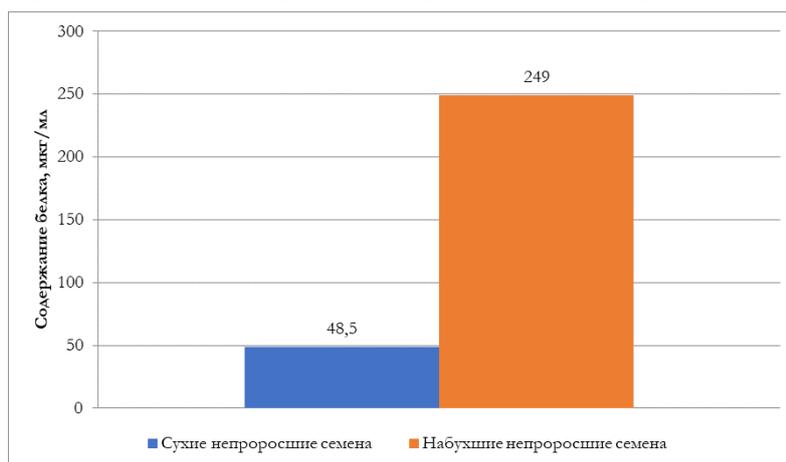


Рисунок 1. Содержание белка в семенах *Astragalus dasyanthus*

Удельная активность каталазы в сухих семенах составила 71,6 нкатал/г, а в набухших – 766,7 нкатал/г. Увеличение активности фермента примерно в 10 раз, возможно, связано с активацией свободно-радикальных процессов и накоплением перекисей в клетках, негативно влияющих на всхожесть семян. Известно, что в процессе прорастания семена лишались прочной оболочки, которая защищает растение от различных внешних воздействий, в том числе свободных радикалов. Вероятно, в ответ на молекулы-окислители в прорастающих семенах наблюдается увеличение активности фермента каталазы.

Также результаты работы показали, что активность пероксидазы в набухших семенах намного выше, чем в сухих (рис. 2). Данное явление также можно объяснить тем, что набухшие семена становятся подвержены свободно-радикальному окислению, в ответ на которое имеется защита – антиоксидантные ферменты, содержание которых значительно увеличивается. Повышение активности каталазы и пероксидазы может быть обусловлено включением защитных механизмов в клетке, диктующих утилизацию генерирующегося в ходе стресса пероксида водорода.

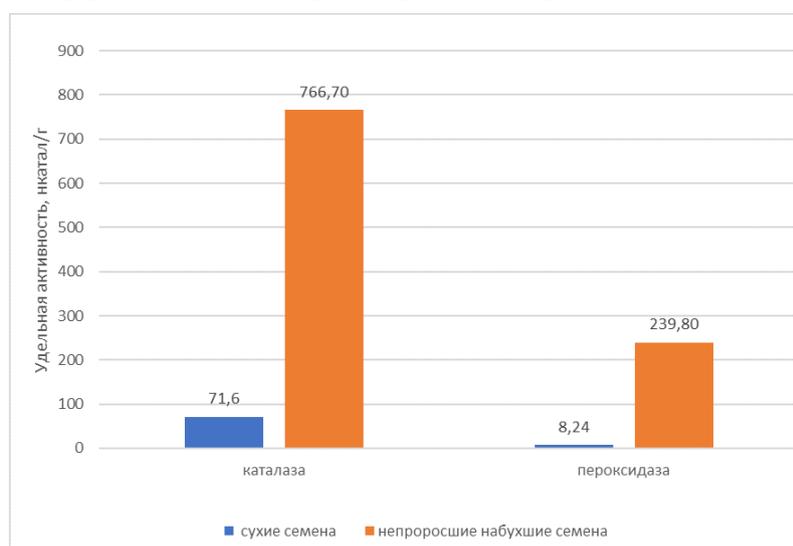


Рисунок 2. Изменение активности ферментов каталазы и пероксидазы в семенах астрагала шерстистоцветкового

Таким образом, анализ активности каталазы и пероксидазы семян астрагала шерстистоцветкового позволяет говорить о том, что вероятность прорастания семян растений зависит, в том числе, и от функционирования ферментов антиоксидантной защиты. В клетках семян астрагала шерстистоцветкового наблюдается увеличение активности пероксидазы и каталазы, а также содержания общего белка. Это свидетельствует о том, что данные растительные экспланты являются жизнеспособными. Тем не менее, возникали сложности с прорастанием используемых в работе семян. Поэтому исследование необходимо продолжить с целью выяснения других причин, возникающих при прорастании *Astragalus dasyanthus* на питательной среде.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.33.29 Культивирование растительных клеток и тканей

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сергалиева М. У., Мажитова М. В., Самокруева М. А. Растения рода Астрагал: перспективы применения в фармации // Астраханский медицинский журнал. 2015. Т. 10. N 2. С. 17-31.
2. Яхтанигова Ж. М., Кулишова И. В., Афанасьев А. В., Сидельников В. И. Лекарственные растения юго-западной части Белгородской области. Новые технологии / New technologies. 2023. N 19(2). С.128-138. <https://doi.org/10.47370/2072-0920-2023-19-2-128-138>
3. Кодирова М. С. Астрагал шерстистоцветковый (*Astragalus dasyanthus* Pall.) // Экономика и социум. 2021. N 3-2(82). С. 72-75.
4. Lowry O. H. Protein measurement with the folin phenol reagent // J. Biol. Chem. 1951.Vol.193. P.265-275.
5. Королюк М. А. [и др.]. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. N 4. С. 44-47
6. Новиков Н. Н. Новый метод определения активности пероксидаз в растениях // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. 2016. N 3. С. 36-46.

## SUMMARY

### THE CONTENT OF ANTIOXIDANT PROTECTION ENZYMES IN UNSPROUTED SEEDS (*ASTRAGALUS DASYANTHUS*)

Morozova Z.E., 3<sup>rd</sup> year student, Yachnikova E.A., 3<sup>rd</sup> year student

Academic advise: **Nechaeva E.A.**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor;

**Nekrasova D.A.**, lecturer of the Department of Biochemistry

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** [zlata.morozova@spcpu.ru](mailto:zlata.morozova@spcpu.ru)

This paper summarizes the results obtained by analyzing the activity of catalase and peroxidase, as well as protein-synthesizing ability in dry and swollen seeds of *Astragalus dasyanthus*. The study used colorimetric and spectrophotometric methods to quantify the parameters under consideration.

**Key words:** *Astragalus dasyanthus*, catalase, peroxidase, protein, enzymes, antioxidants.

## REFERENCES

1. Sergalievа M. U. Mazhitova M. V., Sergalievа M. A. Plants of the genus *Astragalus*: prospects of application in pharmacy // Astrakhan Medical Journal. 2015. Vol. 10. N 2. P. 17-31 (In Russ).
2. Yakhtanigova Zh. M., Kulishova I. V., Afanasyev A. V., Sidelnikov V. I. Medicinal plants of the southwestern part of Belgorod oblast. *Novye tehnologii / New technologies*. 2023. N19(2). P. 128-138. <https://doi.org/10.47370/2072-0920-2023-19-2-128-138> (In Russ)
3. Kodirova M. S. *Astragalus* woolly-flowered (*Astragalus dasyanthus* Pall.) // *Economics and society*. 2021. N3-2 (82). P. 72-75. (In Russ)
4. Lowry O. H. Protein measurement with the folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* 1951.Vol.193. P.265-275.
5. Korolyuk M. A. [et al.]. Method for determining catalase activity // *Laboratory business*. 1988. N 4. P. 44-47. (In Russ)
6. 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).

**РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ: ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ****Мостовая К.В.**, 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:** mostovaya\_ksenya@mail.ru

Устойчивость возбудителей к антимикробным препаратам является одной из главнейших угроз в современной медицинской практике. Интенсивные исследования для поиска ответа на этот вызов ведутся во всем мире. Целью данной работы было освещение существующей проблемы резистентности и важности борьбы с ней, обзор подходов к решению проблемы с примерами современных разработок. Рассмотрены достижения и перспективы поиска новых противомикробных соединений природного и синтетического происхождения, а также другие направления, позволяющие противодействовать распространению резистентных штаммов (применение бактериофагов, технологии CRISPR-Cas, вакцинация населения).

**Ключевые слова:** *антимикробные препараты, антибиотикорезистентность, наночастицы, бактериофаги, вакцинация.*

Получение первого синтетического антимикробного препарата, а затем и открытие первого антибиотика стали настоящим прорывом в лечении инфекционных заболеваний. Люди научились противостоять неизлечимым и тяжело излечимым ранее болезням, уносившим огромное количество жизней. Противомикробные препараты стали использоваться во многих областях деятельности человека – в медицине, сельском хозяйстве, пищевой промышленности, что значительно повысило уровень жизни и безопасности людей, однако и принесло с собой новую, серьезную проблему, а именно – проблему резистентности микробов к таким препаратам [1]. С течением времени лекарства, предназначенные для уничтожения патогенных микробов, теряют свою эффективность. Различные патогены, включая вирусы, грибы и в особенности бактерии, которые приобрели устойчивость к ранее использовавшимся средствам, вызывают высокий рост заболеваемости и смертности. По данным комиссии, собранной британским министерством здравоохранения в 2014–2016 гг., ежегодно около 700000 человек по всему миру умирает от бактериальных инфекций, которые вызваны невосприимчивыми к действию антибиотиков патогенами. В будущем ожидается только увеличение смертности, по оценкам экспертов, при существующих темпах роста распространения устойчивых микроорганизмов и отсутствия эффективных вмешательств от резистентности к 2050 году ежегодно будут умирать 10 миллионов человек, из которых почти два с половиной миллиона будут приходиться на развитые страны. Поэтому существует острая необходимость в разработке новых препаратов, способных убить новые резистентные штаммы микробов. Однако найти подобные средства довольно непросто [2].

Разработка новых препаратов против бактериальных патогенов резко замедлилась с момента использования первых антибиотиков в начале и середине XX века. В 2019 году, по данным ВОЗ, в стадии разработок было только 32 препарата, которые направлены на борьбу с наиболее опасными патогенами (первого приоритета по классификации ВОЗ), и только 6 из них были признаны инновационными. Большинство исследуемых в настоящее время лекарственных средств представляют собой модификации ранее одобренных антимикробных препаратов, многие из которых получены из природных источников. В то же время из примерно 30 000 тысяч природных антибиотиков только около двухсот используются в медицине, но их эффективность неуклонно снижается [2]. Таким образом, резистентность к антимикробным препаратам становится одной из крупнейших проблем в области здравоохранения, с которыми в настоящее время сталкивается мир. Проблема усугубляется стремительным ростом объемов употребления лекарственных препаратов с антимикробной активностью, и частыми случаями их нецелесообразного использования. Любое применение подобных средств приводит к формированию резистентности. Если не взять проблему под контроль и не начать поиски подходов к её решению, мир может лишиться эффективных противомикробных препаратов, что приведёт к увеличению заболеваемости, частым и тяжелым осложнениям, развитию госпитальных инфекций, невозможности использования методов лечения, угнетающих иммунную систему (химиотерапия). Для этого необходимо предотвратить все возможные пути распространения устойчивости. Поэтому главными задачами системы здравоохранения становятся поиски новых стратегий по борьбе с резистентностью и разработка новых препаратов, препятствующих формированию устойчивости.

Цель работы заключается в освещении существующей проблемы резистентности к антимикробным препаратам и важности борьбы с ней, обзоре проводимых разработок и подходов к решению проблемы. Для достижения поставленной цели было необходимо выполнить ряд задач: изучить современные источники информации по вопросам резистентности, выявить нужные сведения и структурировать полученные данные.

Для того, чтобы эффективно вести борьбу с устойчивостью к антимикробным препаратам, необходимо понимать, на что именно необходимо действовать. Поэтому важно знать о механизмах резистентности. Эти механизмы определяются происхождением устойчивости, которая может быть природной и приобретенной [3].

Природная резистентность – это генетически обусловленная устойчивость микроба к химиотерапевтическому препарату. Это постоянный признак, характерный для большинства штаммов вида или группы микроорганизмов, фенотип которого проявляется в отсутствии или недоступности мишени действия антибиотика.

Приобретенная резистентность – это свойство отдельных штаммов сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антимикробных препаратов, которые подавляют большую часть популяции. Она может быть обусловлена мутациями в собственных генах или рекомбинациями, причем термин применяется относительно изначально чувствительных микробов, у которых в процессе адаптации происходит формирование механизмов, позволяющих им уклоняться от действия антимикробных препаратов.

Механизмы приобретенной резистентности зависят от класса антимикробных препаратов и определяют возможность для микроба обойти микростатический и/или микробицидный эффект препарата. К таким механизмам относят:

- ферментативную инактивацию антибиотика (например, при действии  $\beta$ -лактамазы на  $\beta$ -лактамы антибиотики);
- изменение мишени действия антимикробного препарата (например, замена последовательности Ala-D-Ala на D-Ala-D-Lac или D-Ala-D-Ser для гликопептидов, точечные мутации в гене, кодирующем мишень – рибосомальный белок – для оксазолидинонов);
- защита мишени (например, модификация сайта связывания макролидов с 23S рРНК путем метилирования, в результате чего нарушается взаимодействие антибиотика с мишенью);
- перепроизводство фермента-мишени (например, перепроизводство дигидроптероатсинтетазы – мишени для сульфаниламидов);
- снижение содержания антимикробного вещества внутри клетки (за счет активного выведения с использованием эффлюксных насосов или по причине уменьшения проницаемости клеточной стенки).

Важную роль в распространении антибиотикорезистентности играют внехромосомные генетические элементы – R-плазмиды (кодируют синтез ферментов, разрушающих и модифицирующих структуру антибиотиков), транспозоны (короткие двухцепочечные участки ДНК, способные перемещаться из одного участка генома в другой).

Еще одним весьма успешным способом противостояния микробов антимикробным агентам является образование биопленок, в том числе и микробными ассоциациями. Биопленки обеспечивают защиту микробных сообществ от внешних негативных воздействий, а также поддерживают условия для их размножения. В биопленках микробы выдерживают значительно большую (иногда на несколько порядков) концентрацию антибиотиков и других противомикробных средств, чем планктонные клетки, в связи с чем химиотерапевтические средства оказываются малоэффективными [3,4].

Оставляя за рамками данного обзора подробное обсуждение причин возникновения и распространения резистентности, очевидно, следует задаться вопросом: как же решить проблему уже имеющихся резистентных штаммов возбудителей?

Целями основных стратегий использования химиотерапевтических средств являются как биопленочные (сессиальные), так и планктонные формы возбудителей. Однако многие крупные фармацевтические компании мало инвестируют в разработки противомикробных препаратов, которые не представляют для них интереса, поскольку разработка подобных средств – это долговременный процесс, продолжительность приема препарата невелика, производство требует значительных финансовых вложений, стоимость препаратов сравнительно низкая, к тому же срок их «жизни» ограничен из-за практически неизбежного возникновения устойчивости микробов. Эти факторы не позволяют производителям получать высокую прибыль, и они вынуждены всё чаще отказываться от разработок новых антимикробных препаратов. В то же время малые и средние компании, которые хотят заниматься подобными исследованиями, не обладают достаточным количеством средств для их проведения.

Несмотря на изложенные выше причины, разработка и регистрация новых противомикробных препаратов всё равно продолжается. Исследования ведутся и в области поиска новых природных антибиотиков, и с целью получения новых полусинтетических антибиотиков из известных групп, и для создания комбинированных препаратов [4].

Хотя поиск продуцентов новых природных антибиотиков среди микроорганизмов (актинобактерий, бацилл, грибов и других) в настоящее время проводится не так активно, как ранее, тем не менее исследования не прекращаются, и определенные успехи есть. В то же время с начала XXI века к использованию были разрешены только два новых природных антибиотика – даптомицин и фидаксомицин [4]. Даптомицин, продуцентом которого является *Streptomyces filamentosus*, – циклический липопептид, активный в отношении грамположительных бактерий, нарушает структуру цитоплазматической мембраны. Фидаксомицин – 18-членный макролидный антибиотик из подгруппы тиакумицинов, продуцентом которого является актиномицет *Dactylosporangium aurantiacum* subsp. *hamdenensis*. Он ингибирует функцию РНК-полимеразы, имеет узкий спектр действия и высокоактивен в отношении *Clostridioides difficile*. Очевидно, однако, что эти препараты имеют мишени, аналогичные мишеням некоторых давно используемых групп антибактериальных средств.

В настоящее время для системного лечения бактериальных инфекций (за исключением туберкулеза) используются уже более 20 классов химиотерапевтических препаратов, для которых описаны несколько основных механизмов уничтожения бактерий или остановки их роста [2,3,4]. Действие их может быть направлено на нарушение синтеза компонентов клеточной стенки, синтеза белка, синтеза ДНК или РНК, метаболизма фолиевой кислоты, целостности цитоплазматической мембраны. Одним из перспективных направлений борьбы с циркулирующими резистентными штаммами актуальных возбудителей является поиск новых мишеней для действия противомикробных агентов и, соответственно, поиск природных или синтетических соединений, способных взаимодействовать с этими новыми мишенями. Примером является бедаквилин – новый синтетический препарат для лечения туберкулеза, относящийся к диарилхинолинам. Соединение было впервые получено в 2005 году и стало первым противотуберкулезным средством с абсолютно новым механизмом действия, разрешенным для использования в клинической практике с 1971 года, когда было одобрено использование рифампицина. Несмотря на определенное структурное сходство с фторхинолонами, бедаквилин не влияет на активность ДНК-гиразы. Его бактерицидное действие обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*.

Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению энергетического метаболизма и, как результат, к гибели микробной клетки. Несмотря на уникальный механизм действия бедаквилина, к сожалению, уже описаны случаи устойчивости к нему, обусловленные мутациями в гене, кодирующем трансмембранный фрагмент АТФ-синтазы. Специалисты ВОЗ справедливо считают, что причины возникновения резистентности к бедаквилину – необоснованное или нерациональное его использование и отсутствие должного мониторинга за назначением, применением и эффективностью терапии [5].

Еще одним примером антимикробного препарата с оригинальным механизмом действия является золифлодацин – синтетическое соединение из нового класса спиропиримидинтрионов, предложенный для лечения гонореи, вызванной резистентными к другим классам антимикробных веществ *Neisseria gonorrhoeae*. Он ингибирует репликацию бактериальной ДНК, ингибируя функцию ДНК-гиразы, однако место взаимодействия золифлодацина с ферментом отличается от такового для фторхинолонов [6].

Следует отметить, что и давно известные препараты тоже не стоит списывать со счетов. В ряде случаев удается получить клинический эффект от терапии комбинациями антимикробных средств, однако далеко не всегда удается подобрать подходящую комбинацию. Тем не менее комбинированное использование нескольких антибиотиков является многообещающей стратегией не только повышения эффективности лечения, но и снижения риска развития устойчивости бактерий к антимикробным средствам. Подобный подход предполагает одновременное использование двух и более препаратов с разными механизмами действия. Примером является лечение угрожающих жизни инфекций, вызванных некоторыми госпитальными штаммами синегнойной палочки, комбинациями на основе фосфомидина с полимиксином, тигециклином, фторхинолонами, аминогликозидами, отдельными  $\beta$ -лактамами [7].

Один из возможных подходов к решению проблемы бактерий, образующих  $\beta$ -лактамазы, – поиск новых ингибиторов этих ферментов и разработка комбинаций, включающих их. Появление на фармацевтическом рынке цефтазидим-авибактама – новой комбинации известного цефалоспорины III поколения и уникального ингибитора  $\beta$ -лактамазы авибактама – открывает перспективы для борьбы с представителями порядка *Enterobacteriales* и *Pseudomonas aeruginosa*, образующими подобные ферменты определенных типов. Авибактам, в отличие от других ингибиторов  $\beta$ -лактамаз, относится к диазобипциклооктанам и не имеет  $\beta$ -лактамой структуры. Однако он сам может взаимодействовать с некоторыми пенициллинсвязывающими белками, в результате чего указанная комбинация проявляет активность даже в отношении некоторых бактерий, против которых неэффективен цефтазидим [8].

Получение новых полусинтетических антибиотиков из уже известных групп также может до определенной степени помочь справиться с частью резистентных штаммов, хотя вряд ли внесет определяющий вклад в решение обсуждаемой в данном обзоре проблемы. Такие антибиотики в последние десятилетия появляются на фармацевтическом рынке крайне редко, и один из них – тигециклин, полусинтетический тетрациклин, имеющий широкий спектр антибактериальной активности, в том числе в отношении грамотрицательных бактерий, образующих карбапенемазы. Этот антибиотик более прочно связывается с рибосомами, чем другие тетрациклины, и подавляет синтез белка на порядок эффективнее. Однако и к нему описана устойчивость, прежде всего у штаммов, для которых характерна сверхэкспрессия систем эффлюкса [9]. Еще один инновационный полусинтетический антибиотик – лефамулин – был одобрен в США в 2019 году. Он относится к производным плевромугилина (ингибиторы синтеза белка на уровне рибосомы) и используется для лечения внебольничной бактериальной пневмонии, в том числе вызванной резистентными штаммами *Streptococcus pneumoniae*. Этот антибиотик может обеспечить альтернативное лечение в случаях, когда возникает устойчивость к препаратам других групп.

В том же году был одобрен для клинической практики новый полусинтетический цефалоспорин – цефидерокол. Он представляет собой конъюгат: одна часть молекулы – характерная для цефалоспоринов  $\beta$ -лактамая структура, а другая часть – сидерофор катехолового типа, который связывает ионы железа и способствует проникновению антибиотика в клетку через транспортеры железа. В периплазматическом пространстве цефидерокол высвобождает железо и взаимодействует с «классической» для  $\beta$ -лактамов мишенью – пенициллинсвязывающими белками. Уникальная химическая структура цефидерокола и способ его проникновения в клетку бактерии позволяют одновременно преодолеть такие механизмы устойчивости к  $\beta$ -лактамам, как потеря пориновых каналов, сверхэкспрессия эффлюксных насосов и разрушение карбапенемазами [10].

Для повышения эффективности химиотерапевтических препаратов (прежде всего, при местном применении) рассматривается также возможность их совместного использования с метаболитами растений, в частности эфирными маслами, что может дать синергический эффект [11].

Справиться с резистентными к химиотерапевтическим препаратам штаммами микробов возможно попробовать и с помощью совсем иных подходов. Среди них – использование антимикробных пептидов, наночастиц, бактериофагов, систем CRISPR-Cas.

Встречающиеся в природе пептиды с антимикробными свойствами привлекли значительное внимание в качестве потенциальных альтернативных средств для лечения бактериальных инфекций, вызванных устойчивыми штаммами. Антимикробные пептиды с короткими молекулами являются факторами врожденного иммунитета различных организмов, включая человека. Таких пептидов описано более 800. Механизм их действия основан на нарушении целостности клеточной мембраны, что приводит к гибели микробной клетки. Примером антимикробных пептидов является группа дефенсинов. Дефенсины человека (в частности,  $\beta$ -дефенсины) представляют собой небольшие катионные пептиды с антимикробной активностью широкого спектра действия. Они могут воздействовать как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии, что делает их ценными инструментами для разработки новых методов лечения инфекционных заболеваний [12].

Нанотехнологии также могут помочь в борьбе с резистентными возбудителями. Одним из возможных механизмов антимикробного действия наночастиц (прежде всего, металлов и их оксидов) является прямое воздействие на клетки за счёт маленьких размеров таких структур и большой удельной площади их поверхности, что позволяет наночастицам физически разрушать мембраны клеток. Некоторые наночастицы, например самые часто используемые наночастицы серебра, выделяют ионы, ингибирующие репликацию микробной ДНК и синтез белка. Ряд наночастиц может под воздействием света генерировать активные формы кислорода, обладающие мощными антимикробными свойствами. Надо отметить, что важной способностью наночастиц является их способность проникать в биопленки, в том числе образованные бактериями группы ESCAPE. Наночастицы могут быть также использованы как средства доставки лекарств, что позволит целенаправленно высвобождать противомикробные агенты непосредственно в очаге инфекции. Это повышает стабильность и доступность лекарств, позволяет рационально выбирать дозировку, сводит к минимуму системные побочные эффекты, что свидетельствует о перспективности данного направления исследований. Примером такого нанопрепарата, доставляемого непосредственно к очагу инфекции, может послужить Arikausse® – липосомальная форма амикацина [13].

Бактериофаги рассматриваются как одно из средств, способных в перспективе хотя бы частично заменить химиотерапевтические препараты. Фаговые частицы содержат ферменты эндолизины, способные разрушить клеточные стенки бактерий. Хотя большинство бактериофагов имеет ограниченный спектр хозяев, с которыми они могут взаимодействовать, их эндолизины могут быть эффективны против более широкого спектра бактерий [14]. Однако, с другой стороны, строгая специфичность биологического нацеливания фагов может рассматриваться и как «плюс» фаготерапии, поскольку такое лечение не сопровождается подавлением нормальной микробиоты макроорганизма, при этом предполагается саморегуляция концентрации бактериофагов в очаге инфекции, стимуляция иммунитета пациента. Препараты бактериофагов стабильны при длительном хранении, что также можно отнести к числу «плюсов». Однако у фаготерапии есть и недостатки: возможна резистентность конкретных бактерий к эндолицину; не исключены побочные эффекты из-за быстрого высвобождения бактериальных токсинов при разрушении клеточной стенки; необходим поиск подходящего фага для лечения каждого инфекционного заболевания; такая терапия в значительной мере индивидуальна. Тем не менее, фаговая терапия успешно используется в некоторых случаях для лечения бактериальных инфекций, вызванных резистентными штаммами, в том числе и инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Открытие у бактерий систем CRISPR-Cas стало прорывом в разработке новых генетических технологий. Их интенсивное изучение позволило предложить множество областей использования таких систем, в том числе и для противодействия резистентности, поскольку они позволяют направленно модифицировать ДНК, в том числе и ДНК бактерий. Используя CRISPR-Cas систему, исследователи могут создавать изменения в отдельных генах, чтобы нарушить механизмы устойчивости к антимикробным препаратам у бактерий и тем самым восстановить их чувствительность к антибиотикам, которые ранее были неэффективны. Учёные также использовали технологию CRISPR-Cas для получения синтетических пептидов, которые специфически воздействуют на механизмы формирования устойчивости, ингибируя их. Таким образом, CRISPR-Cas системы открывают новые возможности для противодействия резистентности [14].

Также следует отметить важность вакцинации как отдельного подхода для противодействия устойчивым патогенам. Вакцинация напрямую снижает заболеваемость, связанную в том числе и с резистентными штаммами, что приводит к сокращению объёмов употребляемых антимикробных препаратов, а следовательно, и к замедлению распространения устойчивости. Преимущества применения вакцин по сравнению с химиотерапевтическими препаратами велики. Как было ранее отмечено, каждое внедряемое антимикробное средство быстро устаревает, поэтому необходима постоянная разработка новых. Вакцины же могут использоваться десятилетиями, не вызывая значительной устойчивости. Тем не менее следует иметь в виду, что вакцинация против наиболее актуальных штаммов возбудителей может приводить к изменению набора циркулирующих серотипов, которые, в свою очередь, могут характеризоваться разным уровнем резистентности к наиболее употребляемым антимикробным препаратам. Ассортимент антимикробных препаратов весьма ограничен, в то время как разработка новых вакцин благодаря современным технологиям переживают «золотую» эру. Кроме того, антибиотики нарушают микробиом человека, что оказывает очевидное воздействие на здоровье, особенно у детей (нарушение функционирования иммунной системы, отрицательное влияние на пищеварение и др.). Вакцины же аналогичных последствий не вызывают. Таким образом, вакцинация может стать одним из действенных методов не только борьбы с инфекционными заболеваниями, но и с резистентностью. В частности, разработка вакцин против карбапенемрезистентных энтеробактерий и *Acinetobacter baumannii* является одним из приоритетных направлений и рассматривается как перспективная стратегия борьбы против этих микробов [15].

В процессе подготовки данного обзора были изучены различные источники информации по вопросу устойчивости микробов к антимикробным препаратам, проведено структурирование полученных данных, рассмотрены основные механизмы формирования устойчивости к антимикробным препаратам, критически оценены подходы к решению проблемы резистентности.

В заключение, следует еще раз подчеркнуть всю серьезность этой проблемы. Формирование устойчивости у микробов к средствам борьбы с ними является естественным и неизбежным, причем очень быстрым процессом. Рост распространенности резистентности приводит к повышению уровней заболеваемости и смертности, поэтому крайне важно максимально ограничивать и замедлять этот процесс. Если не будет принято экстренных мер по решению данной проблемы, человечество может лишиться эффективных средств борьбы с микробами, что унесет огромное количество жизней вследствие отсутствия подходящего лечения, тяжелых осложнений, невозможности безопасного проведения операций и оказания медицинской помощи.

Снизить остроту проблемы устойчивости микробов к антимикробным препаратам (а в перспективе – попробовать решить ее) можно разными способами, в том числе и организационными. Разработка эффективной государственной

политики по применению антимикробных средств, сотрудничество (в том числе на международном уровне) в области надзора за использованием антибиотиков, постоянный мониторинг чувствительности циркулирующих штаммов возбудителей, рациональный подбор наиболее эффективных препаратов для лечения пациентов, контроль за обоснованностью назначения и за эффективностью терапии, дополнительное обучение врачей в плане надлежащего выбора препарата, правильный выбор дозировки и длительности терапии, запрет на безрецептурный отпуск, позволяющий самолечение (что, к сожалению, очень актуально для России), ограничение использования определенных препаратов в животноводстве не менее важны, чем поиск новых антимикробных средств или разработка и использование вакцин для профилактики наиболее актуальных заболеваний, вызванных резистентными возбудителями.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.23.25 Антибиотики

76.03.43 Медицинская микробиология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антибиотикорезистентность. Вызов современности / А. Д. Даудова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. 2023. Т. 68. N 3-4. С. 66–75. doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-66-75
2. Fighting antibiotic resistance—strategies and (pre)clinical developments to find new antibacterials / S. Walesch [et al.] // EMBO Reports. 2023. Vol. 24. N 1. Art. e56033. doi.org/10.15252/embr.202256033
3. Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: a narrative review / G. Muteeb [et al.] // Pharmaceutics. 2023. Vol. 16. N 11. Art. 1615. doi.org/10.3390/ph16111615
4. New antibiotics for multidrug-resistant bacterial strains: latest research developments and future perspectives / M. Terreni [et al.] // Molecules. 2021. Vol. 26(9). Art. 2671. doi.org/10.3390/molecules26092671
5. Bedaquiline: Current status and future perspectives / S. Khoshnood [et al.] // Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2021. Vol. 25. P. 48–59. doi.org/10.1016/j.jgar.2021.02.017 2213-7165
6. Zoliflodacin: an oral spiropyrimidinetrione antibiotic for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*, including multidrug-resistant isolates / P. A. Bradford [et al.] // ACS Infectious Diseases. 2020. Vol. 6(6). P. 1332–1345. doi.org/10.1021/acscinfecdis.0c00021
7. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам / Б. З. Белоцерковский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. 2018. Т. 63. N 5. С. 22–35. doi.org/10.17116/anaesthesiology201805122
8. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий / Р. С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018. Т. 20. N 1. С. 24–34.
9. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии / С. В. Яковлев [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. 2020. Т. 65. N 5–6. С. 41–69. doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69
10. New perspectives on antimicrobial agents: cefiderocol / E. K. McCrery [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2021. Vol. 65. N 8. Art. e02171-20. doi.org/10.1128/aac.02171-20.
11. The combination of antibiotic and non-antibiotic compounds improves antibiotic efficacy against multidrug-resistant bacteria / G. Xiao [et al.] // International Journal of Molecular Science. 2023. Vol. 24. Art. 15493. doi.org/10.3390/ijms242015493
12. Антимикробные пептиды врожденного иммунитета как прототипы новых средств борьбы с антибиотикорезистентными бактериями / О. В. Шамова [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. 2021. Т. 1. N 1. С. 146-172.
13. Nanomedicine to overcome antimicrobial resistance: challenges and prospects / W. Zou [et al.] // Nanomedicine (Lond.). 2023. Vol. 18(5). P. 471-484. doi.org/10.2217/nnm-2023-0022
14. Новые возможности в борьбе с патогенными микроорганизмами / И. Г. Шемякин [и др.] // Биохимия. 2020. Т. 85. N 11. С. 1615–1632. doi.org/10.31857/S0320972520110081
15. Antimicrobial resistance and the role of vaccines / D. E. Bloom [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2018. Vol. 115. N 51. P. 12868-12871. doi.org/10.1073/pnas.1717157115

## SUMMARY

### ANTIMICROBIAL RESISTANCE: APPROACHES TO SOLVING THE PROBLEM

Mostovaya K.V., 2<sup>nd</sup> year student

Scientific adviser: **Tikhomirova O.M.**, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation  
**E-mail:** mostovaya.kseniya@spcpcu.ru

Antimicrobial resistance of pathogens is one of the main threats in modern medical practice. Intensive research to find an answer to this challenge is being conducted all over the world. The aim of this work was to highlight the existing problem of resistance and the importance of combating it, to review approaches to solving the problem with examples of modern

developments. Achievements and prospects for the search for new antimicrobial compounds of natural and synthetic origin, as well as other areas that make it possible to counter the spread of resistant strains (the use of bacteriophages, CRISPR-Cas technologies, vaccination of the population) are considered.

**Key words:** *antimicrobials, antimicrobial resistance, nanoparticles, bacteriophage, vaccination.*

## REFERENCES

1. Antibiotic resistance. The challenge of modernity / A. D. Daudova [et al.] // Antibiotics and chemotherapy. 2023. Vol. 68. N. 3–4. P. 66–75. doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-66-75. (In Russ.)
2. Fighting antibiotic resistance—strategies and (pre)clinical developments to find new antibacterials / S. Walesch [et al.] // EMBO Reports. 2023. Vol. 24. N. 1. Art. e56033. doi.org/10.15252/embr.202256033
3. Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: a narrative review/ G. Muteeb [et al.] // Pharmaceutics. 2023. Vol. 16. N 11. Art. 1615. doi.org/10.3390/ph16111615
4. New antibiotics for multidrug-resistant bacterial strains: latest research developments and future perspectives / M. Terreni [et al.] // Molecules. 2021. Vol. 26(9). Art. 2671. doi.org/10.3390/molecules26092671
5. Bedaquiline: Current status and future perspectives / S. Khoshnood [et al.] // Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2021. Vol. 25. P. 48–59. doi.org/10.1016/j.jgar.2021.02.017 2213-7165
6. Zoliflodacin: an oral spiropyrimidinetrione antibiotic for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*, including multi-drug-resistant isolates / P. A. Bradford [et al.] // ACS Infectious Diseases. 2020. Vol. 6(6). P. 1332–1345. doi.org/10.1021/acinfecdis.0c00021
7. Antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia in era of growth of resistance to carbapenems / B. Z. Belotserkovskiy // Russian journal of anaesthesiology and reanimatology. 2018. Vol.63. N 5. C. 22–35. doi.org/10.17116/anaesthesiology201805122. (In Russ.)
8. Ceftazidime-avibactam: new rules for the game against multidrug-resistant gram-negative bacteria / R. S. Kozlov [et al.] // Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2018. Vol. 20. N 1. P. 24–34. (In Russ.)
9. Infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriales*: epidemiology, clinical significance, and possibilities for antibiotic therapy optimization / S. V. Yakovlev [et al.] // Antibiotics and chemotherapy. 2020. Vol. 65. N 5–6. P. 41-69. doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69. (In Russ.)
10. New perspectives on antimicrobial agents: cefiderocol / E. K. McCrery [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2021. Vol. 65. N 8. Art. e02171-20. doi.org/10.1128/aac.02171-20.
11. The combination of antibiotic and non-antibiotic compounds improves antibiotic efficacy against multidrug-resistant bacteria / G. Xiao [et al.] // International Journal of Molecular Science. 2023. Vol. 24. Art. 15493. doi.org/10.3390/ijms242015493
12. Antimicrobial peptides of innate immunity as prototypes of new agents to fight antibiotic-resistant bacteria / O. V. Shamova [et al.] // Russian Journal for Personalized Medicine. 2021. Vol. 1. N 1. P. 146–172. (In Russ.)
13. Nanomedicine to overcome antimicrobial resistance: challenges and prospects / W. Zou [et al.] // Nanomedicine (Lond.). 2023. Vol. 18(5). P. 471-484. doi.org/10.2217/nnm-2023-0022
14. New-generation antibiotics, bacteriophage endolysins and nanomaterials for combating pathogens / I. G. Shemyakin [et al.] // Biochemistry. 2020. Vol. 85. N 11. P. 1615–1632. doi.org/10.31857/S0320972520110081. (In Russ.)
15. Antimicrobial resistance and the role of vaccines/ D. E. Bloom [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2018. Vol. 115. N 51. P. 12868-12871. doi.org/10.1073/pnas.1717157115

УДК 54.056+54.058

## КАЗЕИН, КАЗЕИНАТЫ: ВИДЫ, ОСОБЕННОСТИ, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

Мотовилова М.Э., маг. 1 года обучения

Научные руководители: Котова Н.В., канд. хим. наук, доц. кафедры биотехнологии  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация

**E-mail:** margarita.motovilova@spcpu.ru

В статье рассмотрены такие продукты, получаемые из молока, как казеины, их виды, казеинаты, коприциптитаты. Описаны их особенности и способы получения. Также отмечаются контролируемые показатели для казеинов и казеинатов и сферы применения данных соединений.

**Ключевые слова:** *казеин, казеинаты, коприциптитаты, обезжиренное молоко, мицеллярный казеин.*

Казеины, казеинаты, копрециптитаты – ценные биологически активные вещества, они могут быть использованы в пищевой промышленности, фармацевтической отрасли, кожевенной, текстильной, строительной и других областях. По данным исследований, в последние 3 года наблюдается рост рынка казеина в Российской Федерации. Современные тенденции в развитии различных сфер промышленности определили новый взгляд на молоко как на сырье для получения широкого спектра ингредиентов с различными функциональными и технологическими характеристиками. Так, например, рынок пищевых добавок характеризуется растущим интересом к ингредиентам, полученным на основе молочных

белков [1]. Перечисленное объясняет перспективность и целесообразность получения данных компонентов из молока и побочных продуктов молочной промышленности.

Целью данной работы является изучение особенностей казеинов, казеинатов, способов их получения. Для выполнения данной цели были поставлены следующие задачи: изучение литературных источников, содержащих информацию о казеине, его видах, о казеинатах, копреципитатах, методах получения данных веществ, установление различий между техническим и пищевым казеином, кислотным и сычужным, определение особенностей мицеллярного казеина, определение контролируемых показателей казеинов и казеинатов.

Казеин – основной белок молока, содержание которого среди прочих белков составляет порядка 80 %. Он выполняет запасающую функцию, синтезируется в молочной железе из свободных аминокислот, поступающих с кровью. В молоке казеин связан с ионами кальция [2,3,4].

В молоке казеин представлен несколькими фракциями:  $\alpha_{s1}$ -казеин,  $\alpha_{s2}$ -казеин,  $\beta$ -казеин,  $\kappa$ -казеин, которые различаются аминокислотными последовательностями. В отличие от  $\alpha_s$ - и  $\beta$ -казеина,  $\kappa$ -казеин содержит только один фосфосериновый остаток. В связи с чем он не связывает ионы кальция и поэтому не теряет своей растворимости в присутствии этих ионов – это кальций-устойчивая фракция молочного белка [3].

По назначению казеин подразделяют на пищевой и технический – они различаются сферами применения. Также, отличием является то, что для пищевого казеина проводят контроль по микробиологическим показателям (количество мезофильных аэробных и факультативно-аэробных микроорганизмов и бактерий группы кишечных палочек, *Staphylococcus aureus*, патогенных микроорганизмов, в том числе сальмонелл, плесневых грибов и дрожжей) [5].

Можно выделить следующие области использования пищевого казеина: производство напитков (эмульгатор, стабилизатор пены), кондитерская промышленность (также стабилизатор пены), хлебопекарная промышленность, молочная промышленность (усиление питательной ценности), мясная промышленность (искусственные белковые волокна, эмульгатор), фармацевтическая промышленность и медицина (диетические препараты для пациентов, терапевтические диеты, диеты для космонавтов) [4].

Технический казеин применяется в производстве мелованной бумаги (связующее вещество), в получении казеиновых грунтовок (казеиновый клей), красок (загуститель, стабилизатор), в кожевенной промышленности, в качестве стабилизатора для каучука, в производстве казеиновых текстильных волокон, получении некоторых чистящих средств.

По способу производства можно выделить казеин сычужный и кислотный [4]. Сычужный казеин получают при обработке обезжиренного молока сычужным ферментом (химозином). При его воздействии на поверхностную фракцию мицелл казеина будет происходить протеолитическое расщепление  $\kappa$ -казеина, которое приведет к потере отрицательного заряда субмицеллами, потере стабильности и агрегации кальций-неустойчивых  $\alpha_s$ - и  $\beta$ -казеинов [3]. Процесс получения сычужного казеина может включать следующие стадии: молоко нагревается на определенный промежуток времени, затем охлаждается до 30 °С, далее добавляется сычужный фермент и образуется гель, который разрезают и перемешивают при 60 °С, благодаря чему происходит деактивация сычужного фермента. На следующем этапе сливают сыворотку, а остающийся казеин многократно промывают водой, удаляя сывороточные белки, лактозу, соли. Затем следует этап сушки – с использованием сита или сепаратора. Возможен вариант с непрерывной промывкой – используется декантирующие центрифуги [4].

Кислотный казеин получают при обработке обезжиренного молока кислотами до значения pH 4,6 (изоэлектрической точки данного белка): соляной, серной, либо с использованием культур молочнокислых бактерий. Рассмотрим эти процессы подробнее.

Обезжиренное молоко нагревают до порядка 32 °С, добавляют соляную либо серную кислоту в нужном количестве в зависимости от применяемой технологии. Далее происходит нагрев и выдерживание при температуре 40-45 °С до тех пор, пока не будут образованы агрегаты казеина. Затем проводится многократная промывка с предварительным пропусканием через декантатор. Казеин сырец подвергают сушке и получают сухой казеин.

В случае получения кислотного казеина с использованием молочнокислых микроорганизмов используют закваску с мезофильной микробиотой. Достижение нужного значения pH может занимать более 10 часов. После того, как оно будет достигнуто, смесь нагревают до 50-55 °С и затем проводятся промывка и сушка [4].

Существуют и другие методы выделения казеина из молока. Так, в статье Алиевой А. Р, Евдокимова И. А., Буткевич, Т. В., Курченко, В. П. «Технология получения казеина с использованием хитозана» описана технология коагуляции казеина с положительно заряженными молекулами хитозана [3].

Помимо названных ранее, существует мицеллярный казеин. Это новый высокобелковый ингредиент, получаемый путем ультрафильтрации обезжиренного молока. Он отличается востребованностью, ввиду высокой биологической ценности, и такими свойствами как жиро-, влагоудержание, эмульгирование. При использовании ультрафильтрации максимально сохраняется нативная структура белка, а также удается получить максимальное содержание казеина (относительно сывороточных белков) в получаемом концентрате. Концентрат мицеллярного казеина обладает одним из самых высоких коэффициентов эффективности белка среди молочных продуктов. Также известно, что концентрат мицеллярного казеина по сравнению с другими видами казеина отличается тем, что она практически не имеет постороннего вкуса или запаха и хорошо растворим в воде. Процесс получения мицеллярного казеина предполагает такие стадии, как пастеризация обезжиренного молока, его микро-, ультра-, диафильтрацию и сушка. Концентраты мицеллярного казеина широко применяются в пищевой промышленности. Для концентрата мицеллярного казеина характерны хорошая пенообразующая и водосвязывающая способность. Кроме того, данное соединение сохраняет термостабильность при температурах выше 80 °С. Это позволяет включать его в рецептуры низколактозных низкожирных белковых напитков длительного хранения. Он входит в состав спортивного, лечебного, детского питания [1,6].

Отдельно необходимо отметить казеинаты. Возможно получение казеинатов натрия, кальция, магния и др., они отличаются растворимостью в воде, органолептическими свойствами, вязкостью. Согласно ГОСТ 33920-2016 «Казеинаты пищевые» являются продуктом переработки молока, получаемым из казеина или обезжиренного молока. Казеинаты можно получить из свежесозданного стустка кислотного казеина или из сухого кислотного казеина (в зависимости от применяемой технологии) [7]. В процессе производства предполагается обработка растворами гидроксидов или солей щелочных металлов и сушка. Согласно названному ГОСТу, применяют гидроксид натрия либо карбонат натрия. Обработка проводится до достижения значения pH 6,7. Щелочь добавляют постепенно для того, чтобы избежать появления высоких значений вязкости продукта.

При получении казеинатов кальция обычно применяют гидроксид кальция. Особенность заключается в том, что данные соединения нестабильны при pH ниже 6 и нагревании – происходит дестабилизация. Чтобы ускорить реакцию между казеином и гидроксидом кальция, казеин предварительно полностью растворяют в гидроксиде аммония. Затем добавляется раствор гидроксида кальция, далее раствор казеината кальция подается на вальцовую сушилку. Большая часть аммиака испаряется во время процесса [4].

В статье Ф.-Э. Массона «Production of calcium- and magnesium-enriched caseins and caseinates by an ecofriendly technology» рассмотрен способ получения казеинатов путем электродиализа с биполярной мембраной (ЭДБМ), соединенной с модулем ультрафильтрации, данный способ сравнивается в статье с классическим химическим путем получения казеинатов. Отмечено, что концентрация белка в казеинатах, полученных химическим путем, была выше, чем в казеинатах, полученных способом ЭДБМ, разница была обусловлена более высокой зольностью казеинатов, полученных с помощью ЭДБМ. Однако отмечается перспективность примененной технологии [8].

Следует отметить, что казеинаты применяют в производстве различных пищевых продуктов, таких как, ветчина, морепродукты, хлебная продукция, крупяные изделия. Казеинат алюминия может быть использован в медицинских целях, и в качестве эмульгатора для мясных продуктов, как и казеинат натрия. Казеинаты железа применяют в качестве детских, диетических продуктов питания.

Копреципитаты содержат все белковые фракции молока. Их получают путем нагревания обезжиренного молока и выдерживания его при высокой температуре (порядка 85–95 °С) с последующим осаждением комплекса казеина и сычужочных белков с использованием хлорида кальция – таким образом получают копреципитаты с высоким содержанием кальция. Возможно добавление разбавленной кислоты с получением средне- или низкокальциевых преципитатов. Затем стусток последовательно промывают и сушат для получения нерастворимых копреципитатов или растворяют его в щелочи для получения растворимых копреципитатов. Копреципитаты применяют в производстве ряда пищевых продуктов, в том числе – детского питания [4].

В ГОСТ 31689-2012 «Казеин» и ГОСТ 33920-2016 «Казеинаты пищевые» описаны методы анализа казеинов и казеинатов, соответственно. Для казеинатов лактозу определяют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) или фотометрическим методом. Метод основан на растворении навески продукта в горячей воде, с последующим осаждением осадка, фильтрацией, окраской безбелкового осадка углеводов и фотометрическим измерением и определением массовой доли лактозы по градуировочному графику [5,7]. Определяют индекс растворимости казеинатов, группу растворимости по ГОСТ 29245 «Консервы молочные. Методы определения физических и органолептических показателей», активную кислотность по ГОСТ 31978 «Казеины и казеинаты. Метод измерения активной кислотности» – определяется активность ионов водорода в растворе с помощью потенциометрического метода [9, 10]. Также устанавливают размер частиц казеинатов с помощью ситового метода, определяют микробиологические показатели, наличие микотоксинов, антибиотиков.

Для самого казеина определяют размер зерен (для казеина в зерне), размер частиц (для молотого), группу чистоты (кислотного – визуально по стандартам чистоты, сычужного – по отсутствию примесей на дне колбы по окончании анализа). Массовую долю влаги, белка, золы, лактозы, свободную кислотность устанавливают по ГОСТ 17626, массовую долю жира – с помощью жиромера либо гравиметрическим методом [11].

Таким образом, проведенный обзор литературных источников, содержащих информацию о казеине, о казеинатах, копреципитатах, показал целесообразность производства и актуальность разработки современных методов получения данных продуктов.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.09.99 Прочие виды биотехнологического сырья

## ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности получения и применения мицеллярного казеина в технологии молокоемких белковых продуктов / Е. И. Мельникова, Е. Б. Станиславская, Е. В. Богданова, Е. Д. Шабалова // Техника и технология пищевых производств. 2022. Т. 52. N 3. С. 592-601. DOI: <http://doi.org/10.21603/2074-9414-2022-3-2389>
2. Bhat M., Dar T., Singh L. Casein proteins: structural and functional aspects. Ch. 1. // Milk proteins – from structure to biological properties and health aspects. London: InTech, 2016. P. 3-18. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/64187>
3. Технология получения казеина с использованием хитозана / Л. Р. Алиева, И. А. Евдокимов, В. П. Варламов [и др.] // Молекулярно-генетические и биотехнологические основы получения и применения синтетических и природных биологически активных веществ (Нарочанские чтения – 11): материалы Международной научно-практической

конференции, Минск – Ставрополь, 20–23 сентября 2017 года. Минск – Ставрополь: Северо-Кавказский федеральный университет, 2017. С. 170-179.

4. Badem A., Uçar G. Production of caseins and their usages // International Journal of Food Science and Nutrition. 2017. Vol. 2(1). P. 4-9.

5. ГОСТ 31689-2012. Казеин. Технические условия: принят Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации. Протокол от 15 ноября 2012 г. N 42: введен впервые: дата введения 2013-07-01 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов «Консорциум кодекс». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200100954> (дата обращения: 09.02.24)

6. Kim H. S., Yang D. H., Park S. J. [et al.] Production of Casein Hydrolysates from Concentrated Skim Milk Using Ultrafiltration Techniques // Journal of Dairy Science and Biotechnology. 2023. Vol. 41. N. 3. P. 149-156. DOI: <https://doi.org/10.22424/jdsb.2023.41.3.149>

7. ГОСТ 33920-2016. Казеинаты пищевые. Технические условия: принят Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации. Протокол от 25 октября 2016 г. N 92-П: введен впервые: дата введения 2017-09-01 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов «Консорциум кодекс». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200142426> (дата обращения: 30.01.24)

8. Masson F.-A., Mikhaylin S., Bazinet L. Production of calcium- and magnesium-enriched caseins and caseinates by an ecofriendly technology // Dairy foods: processing and engineering. Research. 2018, Vol. 101. P. 7002-7012. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14005>

9. ГОСТ 29245-91. Консервы молочные. Методы определения физических и органолептических показателей: международный стандарт: утвержден и введен в действие Постановлением Комитета стандартизации и метрологии СССР от 29.12.91 N 2331 взамен ГОСТ 8764-73: дата введения 1993-07-01 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов «Консорциум кодекс». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200021675> (дата обращения: 08.02.24)

10. ГОСТ 31978-2012. Казеины и казеинаты. Метод измерения активной кислотности: межгосударственный стандарт: принят Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации Протокол от 3 декабря 2012 г. N 54-П: введен впервые: дата введения 2013-07-01 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов «Консорциум кодекс». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200102520> (дата обращения: 08.02.24)

11. ГОСТ 17626-81. Казеин. Технические условия: межгосударственный стандарт: утвержден и введен в действие Постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 27.07.81 N 3524 взамен ГОСТ 17626-72: дата введения 1982-01-01 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов «Консорциум кодекс». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200023171> (дата обращения: 08.02.24)

## SUMMARY

### CASEINS, CASEINATES: TYPES, FEATURES, METHODS OF PRODUCTION AND USAGES

Motovilova M.E., 1<sup>st</sup> year master student

Scientific advisers: Kotova N.V., Ph.D (chemistry), associate prof., department of biotechnology

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197022, St. Petersburg, Professora Popova str., 14, Russian Federation

E-mail: margarita.motovilova@spcpcu.ru

The article presents such products obtained from milk as caseins, their types, caseinates, *coprecipitates*. Their features and methods of production are described. In addition, controlled indicators for caseins and caseinates and the usage areas of these compounds are noted.

**Key words:** *casein, caseinates, coprecipitates, skim milk, micellar casein.*

## REFERENCES

1. Micellar casein production and application in dairy protein industry/ E. I. Melnikova, E. B. Stanislavskaya, E. V. Bogdanova, E. D. Shabalova // Food processing: techniques and technology. 2022. T. 52. N 3. P. 592-601. DOI: <http://doi.org/10.21603/2074-9414-2022-3-2389> (In Russ).

2. Bhat M., Dar T., Singh L. Casein proteins: structural and functional aspects. Ch. 1. // Milk proteins – from structure to biological properties and health aspects. London: InTech, 2016. P. 3-18. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/64187>

3. Method of obtaining casein using chitosans / L. R. Alieva, I. A. Evdokimov, V. P. Varlamov [et al.] // Molecular genetic and biotechnological foundations for the production and application of synthetic and natural biologically active substances (Narochan readings – 11) : proceedings of the international scientific and practical conference, Minsk – Stavropol, September 20-23, 2017. Minsk – Stavropol: North Caucasus Federal University. 2017. P. 170-179. (In Russ).

4. Badem A., Uçar G. Production of caseins and their usages // International Journal of Food Science and Nutrition. 2017. Vol. 2(1). P. 4-9.

5. GOST 31689-2012. Casein. Specification: adopted by the Interstate Council for Standardization, Metrology and Certification. Protocol of November 15, 2012 N 42: introduced for the first time: date of introduction 2013-07-01 // Electronic fund of law, regulatory and technical documents «Consortium Code». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200100954> (Accessed: 09.02.24). (In Russ).

6. Kim H. S., Yang D. H., Park S. J. [et al.] Production of Casein Hydrolysates from Concentrated Skim Milk Using Ultrafiltration Techniques // Journal of Dairy Science and Biotechnology. 2023. Vol. 41. N. 3. P. 149-156. DOI: <https://doi.org/10.22424/jdsb.2023.41.3.149>

7. GOST 33920-2016. Food caseinates. Specifications: adopted by the Interstate Council for Standardization, Metrology and Certification. Protocol of October 25, 2016 N 92-P: introduced for the first time: date of introduction 2017-09-01 // Electronic fund of law, regulatory and technical documents «Consortium Code». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200142426> (Accessed: 30.01.24). (In Russ).

8. Masson F.-A., Mikhaylin S., Bazinet L. Production of calcium- and magnesium-enriched caseins and caseinates by an ecofriendly technology // Dairy foods: processing and engineering. Research. 2018, Vol. 101. P. 7002-7012. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14005>

9. GOST 29245-91. Canned milk. Methods for determination of physical and organoleptic properties: international standard: approved and put into effect by Resolution of the Committee for Standardization and Metrology of the USSR dated 12.29.91 N 2331 instead of GOST 8764-73: date of introduction 1993-07-01 // Electronic fund of law, regulatory and technical documents «Consortium Code». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200021675> (Accessed: 08.02.24). (In Russ).

10. GOST 31978-2012. Caseins and caseinates. Method for determination of pH: interstate standard: adopted by the Interstate Council for Standardization, Metrology and Certification Protocol dated December 3, 2012 No. 54-P: introduced for the first time: date of introduction 2013-07-01 // Electronic fund of law, regulatory and technical documents «Consortium Code». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200102520> (Accessed: 08.02.24). (In Russ).

11. GOST 17626-81. Casein. Specification: interstate standard: approved and put into effect by Resolution of the USSR State Committee for Standards dated 07.27.81 N 3524 instead of GOST 17626-72: date of introduction 1982-01-01 // Electronic fund of law, regulatory and technical documents «Consortium Code». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200023171> (Accessed: 08.02.24). (In Russ).

УДК 658.567.1

## БИОРАЗЛАГАЕМЫЙ ПЛАСТИК И СПОСОБЫ ЕГО УТИЛИЗАЦИИ

Мусяенко Д.О., студ. 3 курса

Руководитель: **Черных Т.Ф.**, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация  
**E-mail:** [darya.musienko@spcpcu.ru](mailto:darya.musienko@spcpcu.ru)

Биоразлагаемый пластик – одно из самых перспективных решений в сфере экологии и утилизации отходов. В последние годы проблема загрязнения окружающей среды пластиковыми отходами стала все более актуальной. Традиционные пластмассовые материалы разлагаются на протяжении сотен лет, нанося серьезный вред природным экосистемам и здоровью человека. Однако биоразлагаемые материалы представляют собой новую альтернативу, которая обладает способностью распадаться природными микроорганизмами и бактериями за короткий период времени.

**Ключевые слова:** *биоразлагаемый пластик, утилизация, биоразлагаемый материал.*

Биоразлагаемый пластик – одно из наиболее перспективных решений проблемы экологического загрязнения, связанного с накоплением пластиковых отходов. В последние годы все большее внимание уделяется разработке и использованию материалов, способных разрушаться под влиянием природных процессов, не оказывая при этом негативного влияния на окружающую среду [1,2].

**Цель.** Формирование общего представления о различных методах утилизации биоразлагаемого пластика. Ознакомление с биологическими, физическими и химическими методами утилизации биоразлагаемых материалов.

### **Задачи:**

- Рассмотрение различных методов утилизации биоразлагаемого пластика.
- Погружение в мир инновационных технологий, способствующих превращению отходов из биоразлагаемого материала в полезные продукты: компост, энергию, новые виды пластика.
- Изучение методов физической, химической и биологической переработки в контексте их эффективности, экономической целесообразности и возможных применений.

Одним из наиболее ценных свойств многих видов пластика является прочность, что позволяет во многих случаях заменять пластиком камень, металл, бетон и древесину. Зачастую пластик лучше, чем другие материалы, подходит для хранения пищи, медицинских препаратов, обеспечения электро- и термоизоляции. Его использование позволяет снизить потребление топлива автомобилями и самолетами. Однако недостатки системы сбора и переработки использованного пластика делают его прочностью серьезной проблемой для окружающей среды.

Основная проблема обычного пластика заключается в его длительном сроке разложения. Процесс биоразлагаемости, напротив, основывается на способности организмов или бактерий рассасывать полимерные структуры до элементарного уровня. Такие материалы являются экологически безопасными и не наносят вред экологии региона. Сегодня практикуется

новый подход к изготовлению полимерных материалов [2, 3, 4] через производство изделий, которые сохраняют физико-механические характеристики только в течение периода потребления, затем они подвергаются физико-химическим, химическим, биологическим и деструктивным преобразованиям под воздействием факторов окружающей среды, легко вкливаясь в процессы метаболизма природных биосистем [5,6,7].

Одним из самых простых способов утилизации биоразлагаемого пластика является переработка микроорганизмами. Некоторые виды бактерий (например бактерии рода *Pseudomonas*) [10] и грибов способны разлагать пластик на молекулярном уровне, превращая его в безопасные для окружающей среды продукты. Этот метод обладает большим потенциалом в области эффективной утилизации биоразлагаемых пластиковых отходов и требует создания специальных условий и контроля процесса разложения.

Биоразлагаемый пластик представляет собой материал, который может разлагаться в природной среде под воздействием определенных видов микроорганизмов. Однако не всегда возможно достичь полного разложения этого типа пластика без соблюдения специальных условий, вследствие чего все большую популярность набирают физические и химические методы утилизации биоразлагаемых материалов.

Один из методов физической утилизации биоразлагаемого пластика – компостирование. Компостирование представляет собой естественный процесс разложения органических материалов под воздействием микроорганизмов и тепла. Для компостирования биоразлагаемого пластика необходимо создать определенные условия, такие как оптимальная температура (60 °C) и наличие кислорода. Длительность данного процесса – от нескольких недель до нескольких месяцев. В результате этого процесса, биоразлагаемый пластик превращается в компост – органическое удобрение.

Еще одним методом физической утилизации биоразлагаемого пластика является механическая переработка. Этот метод включает в себя измельчение биоразлагаемого пластика до состояния гранул, частиц или волокон. Процесс получения гранулированного материала, как правило, сопровождается введением добавок: модификаторов, стабилизаторов, пигментов и красителей [8,9]. Затем эти частицы или гранулы могут быть использованы для производства новых продуктов из пластика. Например, они могут быть добавлены в производство композитных материалов или использоваться для создания нового биоразлагаемого пластикового изделия.

Вакуумная дистилляция – еще один метод физической утилизации биоразлагаемого пластика. Этот метод предполагает нагревание и испарение биоразлагаемого пластика под высоким вакуумом. В результате этого процесса, основные компоненты пластика (например, полимерные цепочки) испаряются, после чего конденсируются обратно в жидкую форму. Полученный продукт может быть использован для производства других типов пластиков или химических соединений.

Некоторые способы физической утилизации биоразлагаемого пластика также включают использование энергии, например, сжигание или газификацию. Эти процессы могут быть эффективными при получении тепла или электроэнергии из биоразлагаемого пластика. Однако стоит учитывать, что возможно возникновение определенного количества выбросов, вследствие чего необходима предварительная обработка пластика [10, 11].

Выбор метода физической утилизации биоразлагаемого пластика зависит от различных факторов, таких как доступность инфраструктуры для определенного метода, степень загрязнения пластика и требования к конечному продукту. Каждый из перечисленных методов имеет свои преимущества и ограничения, следовательно выбор способа делается с учетом специфических условий проведения процесса.

Химические методы утилизации биоразлагаемого пластика представляют собой одну из наиболее эффективных и экологически безопасных технологий обработки отходов. Они позволяют полностью разложить материал, возвращая его компоненты в природу или использовать для вторичного производства новых продуктов.

Одним из основных химических методов является гидролиз – процесс разложения полимера под воздействием воды. При этом макромолекулы биоразлагаемого пластика расщепляются на меньшие фрагменты, которые затем могут быть использованы как субстрат для получения химических соединений или энергии. Гидролиз может проводиться как при высоких температурах и давлениях, так и при комнатной температуре.

Другим способом химической утилизации является пиролиз – процесс нагревания биоразлагаемого пластика в отсутствие кислорода. В результате этой реакции образуются газообразные продукты (метан, углекислый газ), жидкости (масла) и твердые остатки (уголь). Газообразные продукты могут быть использованы в качестве топлива, жидкости – в производстве различных химических соединений, а твердые остатки – как удобрение или строительный материал [11,12].

Также существует метод гидрирования, который заключается в превращении биоразлагаемого пластика в спирты или кислоты. Для этого проводится реакция с использованием катализаторов и добавлением водорода. Полученные продукты могут быть использованы для производства полимеров, лакокрасочных материалов и многих других химических соединений.

Очистка и регенерация биоразлагаемого пластика также возможны с помощью химических методов. Они позволяют удалить загрязнения и превратить отработанный пластик в новый полимерный материал. Это достигается за счет проведения ряда физико-химических операций: экстракции, деструкции структуры полимера, очистки от загрязнений и последующей переработки полученного продукта.

Важно отметить, что использование химических методов утилизации биоразлагаемого пластика требует специального оборудования и профессиональных навыков. Кроме того, необходимо учитывать экологические аспекты таких методов – в частности, необходимость правильной обработки полученных отходов и контроля выбросов вредных веществ.

Необходимость создания инфраструктуры для сбора и переработки биоразлагаемого пластика является одной из главных проблем его утилизации. В настоящее время такие системы не всегда доступны, особенно в развивающихся странах [12]. Это ограничивает возможности использования биоразлагаемого пластика и может привести к его неправомерной утилизации. Также стоит отметить, что процесс разложения биоразлагаемого пластика требует определенных

условий, таких как правильная температура и влажность. В неконтролируемых условиях, например на свалке или в морской среде, разложение биоразлагаемого пластика может занять гораздо больше времени или даже не произойти вовсе.

**Выводы.** Биоразлагаемый пластик обладает значительным потенциалом в области решения проблемы загрязнения окружающей среды. В ходе исследования были изучены различные способы его утилизации. Было выяснено, что химическая и биологическая переработки являются наиболее перспективными методами с точки зрения энергетической эффективности и экологических показателей. Однако дальнейшие исследования и разработки необходимы для оптимизации исследованных методов и создания новых, более эффективных способов утилизации биоразлагаемого пластика. Это поможет сократить негативное воздействие пластиковых отходов на окружающую среду и способствовать устойчивому развитию.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.01.00 Общие вопросы биотехнологии

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Н. Г. Биоразлагаемые полимеры // Вестник Казанского технологического университета. 2013. Т. 16. N 22. С. 156–157.
2. Подденежный Е. Н. Прогресс в получении биоразлагаемых композиционных материалов на основе крахмала (обзор) // Вестник ГГТУ им. П. О. Сухого. 2015. N 2(61). С. 31–41.
3. Kwon S. S., Kong B. J., Park S. N. Physicochemical properties of pH-sensitive hydrogels based on hydroxyethyl cellulose-hyaluronic acid and for applications as transdermal delivery systems for skin lesions // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2015. Vol. 92. P. 146-154.
4. Razavi S. M. A., Cui S. W., Ding H. Structural and physicochemical characteristics of a novel water-soluble gum from *Lallemantia royleana* seed // International Journal of Biological Macromolecules. 2016. Vol. 83. P. 142– 151.
5. Лешина А. Пластики биологического происхождения // Химия и жизнь – XXI век. 2012. N 9. С. 2–5.
6. Пластиковая упаковка, которая полностью разлагается в процессе компостирования // Тара и упаковка. 2013. N 3. С. 24–26.
7. Asyakina L. K. [et al.] The study of rheological behavior and safety metrics of natural biopolymers // Foods and Raw Materials. 2016. Vol. 4(1). P. 70–78.
8. Обращение с отходами производства и потребления / Х. Н. Зайнуллин, Р. Ф. Абдрахманов, У. Г. Ибатуллин [и др.]. Уфа: Диалог, 2005. 292 с.
9. Ги Э. Способ переработки отходов пластмасс: патент СССР 588925. Заявл. N 2163074/23-05. 11.08.75. Оpubл. 15.01.78. Бюл. N 2
10. Фомин В. А., Гусев В. В. Биологически разрушаемые полимеры // Пластические массы. 2001. N2. С. 42–46.
11. Шубов А. Я., Голубин А. К., Девяткин В. В., Погадаев С. В. Концепция управления твердыми бытовыми отходами. Москва, 2000. С. 5.
12. Билибин А. Ю., Зорин И. М. Деструкция полимеров, ее роль в природе и современных медицинских технологиях // Успехи химии. 2006. N2. С. 151-165.

## SUMMARY

### BIODEGRADABLE PLASTIC AND ITS DISPOSAL METHODS

Musienko D.O., 3<sup>rd</sup> year student

Scientific supervisor: **Chernykh T.F.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St.Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

**E-mail:** darya.musienko@spcpcu.ru

Biodegradable plastic is one of the most promising solutions in the field of ecology and waste disposal. In recent years, the problem of environmental pollution by plastic waste has become more and more urgent. Traditional plastic materials have been decomposing for hundreds of years, causing serious damage to natural ecosystems and human health. However, biodegradable materials represent a new alternative that has the ability to break down natural microorganisms and bacteria in a short period of time.

**Key words:** *biodegradable plastic, recycling, biodegradable material.*

## REFERENCES

1. Vasilyeva N. G. Biodegradable polymers // Bulletin of the Kazan technological university. 2013. Vol. 16. N 22. P. 156-157.
2. Poddenezhny E. N. Progress in obtaining biodegradable composite materials based on starch (review) // Bulletin of the Sukhoi State Technical University. 2015. N 2. P. 31-41.
3. Kwon S. S., Kong B. J., Park S. N. Physicochemical properties of pH-sensitive hydrogels based on hydroxyethyl cellulose-hyaluronic acid and for applications as transdermal delivery systems for skin lesions // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2015. Vol. 92. P. 146-154.
4. Razavi S. M. A., Cui S. W., Ding H. Structural and physicochemical characteristics of a novel water-soluble gum from *Lallemantia royleana* seed // International Journal of Biological Macromolecules. 2016. Vol. 83. P. 142– 151.

5. Leshina A. Plastics of biological origin // Chemistry and life – XXI century. 2012. N. 9. P. 2-5.
6. Plastic packaging, which completely decomposes during composting // Packaging and packaging. 2013. N. 3. P. 24-26.
7. Asyakina L. K. [et al.] The study of rheological behavior and safety metrics of natural biopolymers // Foods and Raw Materials. 2016. Vol. 4(1). P. 70–78.
8. Waste management of production and consumption // H. N. Zainullin, R. F. Abdrakhmanov, U. G., Ibatullin [et al.]. Ufa: Dialog, 2005. 292 p.
9. Gi E. The method of recycling plasticline waste: patent SU 588925. Appl. 2163074/23-05. 11.08.75. Publ. 15.01.78. Byul. N 2.
10. Fomin V. A., Guzeev V. V. Biologically degradable polymers // Plastic masses. 2001. N 2. P. 42-46.
11. Shubov L. Ya., Golubin A. K., Devyatkin V. V., Pogadaev S. V. The concept of solid household waste management. Moscow. 2000. P. 5.
12. Bilibin A. Yu., Zorin I. M. Advances in chemistry Polymer destruction, its role in nature and modern medical technologies. // Advances in chemistry. 2006. N2. C. 151-165.

УДК 581.6

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РАСТЕНИЙ РОДА *VITEX* И ИХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР

**Мусинская М.А.**, маг. 2 года обучения, **Некрасова Е.В.**, ст. преподаватель кафедры биотехнологии

Руководитель: **Володина С.О.**, к.б.н., доцент кафедры биотехнологии (ORCID: 0000-0001-7033-4370)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** musinskaya.majya@spcru.ru

В ходе данной работы получены данные сравнительного количественного анализа различных видов растений рода *Vitex* L. на содержание эдистероидов, полифенолов и флавоноидов.

**Ключевые слова:** растения рода *Vitex*, клеточные культуры, фитостероиды, фенольные соединения.

Еще с древних времен люди нашли применение растений в медицинских целях. Известно, что в начале XX века примерно 80 % лекарственных средств составляли растения. Это объясняется тем, что лекарственные растения содержат ценные биологически активные вещества. Помимо этого также стоит отметить, что растительное сырье отличается меньшей токсичностью, оно реже вызывает аллергические реакции. Лекарственные препараты успешно применяются для коррекции хронических заболеваний в связи с тем, что их длительное применение отличается минимальным проявлением побочных реакций. Несомненно, ввиду богатства растительных клеток различными биологически активными веществами, необходимо тщательно изучить фитохимический состав и биологическую активность лекарственных растений.

В данной работе в качестве объектов исследования были использованы растения рода *Vitex* (Витекс) из семейства *Lamiaceae* (Яснотковых) или *Labiatae* (Губоцветных), который насчитывает 250 видов, распространенных по всему миру. Данные виды отличаются разными биологически активными веществами, например иридоиды, полифенолы, эфирные масла, циклические дитерпены, флавоноиды, органические кислоты, а также другие продукты вторичного обмена. Растения рода *Vitex* обладают антиоксидантным, противовоспалительным, анестетическим, вазопротекторным свойствами.

**Целью** настоящего исследования является сравнительное изучение фитохимического состава в образцах биомассы растений и каллусных культур растений рода *Vitex*: *V. agnus-castus*, *V. negundo*, *V. tripinnata*, *V. quinata*.

*Vitex agnus-castus* (витекс священный), также известный как целомудренное дерево, представляет собой маленькое лиственное дерево или большой кустарник, который произрастает на берегах рек и побережий в Средиземноморье, Южной Европе и Центральной Азии. *Vitex agnus-castus* достигает высоты 3-6 м, его листья в диаметре достигают до 10 см, имеют пальчато-сложную форму с 5-7 пальчатыми листочками. Соцветия образуются в конце весны и в начале лета и цветут до начала осени. *Vitex agnus-castus* образует плоды, содержащие четыре семени, которые также могут использоваться в качестве приправы наподобие черного перца.

*Vitex negundo* распространен по всему миру, но в основном встречается в Пакистане, Индии и Шри-Ланке. Растение имеет вид крупного и прямостоячего кустарника, достигающего высоты до 2-5 м. Листья имеют пальчатую форму с пятью листочками. Цветки голубовато-фиолетовые, многочисленные. Плоды при созревании черные, округлые, диаметром около 4 мм.

*Vitex tripinnata* – это кустарники или деревья высотой 4-8 м. Ветви серо-коричневые, листья трехлисточчатые зеленоватого и желтого цветов. В сухом виде плоды имеют черный цвет, шаровидные, примерно 1 см в диаметре. *Vitex tripinnata* произрастает на территориях Камбоджа, остров Хайнань, Лаос, Таиланд и Вьетнам.

*Vitex quinata* представляет собой вечнозеленое дерево высотой до 20 м. Листья имеют от трех до пяти листочков. Соцветие многочисленное, беловато-серое. Плоды шаровидные, 5-10 мм в диаметре. Произрастает в умеренных и тропических зонах стран Азии.

Фитостероиды – полигидроксилированные стеринны, структурно идентичные или близкие гормонам линьки членистоногих, для которых показан широкий спектр физиологической активности, малая токсичность и отсутствие гормонального действия у млекопитающих.

Полифенолы представляют собой значительную часть продуктов вторичного метаболизма растений. В их структуре присутствует бензольное ядро с несколькими гидроксильными группами. Полифенолы участвуют во многих процессах растительных клеток, например в процессах дыхания, окислительно-восстановительных и защитных реакциях. Многие природные антиоксиданты являются растительными полифенолами. Они также обладают противовоспалительным, антимикробным и спазмолитическим действиями.

Флавоноиды являются биологически активными веществами природного происхождения, которые содержатся в растениях. Они имеют полифенольную структуру. Известно, что флавоноиды проявляют такие свойства как противовоспалительные, антибактериальные, антиапоптотические. Помимо этого флавоноиды являются природными антиоксидантами за счет того, что они содержат несколько гидроксильных групп. Гидроксильные группы в бензольном кольце образуют стабильные семихиноновые радикалы после потери атома Н, обрывая цепную реакцию свободных радикалов. Следовательно количество гидроксильных групп в экстракте флавоноидов и их положение напрямую влияют на их антиоксидантную активность.

Использование культур клеток *in vitro* в качестве продуцента биологически активных веществ позволяет получать целевой продукт аналогично процессу ферментации микроорганизмов. Данный способ имеет несколько преимуществ по сравнению с использованием интактных растений: возможность стандартизации и оптимизации условий культивирования суспензионной культуры, автоматизация процессов, не носит сезонный характер (не зависит от сезона, влажности, климата и погоды), получение биомассы клеток с более высоким содержанием целевого продукта [1, 2].

В настоящее время одним из перспективных направлений являются фитопрепараты, содержащие большое количество ценных биологически активных веществ, обладающих рядом полезных свойств.

**Материалы и методы.** В качестве объектов исследования использовали образцы растений *Vitex agnus-castus*, *Vitex negundo*, *Vitex tripinnata*, *Vitex quinata*, предварительно высушенные при температуре 50 °С и измельченные до однородного состояния.

В качестве экстрагента использовали этиловый спирт с концентрацией 70 %. 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 фильтрат разводили для приготовления рабочего раствора. Разведение экстракта позволяет в дальнейшем получить на спектрофотометре значение оптической плотности, которое укладывается в диапазон допустимых значений.

Для идентификации экистероидов и определения количественного содержания 20Е в клеточной биомассе и образцах растений рода *Vitex* использовался метод обращенно-фазной жидкостной хроматографии [3].

Содержание полифенолов в экстрактах растений проводили спектрофотометрическим методом. Общая сумма 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 [4, 5]. Данная методика является высокоспецифичной и включена в ГФ РФ XIV изд.

Содержание флавоноидов определяли спектрофотометрическим методом, 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 [6].

**Результаты и обсуждение.** Проведен фитохимический анализ образцов некоторых видов интактных растений и клеточной биомассы растений рода *Vitex*. Повышенное содержание 20Е было обнаружено в листьях *V. tripinnata* (8562 мкг/г сухой биомассы), в листьях *V. quinata* (1552 мкг/г). Впервые доказано наличие и количественно определено содержание 20Е в листьях *V. agnus-castus* (237 мкг/г), *V. negundo* (5,82 мкг/г). Образцы клеточной биомассы всех изученных видов рода *Vitex* характеризуются низким содержанием экистероидов (таблица).

**Таблица – Содержание экистероидов (20Е) в листьях и биомассе каллусов деревьев рода *Vitex***

Род, вид	Биомасса	20Е, мг/г
<i>V. agnus-castus</i>	листья	237
	каллус	0,58
<i>V. negundo</i>	листья	5,82
	каллус	0,26
<i>V. quinata</i>	листья	1552
	каллус	0,71
<i>V. tripinnata</i>	листья	8562
	каллус	0,38

Определено содержание полифенолов в образцах листьев растений *Vitex agnus-castus*, *Vitex negundo*, *Vitex tripinnata*, *Vitex quinata*. Суммарное количество полифенольных соединений определяли в экстрактах, полученных путем экстрагирования этиловым спиртом 70 %. Результаты представлены на рис. 1.

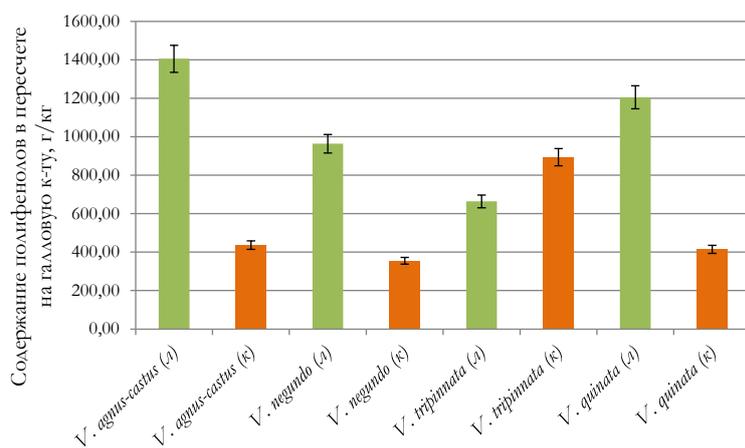


Рисунок 1. Сравнительное содержание полифенолов в спиртовых экстрактах листьев и каллусов растений рода *Vitex*

Исходя из полученных данных, можно заключить, что спиртовой экстракт каллусов *V. tripinnata* содержит наибольшее количество полифенолов. Также стоит отметить, что экстракты интактных растений содержат большее количество полифенолов по сравнению с экстрактами каллусов этих растений.

Проведено исследование по определению суммарного содержания флавоноидов в образцах листьев растений *Vitex agnus-castus*, *Vitex negundo*, *Vitex tripinnata*, *Vitex quinata*. Полученные результаты представлены на рис. 2.

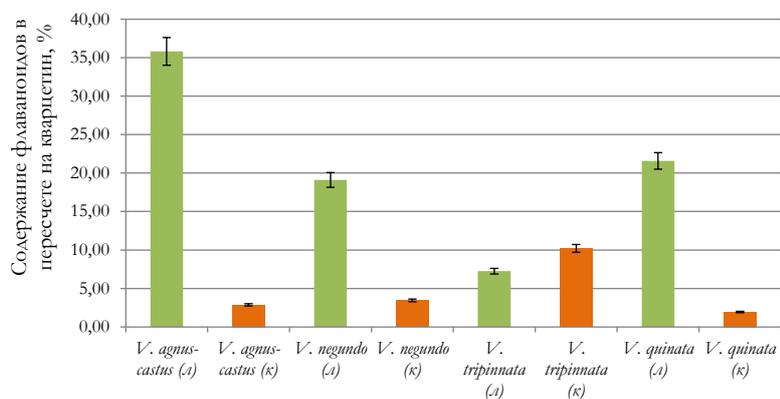


Рисунок 2. Сравнительное содержание флавоноидов в спиртовых экстрактах листьев и каллусов растений рода *Vitex*

По результатам полученных данных, наибольшее количество флавоноидов содержится в экстракте каллусов *V. tripinnata*. В случае остальных образцов было отмечено, что экстракты листьев содержат большее количество флавоноидов, чем экстракты каллусов.

Проведен анализ клеточной биомассы и водно-спиртовых экстрактов листьев растений рода *Vitex*, а также влияния их на содержание экидистероидов (табл.).

**Заключение.** В ходе работы было проведено сравнительное изучение содержания экидистероидов, полифенолов и флавоноидов в экстрактах каллусов и листьев растений *V. agnus-castus*, *V. negundo*, *V. tripinnata*, *V. quinata*:

1. Сравнительный анализ содержания фитозкидистероидов в образцах показал наличие 20E в листьях *V. tripinnata*, *V. quinata*, *V. agnus-castus*, *V. negundo*. Образцы клеточной биомассы всех изученных видов рода *Vitex* характеризуются низким содержанием экидистероидов. Однако сам факт обнаружения 20E в каллусных культурах рода *Vitex* имеет большое научное значение и позволяет наметить экспериментальные пути по повышению уровня биосинтеза экидистероидов в биотехнологических системах *in vitro*.

2. Отмечено, что наибольшее содержание полифенолов содержится в экстрактах листьев *V. agnus-castus* и *V. quinata*, в то время как *V. tripinnata* отличается наименьшим содержанием полифенольных соединений.

3. Наибольшее количество флавоноидов содержится в экстракте листьев *V. agnus-castus*. Наименьшее количество флавоноидов содержится в листьях *V. tripinnata*.

4. Сравнительный анализ содержания полифенольных соединений и флавоноидов показал, что в основном экстракты листьев растений рода *Vitex* содержат большее количество соединений, чем экстракты каллусов растений рода *Vitex*.

5. Сравнительный анализ содержания полифенольных соединений и флавоноидов показал, что спиртовой экстракт каллуса *V. tripinnata* содержит большее количество полифенольных соединений и флавоноидов, чем спиртовой экстракт листьев *V. tripinnata*.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология  
62.09.37 Растительное сырье

### ЛИТЕРАТУРА

1. Володин В. В., Володина С. О., Ву Т. Л. Перспективы использования экидстероидсодержащих растений в функциональном питании и восстановительной медицине // РОСБИОТЕХ-2019: сборник материалов участников XIII международного биотехнологического форума-выставки «РОСБИОТЕХ-2019» 24-26 апреля 2019 г., г. Москва. Москва: Московский государственный университет пищевых производств, 2019. С. 180–181.
2. Получение каллусной культуры *Vitex Agnus-castus* – продуцента фитоэкидстероидов / Е. В. Некрасова, С. О. Володина, О. В. Топкова, В. В. Володин // Инновации в здоровье нации: сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием 7-8 ноября 2019 г., г. Санкт-Петербург. Санкт-Петербург: Издательство СПбХФУ, 2019. С. 300-352.
3. Small-scale analysis of phytoecdysteroids in seeds by HPLCDAD-MS for the identification and quantification of specific analogues, dereplication and chemotaxonomy / L. Dinan, Ch. Balducci, L. Guibout, R. Lafont // *Phytochemical Analysis*. 2020. Vol. 31(5). P. 643-661. DOI: 10.1002/pca.2930
4. Денисенко Т. А., Вишниккин А. Б., Цыганок Л. П. Спектрофотометрическое определение суммы фенольных соединений в растительных объектах с использованием хлорида алюминия, 18-молибдодифосфата и реактива Фолина-Чокальтеу // *Аналитика и контроль*. 2015. N 4. С. 373-380.
5. ГОСТ Р 55312-2012. Прополис. Метод определения флавоноидных соединений: нац. стандарт Российской Федерации: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 ноября 2012 г. N 1580-ст: введен впервые: дата введения 2014-01-01. Москва: Стандартинформ. 2020. 7 с.
6. ГОСТ Р 55488-2013. Прополис. Метод определения полифенолов: нац. стандарт Российской Федерации: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 28 июня 2013 г. N 368-ст: введен впервые; дата введения. 2015-01-01. Москва: Стандартинформ. 2014. 10 с.

### SUMMARY

#### COMPARATIVE ANALYSIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF PLANTS OF THE GENUS *VITEX* AND THEIR CELL CULTURES

**Musinskaya M.A.**, mag. 2 years of study, **Nekrasova E.V.**, Senior Lecturer at the Department of Biotechnology  
Head: **Volodina S.O.**, PhD, Associate Professor of the Department of Biotechnology (ORCID: 0000-0001-7033-4370)  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation  
**E-mail:** musinskaya.majya@spcpcu.ru

In the course of this work, data were obtained from a comparative quantitative analysis of various plant species of the genus *Vitex* L. the content of ecdysteroids, polyphenols and flavonoids.

**Key words:** *plants of the genus Vitex, cell cultures, phytoecdysteroids, phenolic compounds.*

### REFERENCES

1. Volodin V. V., Volodina S. O., Vu T. L. Perspektivy ispol'zovaniya jekdisteroidsoderzhashhikh rastenij v funkcional'nom pitanii i vosstanovitel'noj medicine // ROSBIOTEH-2019 : sbornik materialov uchastnikov XIII mezhdunarodnogo biotehnologicheskogo foruma-vystavki «ROSBIOTEH-2019» April 24-26, 2019, Moscow. Moscow: Moskovskij gosudarstvennyj universitet pishhevyh proizvodstv, 2019. P. 180–181. (In Russ)
2. Poluchenie kallusnoj kul'tury *Vitex Agnus-castus* – producenta fitojekdisteroidov / E. V. Nekrasova, S. O. Volodina, O. V. Topkova, V. V. Volodin // Innovacii v zdorov'e nacii: sbornik materialov VII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem November 7-8, 2019, Saint-Petersburg. Saint-Petersburg : SPHFU. 2019. P. 458. (In Russ)
3. Small-scale analysis of phytoecdysteroids in seeds by HPLCDAD-MS for the identification and quantification of specific analogues, dereplication and chemotaxonomy / L. Dinan, Ch. Balducci, L. Guibout, R. Lafont // *Phytochemical Analysis*. 2020. Vol. 31(5). P. 643-661. DOI: 10.1002/pca.2930 (In Russ)
4. Denisenko T. A. Vishnikin A. B., Cyganok L. P. Spektrofotometricheskoe opredelenie summy fenol'nyh soedinenij v rastitel'nyh ob'ektah s ispol'zovaniem hlorida aljuminija, 18-molibdodifosfata i reaktiva Folina-Chokal'teu // *Analitika i kontrol'*. 2015. N 4. P. 373-380. (In Russ)
5. GOST R 55312-2012. Propolis. Metod opredelenija flavonoidnyh soedinenij: nac. standart Rossijskoj federacii: utverzhden i vveden v dejstvie Prikazom Federal'nogo agentstva po texniceskomu regulirovaniyu i metrologii ot 29 noyabrya 2012 g. N 1580-st: vveden v pervy'e: data vvedeniya 2014-01-01. Moscow: Standartinform. 2020. 7 p. (In Russ)
6. GOST R 55488-2013. Propolis. Metod opredelenija polifenolov. nac. standart Rossijskoj federacii: utverzhden i vveden v dejstvie Prikazom Federal'nogo agentstva po texniceskomu regulirovaniyu i metrologii ot 28 iyunya 2013 g. N 368-st: vveden v pervy'e; data vvedeniya. 2015-01-01. Moscow: Standartinform. 2014. 10 p. (In Russ)

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ КЛЕТОЧНЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АНТИТЕЛ

Овчаренко Д.И.<sup>1,2</sup>, маг. 2 года обучения

Руководители: **Кожемякина Н.В.**<sup>1,2</sup>, к.б.н., доцент, руководитель отдела биологических исследований,  
**Данилов А.А.**<sup>2</sup>, к.б.н., руководитель группы квалификации и валидации отдела биологических исследований,  
**Харатьян Н.Г.**<sup>2</sup>, руководитель группы исследования фармакодинамики отдела биологических исследований

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>АО БИОКАД, отдел биологических исследований  
198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34 лит. А, Российская Федерация

**E-mail:** ovcharenko.darya@spcru.ru

Сигнальный путь TL1A-DR3 – медиатор нескольких аутоиммунных заболеваний, включая хронические воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона и язвенный колит. Новые исследования позволяют предположить, что высокая экспрессия TL1A участвует в патогенезе ревматоидного артрита, псориаза, первичного билиарного цирроза печени, системной красной волчанки и анкилозирующего спондилита. Настоящая работа посвящена получению стабильной клеточной линии, сверхэкспрессирующей мембранно-ассоциированную форму TL1A. В результате исследования проведена оценка связывания белка на поверхности финального клеточного клона с антителом против TL1A.

**Ключевые слова:** клеточная линия, сверхэкспрессор, трансфекция, культивирование, СНО.

Согласно литературным данным, медиатором патогенеза аутоиммунных заболеваний, таких как язвенный колит, болезнь Крона, ревматоидный артрит, псориаз, анкилозирующий спондилит, а также аллергическое воспаление лёгких, может быть сигнальный путь TL1A/DR3 [1, 2, 9].

TL1A (Tumor necrosis factor-like cytokine 1A) – провоспалительный цитокин суперсемейства фактора некроза опухоли (TNFSF), который экспрессируется геном Tnfsf15 и является трансмембранным белком второго типа, может существовать как в мембранно-ассоциированной, так и в растворимой формах. Две формы белка являются функциональными, но могут оказывать разнообразные иммунологические эффекты [1, 3, 5]. Внеклеточная часть мембранно-ассоциированного белка человека tmTL1A может отщепляться металлопротеазой ADAM17 (a disintegrin and metalloproteinase domain 17), также известной как TACE (Tumor necrosis factor (TNF)-converting enzyme), превращаясь в растворимую форму TL1A (soluble TL1A, sTL1A), стабильную как гомотример [1, 2, 3, 4]. В норме TL1A синтезируется в эндотелиальных клетках, может действовать как аутокринный фактор и вызывать ингибирование пролиферации и апоптоз [10]. Показано, что концентрация белка sTL1A была аномально высокой в сыворотке крови людей с аутоиммунными заболеваниями и коррелировала с активностью этих заболеваний, что позволяет предположить, что TL1A участвует в патогенезе [1, 2]. Выявлено, что сверхэкспрессия TL1A усугубляет воспаление кишечника у мышей с колитом [9]. TL1A является функциональным лигандом рецептора DR3 (death receptor 3) и регулирует пролиферацию лимфоцитов, выработку цитокинов [1, 2, 9]. DR3 конститутивно экспрессируется на T-, B- и NK-клетках [3]. В покоящихся клетках DR3 экспрессируется в растворимой форме, который защищает клетки от апоптоза. Активированные клетки экспрессируют трансмембранный DR3, который активирует рецепторы, что приводит к апоптозу или активации факторов транскрипции, таких как NF- $\kappa$ B [2, 5]. DR3 имеет экстраклеточный, трансмембранный домены и цитоплазматический домен, содержащий домен смерти (DD, death domain). Показано, что sTL1A связывается с DR3 для активации сигнальных каскадов, модулирующих иммунный ответ и воспаление [2, 3]. На первом этапе домен смерти взаимодействует с адаптерным белком (TRADD) в цитоплазме, затем происходит связывание комплекса с другими белками, такими как TRAF2 и RIP1. Данный рецептор-ассоциированный комплекс, называемый комплекс I, может активировать сигнальные пути MAPKs, такие как ERK, JNK, p38, NF $\kappa$ B, PI3K. Такие сигнальные пути влияют на метаболизм, активацию, пролиферацию, дифференцировку T-хелперов, регуляторных T-клеток, B-клеток, а также на выработку цитокинов, подвижность клеток, апоптоз [1, 2, 5]. Соединение TL1A-DR3 активирует врождённый и адаптивный иммунный ответы [2].

В последние годы TL1A, как важный медиатор воспаления, привлек большое внимание, поскольку лечение антителами против TL1A может быть многообещающим терапевтическим подходом при воспалительных заболеваниях [2]. Многие полногеномные исследования ассоциаций выявили полиморфизмы в локусе Tnfsf15, обуславливающие генетическую предрасположенность к болезни Крона и язвенному колиту [3, 5]. Известно, что TL1A конститутивно экспрессируется моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, синовиальными фибробластами, хондробластами, эндотелиальными клетками и регулирует выработку воспалительных цитокинов и хемокинов в различных иммунных клетках (T-клетки, натуральные киллеры, врождённые лимфоидные клетки) [1, 3, 5]. Предполагается, что хроническое воспаление кишечника развивается в том числе за счет сверхэкспрессии TL1A антигенпрезентирующими клетками в ответ на стимуляцию кишечной микрофлорой [4, 9].

Актуальность данной работы определяется тем, что на мышах с моделью воспалительного заболевания кишечника были показаны нейтрализация связывания TL1A-DR3 моноклональным антителом против TL1A, которая привела к снижению экспрессии факторов роста до предвоспалительного состояния и, как следствие, улучшение барьера слизистых оболочек кишечника [3, 4, 5, 9]. Однако испытания на животных часто не позволяют точно предсказать токсические

эффекты у человека [6]. Это означает, что результаты, полученные в ходе испытаний на животных, могут неточно отражать безопасность и эффективность лекарств для применения на людях [6]. Согласно «Принципам гуманной методики эксперимента» и методу 3Rs (replacement – замена, reduction – сокращение, refinement – усовершенствование), необходимо принять все возможные меры по замене или сокращению использования экспериментальных животных с подбором благоприятных условий их существования [7]. В настоящее время 3Rs-концепция является общепринятым мировым стандартом в науке и промышленности, позволяющим значительно сократить использование лабораторных животных и разрабатывать альтернативные методы оценки качества лекарственного препарата [8]. Существует несколько различных интерпретаций метода замены, последний из которых предполагает предпочтительное использование методов *in vitro*.

**Целью** данной работы является получение клеточной линии со стабильной сверхэкспрессией мембранно-ассоциированной формы TL1A человека для оценки функциональной активности антитела против TL1A, а также для исследования возможных Fc-опосредованных функций.

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

1. Выполнить трансфекцию клеточной культуры СНО-K1-S плазмидным вектором, несущим ген интереса и ген устойчивости к селективному антибиотику, методом электропорации. Определить эффективность электропорации.

2. Провести селекцию электропорированных клеток с целью получения стабильных клеточных пулов. Проанализировать пулы по уровню экспрессии целевого белка. Выбрать клеточный пул, заложить небольшой исследовательский банк клеточных пулов.

3. Выполнить моноклонирование выбранного пула при помощи клеточного сортера и провести экспансию клонов. Проанализировать экспрессию мембранно-ассоциированной формы TL1A на поверхности клонов, выбрать финальный клон.

4. Оценить связывание мембранно-ассоциированной формы TL1A на поверхности финального клона с антителом против TL1A. Заложить исследовательские банки клонов.

**Материалы и методы.** Для создания сверхэкспрессирующей клеточной линии были выбраны клетки СНО-K1-S – эпителиоподобные клетки яичника китайского хомяка, которые являются субклоном линии СНО и используются для исследований в области промышленной биотехнологии и токсикологии. Генетические конструкции были получены сотрудниками компании с помощью рестриктазно-лигазного клонирования. В данной работе были использованы две генетические конструкции: последовательность нуклеотидов, кодирующая мембранно-ассоциированную форму белка TL1A и последовательность, кодирующая зелёный флуоресцентный белок. Обе плазмиды содержали ген устойчивости к селективному антибиотику.

Проводили флуоресцентный тест для определения минимальной концентрации антибиотика, при которой наблюдается максимальное ингибирование роста родительской клеточной линии. Определение концентрации селективного антибиотика необходимо для проведения работ на этапе селекции с целью получения стабильного пула трансфицированных клеток.

Электропорацию клеток СНО-K1-S проводили с помощью системы для трансфекции Neon, руководствуясь рекомендациями, приведенными на сайте производителя системы трансфекции Neon Transfection System, и эмпирическим данными, накопленными в компании. В качестве контроля процедуры электропорации использовали контроль К- (вместо плазмидной ДНК вносили эквивалентный объем буфера для электропорации). В качестве контроля эффективности электропорации использовали линейную плазмидную ДНК с GFP. Целевую плазмидную ДНК добавляли в двух концентрациях (TL1A\_1, TL1A\_2). Через сутки проводили визуальную оценку эффективности и микроскопический контроль электропорированных клеток, субкультивирование с 6-луночного планшета на флакон с площадью поверхности 25 см<sup>2</sup>, используя среду роста и антибиотик. Селекцию проводили 13 дней.

Анализировали пулы на экспрессию целевого белка с помощью меченых антител и изотипа. Использовали антитело против TL1A кролика, меченое AF405 и антитело кролика против IgG человека, меченое AF405, в качестве изотипического контроля. Для негативного контроля использовали родительскую клеточную линию СНО-K1-S. Клетки отмывали от несвязавшихся антител, ресуспендировали в буфере для окрашивания и измеряли интенсивность флуоресценции на проточном цитофлуориметре Guava easyCyte™ 12HT. Получали данные с прибора, приводили их к нормализованным значениям в MS Excel. Для этого определяли отношение медианы интенсивности флуоресценции клеток, окрашенных антителом против TL1A, к среднему значению медианы интенсивности флуоресценции клеток, окрашенных изотипическим контролем, рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение отношения.

Из выбранного пула клеток, меченого антителом против TL1A с AF405, получали единичные клетки в лунках 96-луночных планшетов при помощи клеточного сортера Sony SH800S. Использовали неокрашенные суспензии родительской клеточной линии и неокрашенный пул в качестве контроля фоновой флуоресценции, окрашенную суспензию родительской клеточной линии в качестве отрицательного контроля. Через 7 дней проводили подкормку, через 14 дней – субкультивирование на 24-луночные планшеты и первый скрининг клеточных клонов. Выбирали финальный клон по уровню экспрессии белка TL1A и по характеристикам микроскопического контроля (морфология, конглоэнтность, концентрация и плотность клеток). Оценку взаимодействия антитела против TL1A с мембранно-ассоциированной формой TL1A на поверхности клонов проводили методом проточной цитофлуориметрии. Использовали антитела, специфичные к Fcγ фрагменту IgG человека, меченные фикоэритрином (PE). В качестве отрицательного контроля использовали клеточную линию СНО-K1-S, нетрансфицированную вектором с генетической конструкцией, кодирующей мембранно-ассоциированную форму TL1A. Суспензии клеток инкубировали с серийными разведениями антитела против TL1A в течение 30 минут на льду в темноте, отмывали от несвязавшихся антител против TL1A, клеточные осадки

инкубировали с вторичными окрашивающими антителами к Fcγ-фрагменту IgG человека в течение 30 минут на льду в темноте. Клетки отмывали от несвязавшихся вторичных антител, ресуспендировали в буфере для окрашивания и измеряли интенсивность флуоресценции на проточном цитофлуориметре Guava easyCyte™ 12HT. Оценивали зависимость медианы интенсивности флуоресценции (MFI) от концентрации антитела.

**Результаты и обсуждение.** Эффективность электропорации оценивали визуально при помощи флуоресцентного микроскопа Zeiss (рис. 1).

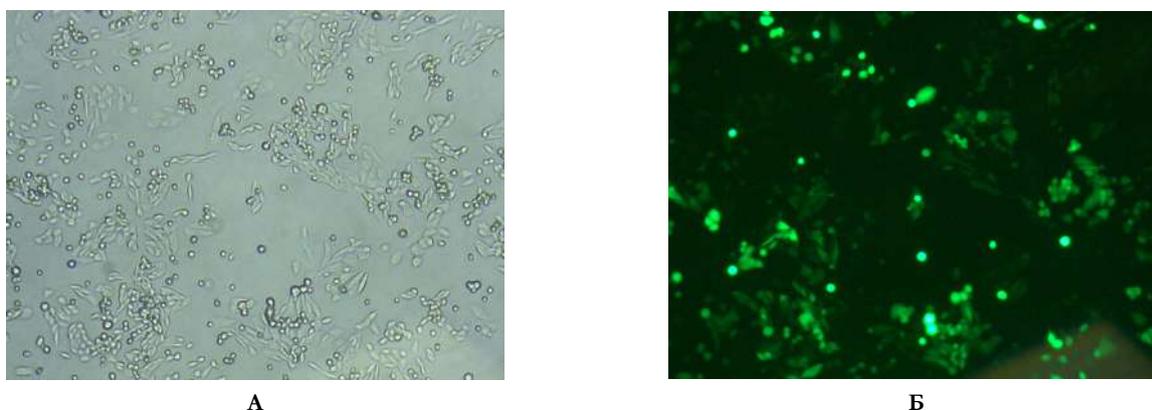


Рисунок 1. Оценка эффективности электропорации клеток CHO-K1-S путём сравнения клеток в светлом поле проходящего света (А) и в свете флуоресценции (Б) при 100X увеличении

Оценили эффективность электропорации как равную приблизительно 50 %. При выполнении микроскопического контроля наблюдали высокую выживаемость трансфицированных клеток – от 89 %, показатели приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Микроскопический контроль. Счёт в 25 больших квадратах камеры Горяева, разведение клеточной суспензии 0,4 % трипановым синим в соотношении 1:1

ID лунки	Условное обозначение трансфицированных клеток	Конфлюентность, %	Количество неокрашенных клеток в 25 больших квадратах	Количество окрашенных клеток в 25 больших квадратах	Концентрация, кл/мл	Плотность, кл/см <sup>2</sup>	Жизнеспособность, %	Объём ресуспендирования, мл
A1	TL1A_1	60	13	0	26 x 10 <sup>4</sup>	14 x 10 <sup>4</sup>	100	5
A3	TL1A_2	60	17	2	34 x 10 <sup>4</sup>	18 x 10 <sup>4</sup>	89	5
B1	K-	90	18	0	36 x 10 <sup>4</sup>	19 x 10 <sup>4</sup>	100	5

По завершении селекции трансфицированных клеток, анализировали пулы по уровню экспрессии целевого белка с помощью проточного цитофлуориметра и антител с меткой. В результате наибольший сигнал был продемонстрирован на поверхности клеток пула 4 (рис. 2).

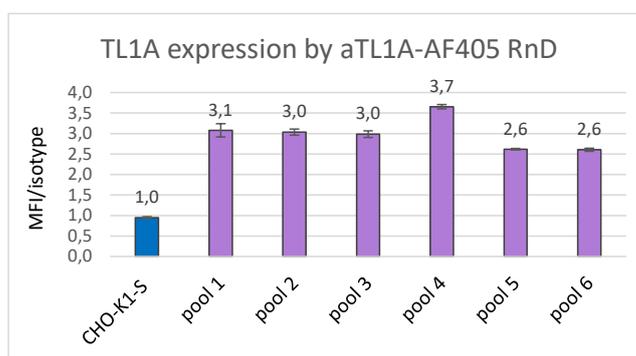


Рисунок 2. Уровень экспрессии белка TL1A при использовании антитела против TL1A человека, меченого AF405

Показано, что клеточная линия CHO-K1-S не экспрессирует мембранно-ассоциированную форму белка TL1A. Отношение медианы интенсивности флуоресценции клеток пула №4 к изотипическому контролю составляет 3,7. Выбрали пул №4 для моноклонирования, все пулы заложили в исследовательский клеточный банк.

По результатам клеточного сортирования были отобраны моноклоны с разной экспрессией белка TL1A – средней, средне-высокой и высокой. Из 243 лунок с моноклонами выбрали 47 лунок для анализа, результаты представлены в таблице 2.

**Таблица 2 – Анализ экспрессии мембранно-ассоциированной формы TL1A на поверхности моноклонов**

Наименование образца	TL1A-положительные клетки, %	Нормализованные значения медианы интенсивности флуоресценции
32	89,06	14,2
33	28,32	3,1
34	56,53	5,0
35	14,30	2,1
36	78,46	8,2
37	83,17	14,0
38	19,46	2,5
39	61,92	6,4
40	21,84	2,6
41	31,70	3,1
42	45,57	4,1
43	72,72	6,3
44	72,08	7,2
45	93,16	19,6
46	79,09	11,2
47	74,20	8,6
48	88,53	10,5
49	94,20	39,3
50	90,39	29,4
52	91,93	17,6
53	88,97	15,9
54	93,04	26,2
55	93,79	30,9
56	83,57	26,0
57	91,44	34,9
58	95,09	73,0
59	89,13	26,6
60	95,22	41,6
61	96,07	83,8
62	98,31	66,9
63	85,84	10,0
64	78,98	11,1
65	94,02	32,5
66	31,53	2,4
67	94,93	43,6
68	79,67	11,8
69	95,36	39,5
70	91,85	15,4
71	94,12	20,0
72	84,72	11,1

По результатам анализа были выбраны 8 клонов с номерами 32, 48, 49, 60, 61, 62, 67, 69. Проводили субкультивирование клонов на флаконы с площадью поверхности 75 см<sup>2</sup>, закладывали исследовательский банк клонов. По завершении анализа экспрессии мембранно-ассоциированной формы TL1A на поверхности 8 моноклонов были выбраны моноклоны с номерами 32, 67 и 69. Кроме уровня экспрессии белка, учитывали скорость роста, удобство при субкультивировании, конфлюентность и плотность клеток. В результате среди трёх моноклонов был выбран клон 69.

Оценивали зависимость MFI от концентрации антитела против TL1A. Полученные результаты связывания представлены на рисунке 3.

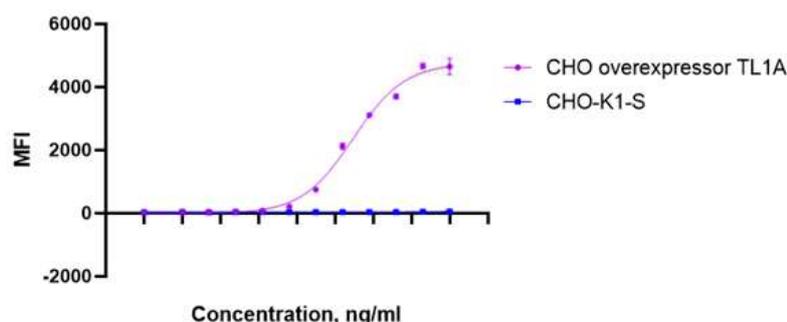


Рисунок 3. Анализ связывания антитела против TL1A с сверхэкспрессирующей клеточной линией и родительской клеточной линией

Антитело против TL1A взаимодействует с мембранно-ассоциированной формой TL1A на поверхности клона 69 модифицированной линии CHO. Выраженность наблюдаемого эффекта находится в прямой зависимости от концентрации антитела против TL1A. Не обнаружено связывания антитела против TL1A с родительской клеточной линией CHO-K1-S.

**Заключение.** Таким образом, была получена сверхэкспрессирующая клеточная линия CHO, трансфицированная вектором с генетической конструкцией, кодирующей мембранно-ассоциированную форму TL1A. Для оценки стабильности разработанной клеточной линии на разных пассажах необходимо провести характеризацию. Следующим этапом исследования является проведение тестов *in vitro* для исследования Fc-опосредованных механизмов действия антитела против TL1A.

#### 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. Valatas V., Kolios G., Bamias G. TL1A (TNFSF15) and DR3 (TNFRSF25): a co-stimulatory system of cytokines with diverse functions in gut mucosal immunity // *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. Art. ID. 583. doi:10.3389/fimmu.2019.00583.
2. Xu W. D, Li R, Huang A. F. Role of TL1A in inflammatory autoimmune diseases: a comprehensive review // *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. Art. ID. 891328. doi: 10.3389/fimmu.2022.891328
3. Clarke A. W. [et al.] An anti-TL1A antibody for the treatment of asthma and inflammatory bowel disease // *MAbs*. 2018. Vol. 10(4). P. 664-677. doi: 10.1080/19420862.2018.1440164
4. Kokkotis G., Bamias G. TL1A as a therapeutic target in inflammatory bowel disease // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2022. Vol. 18(6). P. 551-555. doi: 10.1080/1744666X.2022.2074401.
5. Aiba Y., Nakamura M. The role of TL1A and DR3 in autoimmune and inflammatory diseases // *Mediators Inflamm*. 2013. Vol. 2013. Art. ID. 258164. doi: 10.1155/2013/258164.
6. Wadman M. FDA no longer has to require animal testing for new drugs // *Science*. 2023. Vol. 379. Iss. 6628. P. 127-128. doi: 10.1126/science.adg6276.
7. Russell and Burch's Principles of Humane Experimental Techniques // Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Available at: <https://caat.jhsph.edu/principles/the-principles-of-humane-experimental-technique> (Accessed:13.11.2022).
8. Боровик М. А., Михель Д. В. Движения по защите животных: история, политика, практика // *Журнал исследования социальной политики*. 2010. N 8(2). С. 227–252.
9. Zhao C., Wang D., Wu M., Luo Y., Yang M., Guo J., Zhang H., Zhang X. Tumor necrosis factor ligand-related molecule 1A affects the intestinal mucosal barrier function by promoting Th9/interleukin-9 expression // *J Int Med Res*. 2020. Vol. 48(6). Art. ID. 300060520926011 doi: 10.1177/0300060520926011
10. TNFSF15. TNF superfamily member 15 [Homo sapiens (human)] // National Library of Medicine. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9966> (Accessed 21.12.2023).

## SUMMARY

### MODERN APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF CELLULAR MODELS FOR THE ASSESSMENT OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF ANTIBODIES

Ovcharenko D.I.<sup>1, 2</sup>, mag. 2 years of study

Academic advisors: **Kozhemyakina N.V.**<sup>1,2</sup>, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, head of biological research department,

**Danilov A.A.**<sup>2</sup>, Candidate of Biological Sciences, Head of the Qualification and Validation Group of the Department of Biological Research,

**Kharatyan N.G.**<sup>2</sup>, Head of Pharmacodynamics Research Group, Biological Research Department

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>BIOCAD JSC, Department of Biological Research

198515, St. Petersburg, Strelna, Svyazi St., 34, Lit. A, Russian Federation

**E-mail:** ovcharenko.darya@spcpu.ru

The TL1A-DR3 signaling pathway is a mediator of several autoimmune diseases, including chronic inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease and ulcerative colitis. New studies suggest that high expression of TL1A is involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, psoriasis, primary biliary cirrhosis, systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis. The present work focuses on obtaining a stable cell line overexpressing a membrane-associated form of TL1A. The binding of the protein on the surface of the final cell clone to an antibody against TL1A was evaluated.

**Key words:** *cell line, overexpressor, transfection, cultivation, CHO.*

## REFERENCES

1. Valatas V., Kolios G., Bamias G. TL1A (TNFSF15) and DR3 (TNFRSF25): a co-stimulatory system of cytokines with diverse functions in gut mucosal immunity // *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. Art. ID. 583. doi:10.3389/fimmu.2019.00583.
2. Xu W. D., Li R., Huang A. F. Role of TL1A in inflammatory autoimmune diseases: a comprehensive review // *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. Art. ID. 891328. doi: 10.3389/fimmu.2022.891328
3. Clarke A. W. [et al.] An anti-TL1A antibody for the treatment of asthma and inflammatory bowel disease // *MAbs*. 2018. Vol. 10(4). P. 664-677. doi: 10.1080/19420862.2018.1440164
4. Kokkotis G., Bamias G. TL1A as a therapeutic target in inflammatory bowel disease // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2022. Vol. 18(6). P. 551-555. doi: 10.1080/1744666X.2022.2074401.
5. Aiba Y., Nakamura M. The role of TL1A and DR3 in autoimmune and inflammatory diseases // *Mediators Inflamm*. 2013. Vol. 2013. Art. ID. 258164. doi: 10.1155/2013/258164.
6. Wadman M. FDA no longer has to require animal testing for new drugs // *Science*. 2023. Vol. 379. Iss. 6628. P. 127-128. doi: 10.1126/science.adg6276.
7. Russell and Burch's Principles of Humane Experimental Techniques // Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Available at: <https://caat.jhsph.edu/principles/the-principles-of-humane-experimental-technique> (Accessed:13.11.2022)
8. Borovik, M. A. Mikhel D. V. Animal protection movements: history, policy, practice // *Journal of social policy research*. 2011. N 8(2). P. 227-252. (In Russ.)
9. Zhao C., Wang D., Wu M., Luo Y., Yang M., Guo J., Zhang H., Zhang X. Tumor necrosis factor ligand-related molecule 1A affects the intestinal mucosal barrier function by promoting Th9/interleukin-9 expression // *J Int Med Res*. 2020. Vol. 48(6). Art. ID. 300060520926011 doi: 10.1177/0300060520926011
10. TNFSF15. TNF superfamily member 15 [Homo sapiens (human)] // National Library of Medicine. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9966> (Accessed 21.12.2023).

УДК 579.61

### ИНФЕКЦИИ ГРУППЫ ГЕРПЕС: СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ НА РАЗВИТИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРКИНСОНА, ДЕМЕНЦИИ. СРАВНЕНИЕ НЕЙРОТРОПНОСТИ ВИРУСА ГЕРПЕСА С COVID-19

Пачаткова Р.С., студ. 2 курса, Ершова К.И., студ. 2 курса, Ражновская В.С., студ. 2 курса  
Руководитель: **Богданова О.Ю.**, доцент кафедры Микробиологии, кандидат биологических наук

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, Профессора Попова, 14а, Российская Федерация

**E-mail:** pachatkova.regina@spcpu.ru

В работе представлен анализ современных сведений о группе герпес-вирусов, показаны сравнительные данные о влиянии инфекции герпеса и COVID-19 на развитие заболеваний Паркинсона и деменции.

**Ключевые слова:** *инфекции группы герпеса, пандемия COVID-19, нейротропность, влияние на развитие Паркинсона, влияние на развитие деменции.*

Инфекции группы герпеса – это распространенные вирусные заболевания, которые могут оставаться в организме человека длительное время, вызывая рецидивы. Вирусы герпеса известны своей нейротропностью, то есть способностью воздействовать на нервные клетки, что может привести к развитию неврологических осложнений. Параллельно с этим стоит отметить, что по данным статистики, заболевания, связанные с неврологическими расстройствами, такие как болезнь Паркинсона и деменция, становятся все более распространенными среди населения. Это вызывает серьезную озабоченность и требует глубокого изучения и понимания факторов, которые могут способствовать развитию этих заболеваний.

В контексте недавней пандемии COVID-19 стало очевидным, что вирус коронавируса также обладает нейротропностью и может вызывать опасные неврологические осложнения у инфицированных. Интересно провести сравнительный анализ нейротропности вируса герпеса с COVID-19 и изучить их влияние на развитие болезней нервной системы.

**Цель исследования:** по литературным данным изучить современные исследования о влиянии герпес-вирусных инфекций на развитие заболеваний паркинсона, деменции, провести сравнение нейротропности вируса герпеса и коронавируса COVID-19.

**Методы:** анализ литературы, научных данных за последние 2-5 лет, сравнительный метод, статистический метод, метод анкетирования.

**Материалы:** статьи, электронные базы, научные исследования в интернете.

**Результаты и обсуждение.** После сбора и обработки информации про коронавирус и герпес вирус была сформирована таблица сравнения, которая предложена ниже (табл.).

**Таблица – Сравнение коронавируса и герпес вируса**

Критерии сравнения	COVID-19[2]	Герпес [1]
<b>Вирион</b>	Имеет сферическую форму с характерным диаметром 120–160 нм. Вирусы рода <i>Bafinivirus</i> имеют палочковидную (бациллоподобную) форму 170–200 нм в длину и 75–88 нм в диаметре. Вирусы, входящие в род <i>Totovirus</i> , по форме напоминают крендельки 100–140 × 35–50 нм.	Имеют сферическую форму диаметром от 120 до 300 нм. Внутри зрелой вирусной частицы содержится 35-45 различных белковых молекул. В центре вириона различают сердцевину (кор, от лат. cor) размером 75 нм, содержащую ДНК.
<b>Таксономия</b>	Coronaviridae входит в состав отряда Nidovirales и включает 2 подсемейства: Coronavirinae и Totovirinae. Первое подразделяется на 4 рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammaparacoronavirus, Deltacoronavirus. Второе подразделяется на 2 рода: Totovirus и Bafinivirus. Род Betacoronavirus, в свою очередь, подразделяется на четыре подрода: A, B, C, D	Различают подсемейства: Alphaherpesvirinae – альфагерпесвирусы, или α-герпесвирусы; Betaherpesvirinae – бетагерпесвирусы, или β-герпесвирусы; Gammaherpesvirinae – гаммагерпесвирусы, или γ-герпесвирусы; 1 вид, не входящий ни в одно подсемейство и род (incertae sedis)
<b>Классификация</b>	По антигенным и генетическим свойствам различают 3 основных группы коронавирусов. В 1 и 2 группу входят вирусы, патогенные для млекопитающих, в 3 группу – патогенные для птиц. Вирусы, патогенные для человека, представлены как в первой, так и во второй группе.	Семейство герпесвирусов по классификации Международного комитета по таксономии вирусов делится на подсемейства. Используются критерии: 1. Структура генома вируса 2. Белковый состав 3. Характер репликации вируса 4. Среда носительства 5. Распространение вируса в культуре 6. Длительность репродукции
<b>Эпидеми-ология</b>	Во всем мире зарегистрировано более трех миллионов подтвержденных случаев COVID-19. Точный механизм передачи SARS-CoV-2 от человека к человеку неизвестен. Считается, что это происходит при распространении капель секрета дыхательных путей, как при гриппе. Содержащие вирус капли попадают в окружающую среду при кашле, чихании и разговоре, а при контакте со слизистыми оболочками другого человека заражают его. Инфекция также может развиваться, если человек прикасается к инфицированной поверхности, а затем трогает глаза, нос или рот. Капли, как правило, не распространяются дальше шести шагов (около двух метров) и не задерживаются в воздухе.	При многих инфекциях первым симптомом собственной инфекции у человека является горизонтальная передача половому партнеру или вертикальная передача неонатального герпеса доношенному новорожденному. Поскольку большинство бессимптомных людей не знают о своей инфекции, считается, что они подвергаются высокому риску распространения ВПГ. По всему миру было проведено множество исследований для оценки числа людей, инфицированных ВПГ-1 и ВПГ-2, путем определения, выработали ли они антитела против любого из видов вируса. Эта информация отражает популяционную распространенность вирусных инфекций ВПГ у лиц с активным заболеванием или без него. Обратите внимание, что существуют подгруппы населения, которые более уязвимы к ВПГ-инфекциям, такие как пациенты, получающие химиотерапию против рака.

Критерии сравнения	COVID-19[2]	Герпес [1]
<b>Патогенез</b>	Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки верхних дыхательных путей, желудка и кишечника. На начальном этапе инфекции, вирус присоединяется к рецепторам ACE2 на поверхности этих клеток. Главной целью вируса являются альвеолярные клетки, что в конечном итоге приводит к развитию пневмонии. Также возможно поражение ЦНС, если вирус распространяется из кровотока или через пластинку решетчатой кости. Если на ранней стадии заболевания происходит потеря обоняния, это может свидетельствовать о поражении ЦНС или отеке слизистой носоглотки.	Вирус герпеса проникает в организм воздушно-капельным путем или посредством контакта с больным человеком. Вирус размножается в клетках организма, вызывая острую фазу инфекции. Возникают симптомы, такие как повышение температуры тела, головная боль и высыпания на коже. В организме начинается производство антител, которые помогают бороться с вирусом. После этого заболевание может перейти в латентное состояние, когда вирус находится в организме, но не проявляет симптомов.
<b>Осложнения</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Головные боли</li> <li>2. Головокружение</li> <li>3. Слабость</li> <li>4. Тошнота</li> <li>5. Астенические расстройства</li> <li>6. Поражения спинного и головного мозга</li> </ol> Осложнения у детей <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Острый респираторный дистресс-синдром</li> <li>2. Аритмия</li> <li>3. Шок</li> <li>4. Острое повреждение почек</li> <li>5. Острое повреждение сердца</li> <li>6. Дисфункцию печени</li> <li>7. Вторичную инфекцию</li> <li>8. Отсроченное поражение сердечно-сосудистой системы</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Бактериальные инфекции кожи</li> <li>2. Постгерпетические артриты</li> <li>3. Глазные заболевания</li> <li>4. Ревматические поражения</li> <li>5. Нарушения нервной системы и другие проблемы</li> </ol>
<b>Группы риска</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Люди, имеющие риск развития сердечно-сосудистых заболеваний</li> <li>2. Пациенты с дыхательной недостаточностью, бронхиальной астмой</li> <li>3. Люди, уже имеющие неврологическую патологию</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. С онкологическими заболеваниями</li> <li>2. С различного рода травмами</li> <li>3. С соматическими заболеваниями</li> <li>4. Подверженные постоянным стрессам</li> <li>5. Пожилые люди и люди со слабым иммунитетом</li> </ol>
<b>Нейротропность</b>	Семейство коронавирусов известно своей способностью проникать в центральную нервную систему (ЦНС). Эксперименты на мышах показали, что SARS-CoV и MERS-CoV могут проникать в головной мозг через обонятельные нервы и размножаться в клетках таламуса и ствола мозга. Другие исследования показали, что передача инфекции происходит через слизистую носа и распространяется по обонятельным нервам в головной мозг. Острой пневмонии, вызванной SARS-CoV, сопутствуют повреждения головного мозга и гибель нейронов. Поступление SARS-CoV-2 в организм человека наиболее вероятно через нос, что может привести к развитию неврологических осложнений с поражением дыхательного центра [2].	Нейротропность ВПГ, способность сохраняться в латентной форме, преимущественно в нервных ганглиях, определяют его существенную роль в поражениях ЦНС, главным образом лимбической системы и височной коры. Сложный комплекс этиологических и патогенетических факторов при хронической герпетической инфекции (длительная персистенция ВПГ в организме человека и перманентное негативное влияние на иммунокомпетентные клетки и клетки головного мозга, тяжелый психоэмоциональный стресс) приводит к нарушениям нейроиммунного взаимодействия, утяжелению течения вирусной инфекции, присоединению психической патологии [3].

По информации из таблицы можно сделать вывод, что вирус герпеса и COVID-19 схожи в своём патогенезе и нейротропности. Оба попадают чаще воздушно-капельным путём и преимущественно поражают ЦНС, оседая в клетках ствола мозга и височной коры.

**Особенности и отличия детского COVID-19 от взрослого.** Мультисистемный воспалительный синдромом (MIS-C) клинически проявлялся следующим образом: на фоне текущей или недавно прошедшей инфекции SARS-CoV-2 у пациентов моложе 21 года наблюдались лихорадка, лабораторные признаки воспаления и клинически тяжелое мульти-системное (два или более вовлеченных органа) течение заболевания, требующее госпитализации. Дети поступали с высокой температурой (до 40 °C), различными высыпаниями, отеками, конъюнктивитом, болями в конечностях, тяжелыми желудочно-кишечными симптомами. Тяжелая MIS-C включает в себя шок и сердечно-сосудистый коллапс, причем от 60 до 80 % пациентов нуждаются в интенсивной терапии не менее восьми дней. У взрослых это заболевание встречается крайне редко, чаще всего это состояние развивается у детей 4-5 лет, через несколько месяцев после перенесенного даже в легкой форме заболевания.

**Клинические особенности К-ОРДС (CARDS) – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), вызванный коронавирусом COVID-19.** На раннем этапе дыхательной недостаточности при COVID-19 у пациентов вначале

наблюдается снижение оксигенации крови несмотря на сохраняющийся относительно высокий комплайнс. Объём минутной вентиляции при этом значительно выше нормы. Инфильтраты часто имеют ограниченную протяженность и вначале обычно представлены на КТ рисунком матового стекла, что указывает на интерстициальный, а не альвеолярный отек. Другие пациенты могут перейти к клинической картине, более характерной для типичного ОРДС. Характерны обширные зоны консолидаций на КТ, высокая жесткость легких, то есть у них низкий комплайнс, масса легких значительно повышается и имеет место хорошая реакция на РЕЕР. Отмечается еще одна особенность – активация системы свертывания крови в сторону гиперкоагуляции с большим количеством микро- и макротромбозов в легких и других органах; часто выявляются очень высокие уровни D-димера в сыворотке крови, что коррелирует с неблагоприятными исходами [6].

**Пневмония при COVID-19 и понижение сатурации.** Вирусная пневмония при COVID-19 часто является атипичной. В этом случае у нее нет некоторых характерных симптомов, но при этом в легких идет острый воспалительный процесс. Пневмония при коронавирусе может быть и бактериальной, если она развивается как осложнение COVID-19 в результате присоединения бактериальной флоры. Вследствие поражения лёгких снижается сатурация. Снижение сатурации при COVID-19 говорит о вероятной дыхательной недостаточности. Если коронавирусная инфекция проникла к легочной ткани, а иммунитет человека не может справиться с ней, в легких начинается деструктивный процесс – альвеолярные перегородки (и интерстиций) повреждаются и воспаляются, а сами альвеолы заполняются жидким экссудатом – в норме они заполнены воздухом и являются начальным пунктом транспортировки кислорода к органу, в том числе к сердцу и головному мозгу. Поскольку при коронавирусе повреждение бронхиального дерева не наблюдается, снижение сатурации у пациента может говорить о сокращении функциональных участков легочной ткани.

**Влияние на вероятность развития синдрома Паркинсона, болезни Альцгеймера, деменции.** Существует теория о возможной связи между вирусами и болезнью Альцгеймера, которая появилась еще в 1950-х годах. В 2018 году американские ученые опубликовали исследование, в котором была найдена связь между вирусом герпеса и деменцией. Мозг людей с болезнью Альцгеймера содержал большее количество вируса герпеса, чем у людей без деменции. У пациентов с высокой концентрацией вирусов наблюдались проблемы с памятью и интеллектом. Накопление протеиновых бляшек в нейронах также связано с повышенной концентрацией вируса герпеса. Существуют некоторые доказательства о влиянии вируса герпеса на развитие болезни, но не о его прямом вызывании. Считается, что вирус герпеса может влиять на синтез патологического белка бета-амилоида, который связан с развитием болезни Альцгеймера [4]. В статье Marttila et al. (1981 г.) проводилось исследование антител в сыворотке 37 пациентов, которые случайным образом были отобраны из 421 пациента с болезнью Паркинсона, также была отобрана группа с антителами в сыворотке и в СМЖ, включающая в себя 30 пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона. Исследование показало, что у пациентов с БП увеличена реакция гуморального иммунитета против вируса простого герпеса (ВПГ) и, кроме того, преимущественно против антигенов ВПГ 1 типа. Это было обнаружено только в сыворотке крови и антитела к ВПГ не обнаруживались в спинномозговой жидкости [5].

**Результаты проведения опроса.** Был проведен опрос 23 людей в возрасте от 18 до 22 лет, 2/5 из которых – мужчины, 3/5 – девушки, без хронических заболеваний. Среди них переболевшие коронавирусной инфекцией COVID-19, столкнулись с осложнениями, показанными на рис. 1, у переболевших вирусом герпеса проявились осложнения, указанные на рис. 2.

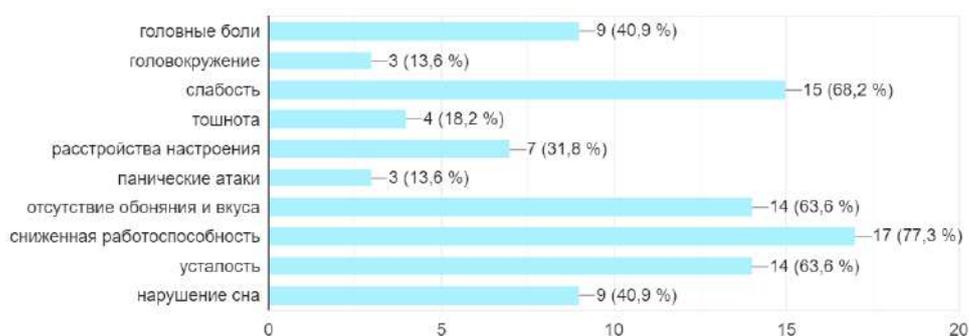


Рисунок 1. Осложнения после COVID-19

Девушки чаще всего сталкивались с головокружениями, тошнотой, расстройствами настроения, паническими атаками. Мужчины – с головными болями, нарушениями сна, тошнотой. Обе группы опрошенных в одинаковом соотношении сталкивались со слабостью, отсутствием обоняния и вкуса, сниженной работоспособностью.

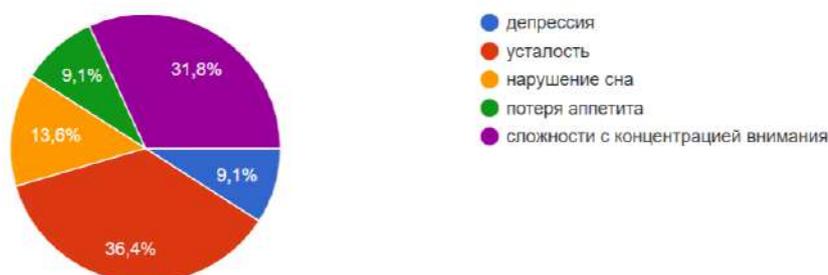


Рисунок 2. Осложнения после вируса герпеса

Девушки чаще всего сталкивались с усталостью и депрессией, у мужчин чаще проявлялась сложность концентрации внимания. Обе группы опрошенных в одинаковом соотношении сталкивались с нарушением сна и потерей аппетита.

Результаты опроса показывают, что как у мужчин, так и у девушек есть много схожих осложнений после коронавирусной и вируса герпеса, но также есть и различия. Это означает, что в зависимости от пола могут наблюдаться различные осложнения в течении заболевания. Несмотря на многочисленные схожие осложнения, важно учитывать индивидуальные особенности проявления последствий коронавирусной и герпетической инфекций у мужчин и женщин при разработке методов лечения.

Современные исследования доказывают, что инфекции группы герпес могут оказывать влияние на развитие заболеваний Паркинсона и деменции. Сравнительный анализ нейротропности вируса герпеса с COVID-19 также указывает на потенциальную роль последнего в развитии неврологических осложнений. Понимание этих взаимосвязей имеет важное значение для разработки стратегий профилактики и лечения указанных неврологических заболеваний. Дальнейшие исследования в этой области подчеркивают необходимость более глубокого понимания влияния инфекций группы герпес на нервную систему и их сравнительного анализа с другими неврологическими осложнениями, такими как COVID-19, для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.01.11 Современное состояние и перспективы развития биологии

34.43.59 Инфекционная иммунология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Янова А. С. Простой герпес // Чудо доктор: многопрофильная клиника. URL: <https://doct.ru/diseases/prostoj-gerpes.html> (Дата обращения: 26.11.2023)
2. Бойтенков В. Б., Екушева Е. В. К вопросу о нейротропности и нейроинвазивности коронавирусов // Клиническая медицина. 2020. Т.11 №2. С.81-86.
3. Ветлугина Т. П., Арсененко Л. Д., Никитина В. Б., Семке В. Я. Психонейроиммунные нарушения при хронической латентной герпетической инфекции // Современные проблемы науки и образования. 2012. N 1. С. 66.
4. Гимранов Р. Ф. Герпес и болезнь Альцгеймера // Клиника восстановительной неврологии URL: <https://newneuro.ru/gerpes-i-bolezn-alczejmera/> (Дата обращения: 26.11.2023)
5. Айдаров С. А., Кульмирзаев М. А., Солодовников М. П., Чахвадзе Г. Г. Роль инфекционных заболеваний в этиологии болезни Паркинсона // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2018. N 4(53). С. 36-41.
6. Лутфаррахманов И. И., Сырчин Е. Ю., Миронов П. И., Гражданкин А. А., Здорик Н. А., Фаизова А. Р., Какаулин А. Г. Особенности течения ОРДС при тяжелой пневмонии, вызванной новым коронавирусом Covid-19 // Медицинский вестник Башкортостана. 2020. Т.15 N 3(87). С.22-27.

## SUMMARY

### INFECTIONS OF THE HERPES GROUP: MODERN STUDIES OF THE IMPACT ON THE DEVELOPMENT OF PARKINSON'S DISEASE, DEMENTIA. COMPARISON OF HERPES VIRUS NEUROTROPY WITH COVID-19

**Pochatkova R.S.**, 2<sup>nd</sup> year student, **Ershova K.I.**, 2<sup>nd</sup> year student, **Rozhnovskaya V.S.**, 2<sup>nd</sup> year student

Supervisor: **Bogdanova O.Y.**, associate professor of the Department of Microbiology, candidate of Biological Sciences

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197022, St. Petersburg, Prof. Popova, 14a, Russian Federation

**E-mail:** pchatkova.regina@spcpu.ru

The paper presents an analysis of current information about the herpesvirus group, shows comparative data on the effect of herpes infection and COVID-19 on the development of Parkinson's disease and dementia

**Key words:** *herpes group infections, COVID-19 pandemic, neurotropy, effect on the development of Parkinson's, effect on the development of dementia.*

## REFERENCES

1. Yanova L. V. Herpes simplex // Miracle Doctor: multidisciplinary clinic. Available at: <https://doct.ru/diseases/prostoj-gerpes.html> (Accessed: 11.26.2023) (In Russ).
2. Boitenkov V. B., Yekusheva E. V. On the issue of neurotropy and neuroinvasiveness of coronaviruses / Clinical medicine. 2020. Vol. 11(2). P. 81-86. (In Russ).
3. Vetlugina T. P., Arsenenko L. D., Nikitina V. B., Semke V. Ya. Psychoneuroimmune disorders in chronic latent herpetic infection // Modern problems of science and education. 2012. N 1. P. 66. (In Russ).
4. Gimranov R. F. Herpes and Alzheimer's disease // Clinic of restorative neurology. Available at: <https://newneuro.ru/gerpes-i-bolezn-alczejmera/> (Accessed: 11.26.2023) (In Russ).
5. Aidarov S. A., Kulmirzaev M. A., Solodovnikov M. P., Chakhvadze G. G. The role of infectious diseases in the etiology of Parkinson's disease: herpes simplex virus. // Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan. 2018. N 4(53). P. 36-41. (In Russ).

6. Lutfarakhmanov I. I., Syrchin E. Yu., Mironov P. I., Grazhdankin A. A., Zdorik N. A., Faizova A. R., Kakaulin A. G. Features of the course of ARDS in severe pneumonia caused by the new coronavirus Covid-19 // Medical Bulletin of Bashkortostan. 2020 Vol. 15(3). P. 22-27. (In Russ).

УДК 581.1+602.3:57.086.83

## РОСТОВЫЕ И БИОСИНТЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАЛЛУСНЫХ КУЛЬТУР КЛЕТОК РАСТЕНИЙ РОДА *VITEX* L.

Платонов А.С., маг. 2 года обучения, Беспоместная А.А., бак. 4 года обучения,  
Некрасова Е.В., ст. преподаватель кафедры биотехнологии (соискатель)

Руководитель: Володина С.О., кандидат биологических наук, доцент кафедры биотехнологии  
(ORCID: 0000-0001-7033-4370)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: platonov.aleksandr@spspu.ru

Изучены ростовые и биосинтетические характеристики клеточных культур растений рода *Vitex*: *V. agnus castus* и *V. triplinata*. Определено содержание вторичных метаболитов (экидстероидов, фенолов и флавоноидов) в клеточной биомассе *V. agnus castus* и *V. triplinata*.

**Ключевые слова:** клеточные культуры, *V. triplinata*, *V. agnus castus*, фитоэкидстероиды, фенольные соединения.

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. В связи с тем, что популяции лекарственных дикорастущих растений чрезвычайно часто сокращаются из-за нерегулируемой заготовки сырья, а многие виды являются редкими и исчезающими, ведется поиск альтернативных источников растительных биологически активных соединений. Эффективным альтернативным источником вторичных метаболитов могут стать клеточные культуры лекарственных растений, используемые в фармацевтической промышленности.

Род *Vitex* принадлежит семейству Lamiaceae и включает в себя большое количество представителей – около 250 видов. *Vitex* – кустарники или деревья высотой до 10 м с шаровидной ажурной кроной. Эти растения достаточно теплолюбивы и им особенно подходят условия мягкого теплого климата. Они встречаются преимущественно в тропическом, субтропическом и, за редким исключением, в умеренном климате. Повышенными холодоустойчивыми свойствами эти растения не отличаются и в суровые зимы побеги могут обмерзнуть вплоть до поверхности почвы. Для роста этих растений пригодны даже бедные почвы, суглинки, каменные площадки и супеси (рыхлые горные породы). Самыми распространенными видами в тропической зоне являются *V. agnus castus* (Витекс священный), *V. negundo*, *V. triplinata*, *V. canescens* и *V. quinata* [1]. На территории России в Краснодарском крае и Крыму произрастает *V. agnus castus*.

В растениях рода *Vitex* содержится большое количество вторичных метаболитов, в том числе: иридоны, фитоэкидстероиды, дубильные вещества, полифенолы и флавоноиды; эфирные масла и органические кислоты [2].

Фитоэкидстероиды (ФЭ) представляют собой большую группу полигидроксилированных стероидов, структурно сходных с гормонами линьки насекомых. У теплокровных животных и человека экидстероиды не токсичны и не оказывают гормонального действия [3].

Фитоэкидстероиды обладают широким спектром биологических, фармакологических и лекарственных свойств: противовоспалительным, антиоксидантным, антидиабетическим, антимикробным и гепатопротекторным. Экидстероиды также показали эффект, сходный с действием антидепрессантов, защищая организм от стресса и улучшая физические и сексуальные показатели. Использование экидстероидсодержащих препаратов перспективно в гериатрии, спортивной и восстановительной медицине. Экидстероидсодержащие препараты могут быть эффективны для снятия синдрома хронической усталости, повышения общего жизненного тонуса, снижения мышечной и нервной утомляемости, улучшения процессов внимания и памяти [4].

Полифенолы (ПФ) – разнообразные и широко распространенные минорные биологически активные соединения растительного происхождения. В зависимости от строения молекулы среди них выделяют фенольные кислоты, стильбены, флавоноиды, лигнаны. Доказано, что полифенолы обладают антиоксидантным, антиканцерогенным, эпигенетическим, метаболическим, геропротекторным, противовоспалительным и противовирусным действием. Это дает основания считать их весьма перспективными микронутриентами, включение которых в рацион питания может снизить риск развития сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных заболеваний, диабета, метаболического синдрома, ожирения, преждевременного старения [5].

Флавоноиды – полифенольные соединения, содержащие два ароматических кольца. Эти соединения также проявляют широкий спектр биологических свойств, таких как антиоксидантные, противовоспалительные, антиканцерогенные, эстрогеноподобные, противомикробные и др. Задокументирована полезность применения этих соединений в виде

пищевых продуктов или биологически активных добавок при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, дислипидемии, ожирении, сахарном диабете, нейродегенеративных заболеваниях [6].

К настоящему времени в мире хорошо разработаны лабораторные методы получения каллусных и суспензионных культур клеток. Научными группами из различных стран получены многие десятки штаммов клеточных культур лекарственных растений – продуцентов важнейших классов биологически активных веществ.

Целью данной работы являлось изучение характеристик каллусной биомассы растений рода *Vitex* – продуцентов вторичных метаболитов растений (фитоэкдистероидов, иридоидов, фенолов и флавоноидов) с дальнейшим изучением регуляции биосинтеза экдистероидов и других вторичных метаболитов в клеточных культурах.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись каллусные культуры клеток растений рода *Vitex* (*V. triplinata*, *V. agnus castus*), которые были получены Володиной С.О. и Некрасовой Е.В. по договору сотрудничества между Институтом биологии ФИЦ «Коми научный центр УрО РАН» и Санкт-Петербургским государственным химико-фармацевтическим университетом из листовых пластинок, черешков листьев и сегментов молодых побегов деревьев, выращенных из семян, на модифицированной среде Мурасиге и Скуга (МС) с добавлением фитогормонов и витаминов по Стаба.

Культивирование проводили в темноте при температуре 25-27 °С. Цикл выращивания составлял 21-24 суток.

Рост каллусных культур оценивали по приросту сырой и сухой массы за период субкультивирования и выражали индексом роста (I).

$$I = \frac{(m_t - m_0)}{m_0}, \quad (1)$$

где I – индекс роста,

$m_t$  – конечная масса каллуса, г;

$m_0$  – исходная масса каллуса г.

Сушку биомассы каллусов проводили в сухожаровом шкафу при температуре 55 °С до постоянной массы.

Определение влажности W (%) сухой биомассы осуществляли по формуле:

$$W = \frac{m - m_1}{m} \times 100\%, \quad (2)$$

где m – масса каллуса до высушивания, г;

$m_1$  – масса каллуса после высушивания, г.

Для идентификации и количественного определения экдистероидов предварительно осуществляли подготовку образцов, очищая их от примесей.

Для количественного определения полифенолов и флавоноидов использовали экстракты клеточной биомассы, в качестве экстрагента использовали 70 %-ный этиловый спирт. Экстракцию проводили в течение 24 часов при комнатной температуре при периодическом перемешивании. После полученный раствор фильтровали, отделяя растительное сырье.

Количественное определение 20-гидроксизекдизона (20E) в биомассе растительных культур проводили методом обращенно-фазной жидкостной хроматографии [7].

Определение полифенолов и флавоноидов проводили спектрофотометрическим методом. Количественное определение суммы полифенолов и флавоноидов проводили спектрофотометрическим методом: полифенолы – с помощью реактива Фолина-Чокальтеу (измерение оптической плотности проводили при длине волны 765 нм), флавоноиды – с помощью хлористого алюминия (измерение оптической плотности проводили при длине волны 410 нм) [8, 9].

Все измерения проводились в трёхкратной повторности. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета Microsoft Excel.

**Результаты и обсуждение.** Получены каллусные культуры клеток 2 видов древесных растений рода *Vitex* L. *V. triplinata* – из флоры Вьетнама и *V. agnus castus* – из флоры Черноморского побережья Кавказа (единственный встречающийся в России вид) (рис. 1, 2). В качестве эксплантов служили листья молодых побегов, полученных из семян. Для индукции каллусогенеза на среде Мурасиге-Скуга было реализовано несколько сочетаний фитогормонов: ауксинов и цитокининов (табл. 1).

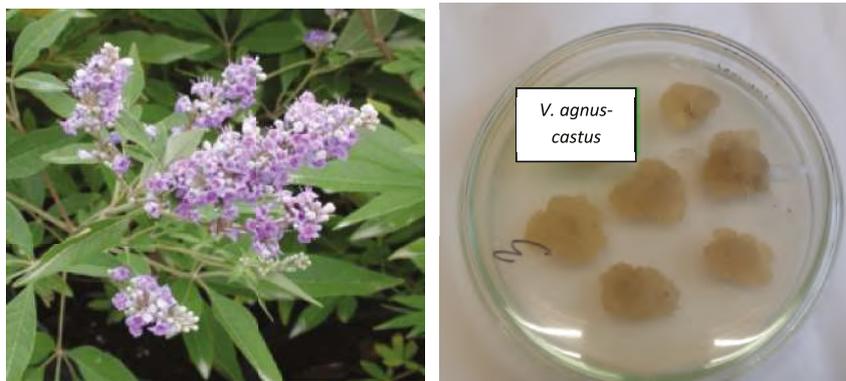


Рисунок 1. *V. agnus castus* и его каллусная культура

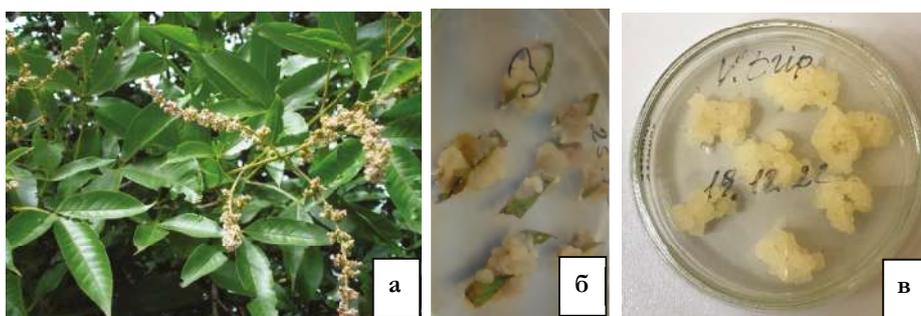


Рисунок 2. *V. triplinata* (а), образование первичного каллуса *V. triplinata* (б) и каллусная культура (в)

Таблица 1 – Индукция каллусогенеза у растений рода *Vitex* на питательной среде Мурасиге-Скуга с различным содержанием фитогормонов

Вид растения	Среда	Ауксин, мг/л	Цитокинин, мг/л	Частота каллусо-генеза, %	Тип морфогенеза, %
<i>V. agnus castus</i>	МС1	НУК, 1	БАП, 0,2	80	Стеблевой, 80
	МС2	НУК, 1	Тидиазурон, 0,002	65	Стеблевой, 60
	МС3	2,4-Д, 0,5	БАП, 0,2	95	Корневой, 15
<i>V. triplinata</i>	МС1	НУК, 1	БАП, 0,2	80	Стеблевой, 35
	МС2	НУК, 1	Тидиазурон, 0,002	70	Стеблевой, 40
	МС3	2,4-Д, 0,5	БАП, 0,2	100	Не наблюдался

Установлено, что на средах, содержащих в качестве ауксина нафтилуксусную кислоту и бензиламинопури (МС1 – НУК+БАП) или тидиазурон (МС2 – НУК+тидизурон), в качестве цитокинина часто образовывался плотный, трудноотделяемый от экспланта медленно растущий каллус независимо от видовой принадлежности экспланта. Во многих случаях на этих средах образовывался органогенный каллус, из которого регенерировали побеги. Сочетание 2,4-Д+БАП оказалось самым эффективным для каллусообразования (среда МС3) для всех изучаемых видов рода *Vitex*. На данной среде первичный каллус в большинстве случаев был рыхлым, легко отделялся от эксплантов и переходил к активному росту при дальнейшем пассировании на выбранной среде. Средний процент каллусогенеза на среде МС3 был самым высоким (90-100 %), при низкой концентрации 2,4-Д (0,5 мг/л) у первичных каллусов в ряде случаев проявлялись признаки ризогенеза (образования корней). При испытании действия разных концентраций 2,4-Д в среде (0,5, 1,0, 1,5 и 2,0 мг/л) оказалось, что лучший рост был отмечен на среде с концентрацией 1,5 мг/л, на которой полностью подавлялся корневой морфогенез и продолжительность цикла выращивания была оптимальной. Эта среда оказалась подходящей и для последующего пассирования каллусных культур, полученных из листьев витексов исследованных видов.

В работе были изучены ростовые характеристики каллусных культур.

Рост каллусных культур *V. agnus castus* и *V. triplinata* оценивали по приросту сырой и сухой массы за период субкультивирования. Измерения массы проводили в трех повторностях.

Индекс роста для каллусов *V. agnus castus* и *V. triplinata* по сырой биомассе составил  $22,66 \pm 0,62$  и  $4,83 \pm 0,38$  соответственно.

W<sub>важности</sub> (%) биомассы составил немногим больше 90 % для обоих видов каллусов.

Методом обращено-фазной жидкостной хроматографии определено содержание экидистероидов (20E) в биомассе растительных культур *V. agnus castus* (0,58 мг/г сухой биомассы) и *V. triplinata* (0,38 мг/г сухой биомассы).

Спектрофотометрическим методом проведено определение количественного содержания суммы полифенолов и флавоноидов (табл. 2).

Таблица 2 – Суммарное содержание полифенолов и флавоноидов в биомассе каллусов *V. agnus castus* и *V. triplinata*

Вид	Содержание полифенолов в пересчете галловую кислоту, мг/г	Содержание флавоноидов в пересчете на кверцетин, (%)
<i>V. agnus castus</i>	$436.49 \pm 36.08$	$2,5 \pm 0,1$
<i>V. triplinata</i>	$893.75 \pm 115.45$	$10,0 \pm 0,1$

**Заключение.** В ходе работы были изучены характеристики биомассы клеточных культур растений рода *Vitex*: *V. agnus castus* и *V. triplinata*. Определено содержание вторичных метаболитов (экидистероидов, фенолов и флавоноидов) в клеточной биомассе *V. agnus castus* и *V. triplinata* с целью дальнейшего изучения регуляции биосинтеза экидистероидов и других вторичных метаболитов в клеточных культурах данного рода.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология  
62.09.37 Растительное сырьё  
62.33.29 Культивирование растительных клеток и тканей

## ЛИТЕРАТУРА

1. Витекс // Асиенда.ру URL: <https://www.asienda.ru/plants/viteks/> (дата обращения: 08.09.2024)
2. Bello M. O., Zaki A. A., Aloko S. [et al]. The genus Vitex: an overview of iridoids as chemotaxonomic marker // Beni-Suef University journal of basic and applied sciences. 2018. Vol 7(4). P. 414-419.
3. Володин В. В., Володина С. О. Фитоэцистероиды и адаптогены. Новая эцистероидсодержащая субстанция Серпистен // Фармацевтический бюллетень. 2015. N 3-4. С. 69–83.
4. Das N., Mishra S. K., Bishayee A., Ali E. S., Bishayee A. The phytochemical, biological, and medicinal attributes of phytoecdysteroids: an updated review // Acta Pharmaceutica Sinica B. 2021. Vol. 11(7). P. 1740-1766. doi.org: 10.1016/j.apsb.2020.10.012
5. Бобрышева Т. Н., Анисимов Г. С., Золоторева М. С. [и др.] Полифенолы как перспективные биологически активные соединения // Вопросы питания. 2023. Т. 92(1). С. 92-107.
6. Зверев Я. Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. Т. 15(2) С. 4-11. doi.org: 10.17816/RCF1524-11
7. Dinan L., Balducci Ch., Guibout L., Lafont R. Small-scale analysis of phytoecdysteroids in seeds by HPLCDAD-MS for the identification and quantification of specific analogues, dereplication and chemotaxonomy // Phytochemical Analysis. 2020. Vol. 31(5). P. 643–661. doi: 10.1002/pca.2930
8. ГОСТ Р 55312-2012. Прополис. Метод определения флавоноидных соединений: дата введения 2014-01-01. Москва: Стандартинформ, 2020. 7 с.
9. ГОСТ Р 55488-2013. Прополис. Метод определения полифенолов: дата введения 2015-01-01. Москва: Стандартинформ, 2014. 10 с.

## SUMMARY

### GROWTH AND BIOSYNTHETIC CHARACTERISTICS

#### OF CALLUS CULTURES OF PLANT CELLS OF THE GENUS VITEX L.

**Platonov A.S.**, 2<sup>nd</sup> year student, **Bespomestnaya A.A.**, bachelor of 4 years of study,  
**Nekrasova E.V.**, senior lecturer of the department of biotechnology (applicant)  
Supervisor: **Volodina S.O.**, candidate of biological sciences, docent (ORCID: 0000-0001-7033-4370)  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation  
**E-mail:** platonov.aleksandr@spcpu.ru

The growth and biosynthetic characteristics of cell cultures of plants of the genus *Vitex*: *V. agnus castus* and *V. tripinnata* have been studied. The content of secondary metabolites (ecdysteroids, phenols and flavonoids) in the cellular biomass of *V. agnus castus* and *V. tripinnata* was determined.

**Key words:** cell cultures, *V. tripinnata*, *V. agnus castus*, phytoecdysteroids, phenolic compounds.

## REFERENCES

1. Vitex // Asienda.ru. Available at: <https://www.asienda.ru/plants/viteks/> (Accessed: 08.09.2024) (In Russ).
2. Bello M. O., Zaki A. A., Aloko S. [et al]. The genus Vitex: an overview of iridoids as chemotaxonomic marker // Beni-Suef University journal of basic and applied sciences. 2018. Vol 7(4). P. 414-419.
3. Volodin V. V., Volodina S. O. Phytoecdysteroids and adaptogens. A new ecdysteroid-containing substance Serpistene // Pharmaceutical Bulletin. 2015. Vol. 3-4. P. 69-83. (In Russ).
4. Das N., Mishra S. K., Bishayee A., Ali E. S., Bishayee A. The phytochemical, biological, and medicinal attributes of phytoecdysteroids: an updated review// Acta Pharmaceutica Sinica B. 2021. Vol. 11(7). P. 1740-1766. doi.org: 10.1016/j.apsb.2020.10.012
5. Bobrysheva T. N., Anisimov G. S., Zolotareva M. S. [et al.] Polyphenols as promising biologically active compounds // Nutrition issues. 2023. Vol. 92(1). P. 92. (In Russ).
6. Zverev Ya. F. Flavonoids through the eyes of a pharmacologist. Features and problems of pharmacokinetics // Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. 2017. Vol. 15(2) P. 4-11. doi.org: 10.17816/RCF1524-11(In Russ).
7. Dinan L., Balducci Ch., Guibout L., Lafont R. Small-scale analysis of phytoecdysteroids in seeds by HPLCDAD-MS for the identification and quantification of specific analogues, dereplication and chemotaxonomy // Phytochemical Analysis. 2020. Vol. 31(5). P. 643–661. doi: 10.1002/pca.2930
8. GOST R 55312-2012. Propolis. Method of determination of flavonoid compounds: date of entry 2014-01-01. Moscow: Standartinform, 2020. 7 p. (In Russ).
9. GOST R 55488-2013. Propolis. Method of determination of polyphenols: date of entry 2015-01-01. Moscow: Standartinform, 2014. 10 p. (In Russ).

## К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ У ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ ВЫСОКОАФФИННЫХ СОЕДИНЕНИЙ – СИДЕРОФОРОВ, ХЕЛАТИРУЮЩИХ ЖЕЛЕЗО

Подвысоцкая Е.Р., студ. 4 курса

Руководитель: Черных Т.Ф., д.ф.н., зав. каф. микробиологии, проф.  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация  
E-mail: ekaterina.podvysockaya@spcru.ru

В статье представлены общие сведения по изучению высокоаффинных соединений – сидерофоров. Присутствие железа для бактерий необходимо для всех окислительно-восстановительных процессов в микробной клетке и существования ее в разных условиях среды. Сидерофоры участвуют в транспорте нерастворимого железа в клетке и являются переносчиком железа в клетку иногда даже против градиента концентраций. Изучение продукции сидерофоров является прорывной задачей и способствует разработке тест-систем для идентификации гипервирулентных штаммов.

На сегодняшний день уже изучены сидерофоры у некоторых видов микроорганизмов, таких как *E. coli*, *B. anthracis*, *B. subtilis* и др.

**Ключевые слова:** сидерофор, железо, хелатирование, гипервирулентный, множественно резистентный.

Факторы вирулентности могут помочь патогенам колонизировать хозяина, а также усилить заболевание. Эти факторы включают в себя широкий спектр веществ, включая бактериальные токсины, факторы адгезии, защитные капсулы и, что касается этого обзора, сидерофоры. Способность приобретать железо (Fe) необходима для роста и репликации бактерий [4]. Железо является необходимым элементом практически во всех живых организмах и используется для катализа широкого спектра незаменимых ферментативных реакций. Ранее микроорганизмы были способны использовать растворимое двухвалентное железо ( $Fe^{2+}$ ), которого было в избытке из-за бедной кислородом атмосферы. Но по мере возникновения условий, богатых кислородом, двухвалентное железо окислялось до нерастворимого трехвалентного железа ( $Fe^{3+}$ ), удаляя биодоступный источник железа.

Отвечая на этот вызов, микроорганизмы приобрели способность продуцировать сидерофоры – небольшие молекулы, хелатирующие трехвалентное железо ( $Fe^{3+}$ ). Эволюционно микроорганизмы выработали способность к синтезу сидерофоров в условиях дефицита железа, что важно для оптимального развития в окружающей среде и в определенных ситуациях может оказаться критичным для выживания популяции [11]. В патогенном контексте микробы секретируют сидерофоры для приобретения трехвалентного железа у хозяина.

**Цель** данного исследования заключается в проведении обзора литературных данных по изучению сидерофоров грамотрицательных бактерий *K. pneumoniae*, отметить важность идентификации гипервирулентных штаммов, а также планирование эксперимента и анализа высокоаффинных соединений.

**Материалы и методы.** В качестве источников информации использовали базу данных литературы за последние 7-10 лет.

### Задачи:

1. Проанализировать и систематизировать опубликованные за последние десять лет работы, посвященные изучению низкомолекулярных высокоаффинных хелаторов железа – сидерофоров.
2. На основании анализа литературных данных выбрать методы эксперимента.
3. Обозначить актуальность распознавания гипервирулентных штаммов бактерий.

**Структура сидерофора.** Сидерофоры представляют собой специфичные хелаторы ионов железа, секретируемые в условиях стресса железом [7]. Сидерофоры можно классифицировать в зависимости от их железосвязывающих фрагментов: карбоксилатные, катехолатные, фенолятные, гидроксаматные и смешанного типа (рис. 1). Сидерофоры смешанного типа содержат более одного типа железосвязывающего фрагмента.

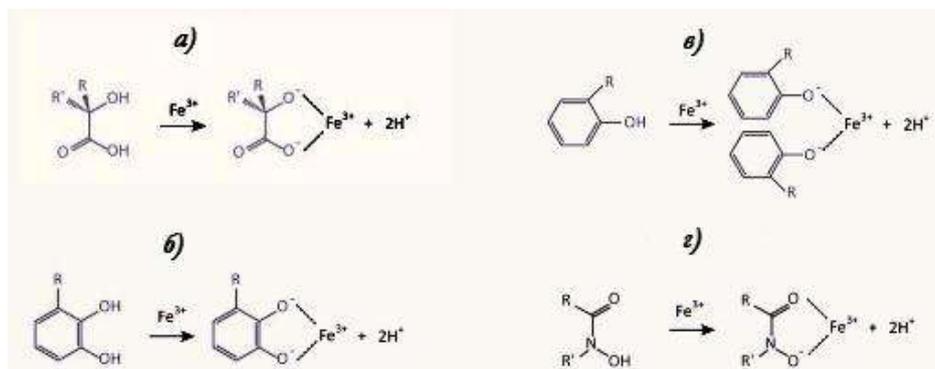
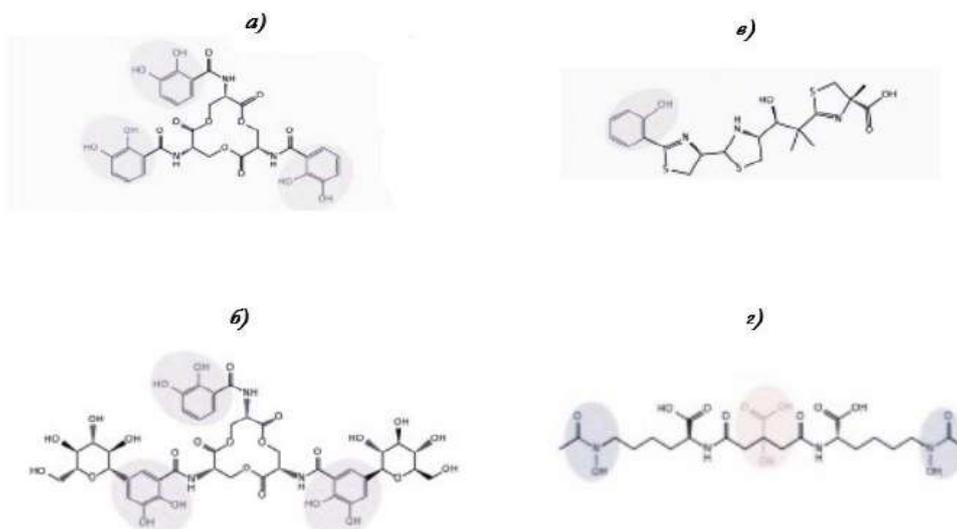


Рисунок 1. Железосвязывающие фрагменты сидерофоров: а – карбоксилат; б – катехолат; в – фенолят; г – гидроксамат

У *K. Pneumoniae* встречаются в основном четыре сидерофора: энтеробактин, сальмохелин, иерсиниабактин, аэробактин.

Энтеробактин, сальмохелин имеют по три катехолатных фрагмента, у иерсиниабактина есть лишь один фенолятный фрагмент, аэробактин является сидерофором смешанного типа и имеет два гидроксаматных фрагмента и один карбоксилатный фрагмент (рис. 2).



**Рисунок 2. Формулы сидерофоров бактерий *Klebsiella Pneumoniae*:  
а – энтеробактин; б – сальмохелин; в – иерсиниабактин; г – аэробактин**

После захвата железа сидерофорами, они импортируются в бактерии через специфические для сидерофоров рецепторы для использования железа в процессе роста и колонизации во время инфекции.

**Механизмы импорта и секреции сидерофоров.** Импорт сидерофора в грамотрицательные бактерии представляет собой многоэтапный процесс, включающий распознавание сидерофора железа с помощью специфического рецептора внешней мембраны с последующим TopV-зависимым поглощением в периплазму. Затем сидерофор железа переносится с помощью периплазматического связывающего белка на внутреннюю мембрану, где транспортер ABC перекачивает его в цитоплазму. Импорт сидерофора в грамположительные бактерии включает распознавание сидерофорсвязывающим белком, расположенным на клеточной мембране. Ассоциированная пермеаза отвечает за транспорт железа-сидерофора через мембрану. Секреция энтеробактина грамотрицательными бактериями включает транспортировку из цитоплазмы в периплазматическое пространство через белки подтипа главного фасилитатора. Транспорт через внешнюю мембрану включает комплекс TolC и связанный с ним эффлюксный насос сопротивления/узловидного деления/клеточного деления [13].

Передача сидерофоров различна у грамположительных бактерий, имеющих одну мембрану, и у грамотрицательных бактерий, у которых внутренняя и внешняя мембраны разделены периплазматическим пространством. Грамотрицательным бактериям с двойной мембраной требуется многоэтапный процесс поглощения сидерофоров. Во-первых, сидерофоры железа распознаются специфическим рецептором внешней мембраны. После транспорта через внешнюю мембрану сидерофор железа переносится на внутреннюю мембрану с помощью периплазматического связывающего белка, где сидерофор железа непосредственно перекачивается в цитоплазму, или же железо удаляется, а обезжелезненный сидерофор возвращается в оборот.

В свою очередь, грамположительные патогены имеют только одну мембрану и, следовательно, обладают сравнительно простым механизмом поглощения, включающим белок, связывающий сидерофор и связанную с ним пермеазу, расположенную на клеточной мембране.

Чтобы поддерживать постоянный запас железа для инфекции, сидерофоры должны быть экспортированы из бактерии после биосинтеза, чтобы найти и хелатировать железо из окружающей среды. Секреция сидерофоров требует активности по крайней мере одного из следующих семейств эффлюксных насосов: суперсемейства главных фасилитаторов, АТФ-связывающей кассеты и грамотрицательного специфического сопротивления/клубеньков/деление клеток. Например, в *E. coli* для секреции энтеробактина необходимы белки семейств подтипа главного фасилитатора и специфического сопротивления/клубеньков/деление клеток.

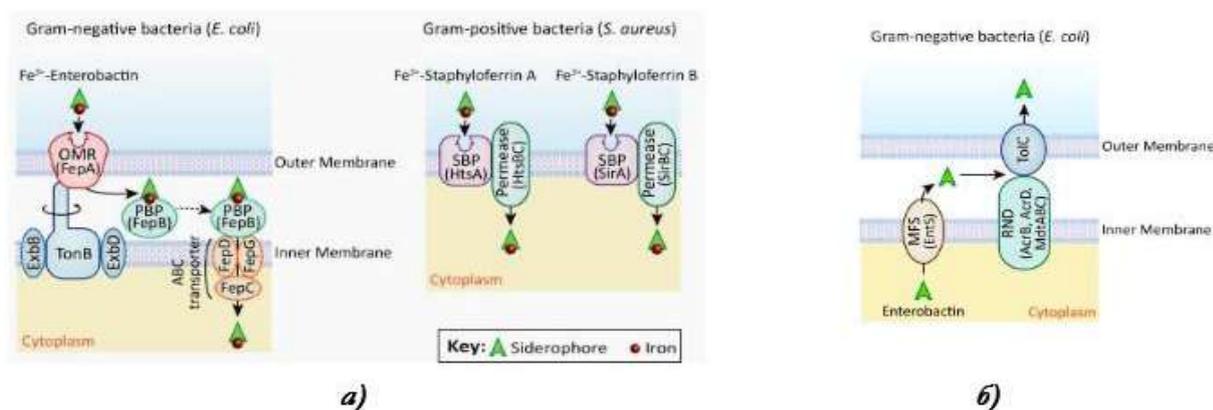


Рисунок 3. Механизм импорта (а) и секреции (б) сидерофоров [13]

**Гипервирулентность.** *Klebsiella pneumoniae* – условно-патогенная грамотрицательная бактерия, вызывающая в большей степени нозокомальные инфекции и госпитальную пневмонию у пожилых людей или же у людей с ослабленным иммунитетом. Однако недавно возникла множественная лекарственно-устойчивая гипервирулентная инфекция *K. pneumoniae* (MDR-hvKp) как серьезная угроза глобальному здравоохранению, которая может инфицировать как людей с ослабленным иммунитетом, так и здоровых людей [9].

Начиная с 2018 г. в Российской Федерации описываются изоляты *Klebsiella pneumoniae*, демонстрирующие конвергенцию гипервирулентных свойств и множественной резистентности к антибиотикам. Проблема гипервирулентного патотипа клебсиелл актуализирована относительно недавно, его начали описывать в девяностых годах в Тихоокеанском регионе [1]. Эти клебсиеллы способны вызывать серьезные внебольничные инфекции у здоровых людей, чем принципиально отличаются от клебсиелл классического патотипа, и изначально они сохраняли чувствительность к большинству антибактериальных препаратов. В 2018–2020 гг. появились сообщения о выделении гипервирулентных изолятов *K. pneumoniae* в Российской Федерации. Гипервирулентность, так же, как и множественная резистентность, связана с приобретением дополнительного генетического материала и формированием генетических линий, эффективно поддерживающих эти приобретенные детерминанты.

Гипервирулентный *K. pneumoniae* (hvKp) представляет собой развивающийся патотип, более вирулентный, чем классический *K. pneumoniae* (сKp) [2]. Инфекция hvKp часто проявляется в нескольких местах или впоследствии метастатически распространяется, что часто требует контроля источника. hvKp обладает повышенной способностью вызывать инфекцию центральной нервной системы и эндофтальмит, которые требуют быстрого распознавания и специфического лечения. Генетические факторы, которые придают hvKp гипервирулентный фенотип, присутствуют на большой вирулентной плазмиде и, возможно, на интегративных конъюгальных элементах. Повышенное производство капсул и аэробактина являются факторами вирулентности, специфичными для hvKp. Однако штаммы hvKp обычно продуцируют дополнительные сидерофоры нерсиниабактин, сальмохелин и энтеробактин [5].

Подобно сKp, штаммы hvKp становятся все более устойчивыми к противомикробным препаратам за счет приобретения мобильных элементов, несущих детерминанты резистентности, а новые штаммы hvKp появляются, когда штаммы сKp с широкой лекарственной устойчивостью приобретают hvKp-специфические детерминанты вирулентности, что приводит к внутрибольничной инфекции. В настоящее время клинические лаборатории не могут отличить сKp от hvKp, но недавно было выдвинуто предположение, что несколько биомаркеров и количественная продукция сидерофоров позволяют прогнозировать штаммы hvKp, что может привести к разработке диагностического теста для использования клиническими лабораториями для оптимального ухода за пациентами и для использования в эпидемиологическом надзоре, а также в научных исследованиях. Важно идентифицировать генетические детерминанты, лежащие в основе гипервирулентного фенотипа, чтобы разработать эффективные методологии, которые смогут быстро и эффективно диагностировать эти гипервирулентные варианты *K. pneumoniae* [8].

Совсем недавно клиницисты столкнулись с еще более серьезной проблемой: слиянием детерминант устойчивости к противомикробным препаратам, которыми обладает сKp, и факторов вирулентности, которыми обладает hvKp, на одних и тех же или сосуществующих плаزمидях. Результатом является эволюция hvKp с множественной лекарственной устойчивостью.

Долгое время было принято считать, что конвергенция свойств множественной резистентности и гипервирулентности маловероятна из-за слишком большого генетического груза, а также разных экологических стратегий одного вида, в рамках которых приобретение новых детерминант играет адаптационную роль. Однако в 2018 г. увидела свет первая публикация, посвященная появлению клебсиелл, проявляющих одновременно признаки множественной устойчивости и гипервирулентности.

После описания в России первых клебсиелл, продуцирующих карбапенемазы, мы наблюдали распространение устойчивости к карбапенемам. Распространение нескольких различных типов карбапенемаз демонстрирует, что изменение свойств микробного сообщества, в частности внутрибольничного, является системной реакцией на введение в практику новых препаратов. *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы, вызывает высокую смертность из-за

ограниченности доступных терапевтических возможностей [6]. Появление в России гипервирулентных клебсиелл также связано с разнообразием генетических линий и путями формирования комбинированного патотипа, что указывает на глобальную тенденцию и возможную системность изменения свойств микробного сообщества. В случае повторения пессимистичного сценария, который наблюдался последние десять лет в связи с распространением карбапенемаз, эффективность здравоохранения будет нанесен более чем существенный вред.

Важно отметить, что в Китае после описанного случая были введены меры, направленные на предотвращение внутрибольничных вспышек гипервирулентных карбапенем-резистентных штаммов. Самые значимые из них: скрининг на ректальное носительство перед госпитализацией, изоляция пациентов, меры по дезинфекции медицинского персонала, контактирующего с носителями, двухнедельный период дезинфекции боксов, в которых находились пациенты с гипервирулентными множественно резистентными клебсиеллами.

**Выбор метода эксперимента.** Необходимо провести качественный и количественный анализ сидерофоров из-за подозрения на высокое производство сидерофоров штаммами hvKp, по сравнению с cKp, поскольку они синтезируют аэробактин, который способствует гипервирулентности [10]. Для начала необходимо отобрать рабочую коллекцию микроорганизмов. Для этого необходимы штаммы, прошедшие секвенирование, чтобы рабочая коллекция была разнообразна.

Обнаружение сидерофоров легче всего достигается в средах с ограниченным содержанием железа, что обычно означает либо синтетический (минимальный) рецепт, либо введение комплексобразователя, который сделает железо избирательно недоступным [3]. Для качественного анализа можно использовать плотную питательную среду – голубой агар (CAS агар) [12]. Особенность этой среды в том, что изначально среда лишена железа, а после добавления красителя с определённым количеством железа она окрашивается в голубой (синий) цвет. После посева и культивирования микроорганизмов можно увидеть область изменения цвета вокруг зоны роста бактерий (рис. 4). Эта область и говорит о продукции сидерофоров. Изменение цвета происходит из-за связывания железа сидерофорами и удаления его из комплекса красителя. Для количественного определения можно использовать ту же среду (голубой агар), но не агаризованную, а жидкую. Анализ проводить в планшетах для культивирования клеток с использованием планшетного спектрофотометра.

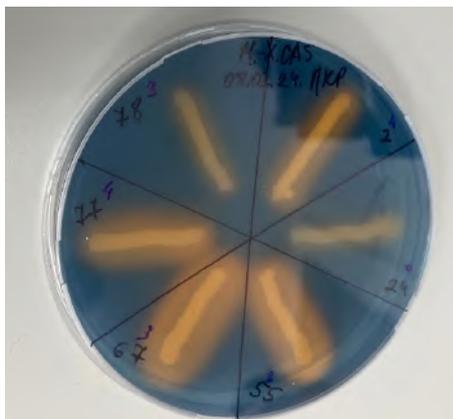


Рисунок 4. Голубой агар, после посева и культивирования грамотрицательных бактерий *Klebsiella Pneumoniae*

**Заключение.** Таким образом, инфекция, вызванная гипервирулентной *K. pneumoniae*, связана с заметной заболеваемостью и потенциальной смертностью. Чтобы обеспечить оптимальную помощь и свести к минимуму эти неблагоприятные последствия, необходимо быстрое распознавание этого патогена. Эта необходимость становится еще более насущной в связи с приобретением множественной лекарственной устойчивости гипервирулентными изолятами *K. pneumoniae*. Дифференциация hvKp от штаммов cKp может существенно повлиять на уход за пациентами и привести к улучшению результатов. Наличие теста, который может надежно идентифицировать hvKp, облегчит исследования, призванные заполнить этот пробел в знаниях.

Возможность точно идентифицировать hvKp также облегчит эпидемиологический надзор со стороны исследователей или лабораторий общественного здравоохранения. Устойчивость штаммов hvKp к противомикробным препаратам становится все более распространенной, и необходимы молекулярно-эпидемиологические исследования для отслеживания глобального распространения штаммов hvKp и возникающих тенденций устойчивости. Кроме того, хотя инфекции hvKp встречаются во всех этнических группах, даже те инфекции, которые приобретаются в западных странах, обычно поражают выходцев из Азии и, в меньшей степени, выходцев из Латинской Америки. Тест на hvKp необходим для более точного определения групп хозяев высокого риска и может использоваться для генетических исследований восприимчивости хозяина.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.01.11 Современное состояние и перспективы развития

## ЛИТЕРАТУРА

1. Liu Y. C., Cheng D. L., Lin C. L. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis // Archives of internal medicine. 1986. Vol. 146(10). P. 1913-1916.

2. Russo T. A., Marr C. M. Hypervirulent klebsiella pneumoniae // *Clinical Microbiology Reviews*. 2019. Vol. 32(3). Art. ID e00001-19. DOI: 10.1128/CMR.00001-19.
3. Neilands J. B. Siderophores: structure and function of microbial iron transport compounds // *The Journal of biological chemistry*. 1995. Vol. 270(45). P. 26723-26726. DOI: 10.1074/jbc.270.45.26723.
4. Russo T. A. [et al] Aerobactin mediates virulence and accounts for increased siderophore production under iron-limiting conditions by hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* / T. A. Russo, R. Olson, U. Macdonald, D. Metzger, L. M. Maltese, E. J. Drake, A. M. Gulick // *Infection and immunity*. 2014. Vol. 82(6). P. 2356-2367. DOI: 10.1128/IAI.01667-13.
5. Russo T. A. [et al] Aerobactin, but not yersiniabactin, salmochelin, or enterobactin, enables the growth/survival of hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* ex vivo and in vivo // *Infection and immunity*. 2015. Vol. 83(8). P. 3325-3333. DOI: 10.1128/IAI.00430-15.
6. Huang Y. H. [et al] Emergence of an XDR and carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain in Taiwan // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018. Vol. 73(8). P. 2039-2046. DOI: 10.1093/jac/dky164.
7. Khan A., Singh P., Srivastava A. Synthesis, nature and utility of universal iron chelator – Siderophore: A review // *Microbiological research*. 2018. Vol. 212. P. 103-111. DOI: 10.1016/j.micres.2017.10.012.
8. Catalán-Nájera J. C., Garza-Ramos U., Barrios-Camacho H. Hypervirulence and hypermucoviscosity: Two different but complementary *Klebsiella* spp. phenotypes? // *Virulence*. 2017. Vol. 8(7). P. 1111-1123. DOI: 10.1080/21505594.2017.1317412.
9. Ali M. R. [et al] Prevalence of multidrug-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* without defined hypervirulent biomarkers in Anhui, China: a new dimension of hypervirulence // *Front Microbiol*. 2023. Vol. 14. Art. ID 1247091. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1247091.
10. Russo T. A. [et al]. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Classical *K. pneumoniae* // *Journal of clinical microbiology*. 2018. Vol. 56(9) Art. ID e00776-18. DOI: 10.1128/JCM.00776-18.
11. Микробные сидерофоры: строение, свойства и функции / В. В. Леонов, А. Ю. Миронов, И. В. Ананьина, Е. Е. Рубальская, А. Г. Сентюрова // *Астраханский медицинский журнал*. 2016. Т. 11. N 4. P. 24-37.
12. Loudon B. C., Haarmann D., Lynne A. M. Use of blue agar CAS assay for siderophore detection // *Journal of microbiology & biology education*. 2011. Vol. 12(1) P. 51-53. DOI: 10.1128/jmbe.v12i1.249.
13. Wilson B. R. [et al] Siderophores in iron metabolism: from mechanism to therapy potential // *Trends in molecular medicine*. 2016. Vol. 22(12). P. 1077-1090. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.10.005

## SUMMARY

### ON THE ISSUE OF STUDYING IN GRAM-NEGATIVE BACTERIA HIGH-AFFINITY COMPOUNDS – SIDEROPHORES CHELATING IRON

**Podvysotskaya E.R.**, 4<sup>th</sup> year student

Supervisor: **Chernykh T.F.**, Ph.D., Head of the Department of Microbiology, Prof.

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** ekaterina.podvysotskaya@spcpu.ru

The article provides general information on the study of high-affinity compounds – siderophores. The presence of iron for bacteria is necessary for all redox processes in the microbial cell and its existence in different environmental conditions. Siderophores are involved in the transport of insoluble iron in the cell and are a carrier of iron into the cell, sometimes even against a concentration gradient. The study of siderophore production is a breakthrough task and contributes to the development of test systems for the identification of hypervirulent strains.

To date, siderophores have been studied in some species of microorganisms, such as *E. coli*, *B. anthracis*, *B. subtilis*, etc.

**Key words:** *siderophore, iron, chelation, hypervirulent, multiply resistant.*

## REFERENCE

1. Liu Y. C., Cheng D. L., Lin C. L. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis // *Archives of internal medicine*. 1986. Vol. 146(10). P. 1913-1916.
2. Russo T. A., Marr C. M. Hypervirulent klebsiella pneumoniae // *Clinical Microbiology Reviews*. 2019. Vol. 32(3). Art. ID e00001-19. DOI: 10.1128/CMR.00001-19.
3. Neilands J. B. Siderophores: structure and function of microbial iron transport compounds // *The Journal of biological chemistry*. 1995. Vol. 270(45). P. 26723-26726. DOI: 10.1074/jbc.270.45.26723.
4. Russo T. A. [et al] Aerobactin mediates virulence and accounts for increased siderophore production under iron-limiting conditions by hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* / T. A. Russo, R. Olson, U. Macdonald, D. Metzger, L. M. Maltese, E.J. Drake, A.M. Gulick // *Infection and immunity*. 2014. Vol. 82(6). P. 2356-2367. DOI: 10.1128/IAI.01667-13.
5. Russo T. A. [et al] Aerobactin, but not yersiniabactin, salmochelin, or enterobactin, enables the growth/survival of hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* ex vivo and in vivo // *Infection and immunity*. 2015. Vol. 83(8). P. 3325-3333. DOI: 10.1128/IAI.00430-15.
6. Huang Y. H. [et al] Emergence of an XDR and carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain in Taiwan // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018. Vol. 73(8). P. 2039-2046. DOI: 10.1093/jac/dky164.

7. Khan A., Singh P., Srivastava A. Synthesis, nature and utility of universal iron chelator – Siderophore: A review // *Microbiological research*. 2018. Vol. 212. P. 103-111. DOI: 10.1016/j.micres.2017.10.012.
8. Catalán-Nájera J. C., Garza-Ramos U., Barrios-Camacho H. Hypervirulence and hypermucoviscosity: Two different but complementary *Klebsiella* spp. phenotypes? // *Virulence*. 2017. Vol. 8(7). P. 1111-1123. DOI: 10.1080/21505594.2017.1317412.
9. Ali M. R. [et al] Prevalence of multidrug-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* without defined hypervirulent biomarkers in Anhui, China: a new dimension of hypervirulence // *Front Microbiol*. 2023. Vol. 14. Art. ID 1247091. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1247091.
10. Russo T. A. [et al]. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Classical *K. pneumoniae* // *Journal of clinical microbiology*. 2018. Vol. 56(9) Art. ID e00776-18. DOI: 10.1128/JCM.00776-18.
11. Mikrobny`e siderofory: stroenie, svoystva i funkcii / V. V. Leonov, A. Yu. Mironov, I. V. Anan`ina, E. E. Rubal'skaya, L. G. Sentyurova // *Astraxanskij medicinskij zhurnal*. 2016. Vol. 11. N 4. P. 24-37. (In Russ)
12. Loudon B. C., Haarmann D., Lynne A. M. Use of blue agar CAS assay for siderophore detection // *Journal of microbiology & biology education*. 2011. Vol. 12(1) P. 51-53. DOI: 10.1128/jmbe.v12i1.249.
13. Wilson B. R. [et al] Siderophores in iron metabolism: from mechanism to therapy potential // *Trends in molecular medicine*. 2016. Vol. 22(12). P. 1077-1090. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.10.005

УДК 57:579.61

## ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ КУМАРИНА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Подольяко Е.Т.<sup>1</sup>, студ. 4 курса

Руководители: **Гурина С.В.**<sup>1</sup>, к.б.н., доцент кафедры микробиологии, **Нестерова Н.А.**<sup>2</sup>, научный сотрудник

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

<sup>2</sup>Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук

199004, Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., 31, Российская Федерация

**E-mail:** elizaveta.podolyako@spcpu.ru

Радикальной сополимеризацией синтезированы сополимеры кумарина с N-винилпирролидоном N-винилацетамидом и метил-N-винилацетамидом с диапазоном молекулярных масс и составов. Исследовано влияние условий синтеза сополимеров кумарина на антимикробные свойства полимеров.

**Ключевые слова:** *N-винилпирролидон, N-винилацетамид, метил-N-винилацетамид, кумарин, сополимеры кумарина, радикальная полимеризация, оксикоричная кислота, антимикробная активность.*

Синтез реакционноспособных полимеров и их модификация путем химических превращений с целью получения новых веществ с определенным комплексом свойств, в том числе собственной биологической активностью, является важной и актуальной задачей химии высокомолекулярных соединений. Учитывая феномен быстрой адаптации микроорганизмов к неблагоприятным факторам, в том числе к воздействию антимикробных средств, возрастающие требования к экологической безопасности препаратов и их производства, токсичности и аллергенности биоцидов, существует постоянная необходимость улучшения их свойств. Известна высокая приобретенная устойчивость микроорганизмов к антимикробным средствам. Описаны случаи выживания и размножения потенциально патогенных микроорганизмов в растворах, предназначенных для дезинфекции, адаптации к терапевтическим дозам антибиотиков и полирезистентности к десяткам антимикробных средств.

К настоящему моменту наблюдается рост числа публикаций с критикой четвертичных аммониевых соединений (ЧАС), в частности катаминна. Отмечается, что у одних видов микроорганизмов наблюдается естественная устойчивость к ЧАС, другие быстро ее приобретают, образуя биопленку, нейтрализующую активно действующие вещества. Кроме того, указывают на отсутствие активности ЧАС в отношении возбудителей туберкулеза, пикорновирусов, псевдомонад, мукоидных штаммов стафилококков [1, 2].

Успешное моделирование новых антимикробных средств напрямую зависит от знания механизма противомикробного действия дезинфицирующих средств и структуры микробных клеток, необходимого для выбора наиболее уязвимых мишеней.

Наиболее актуальными направлениями при создании новых антимикробных средств являются не столько повышение их антимикробной активности (так как при этом, как правило, возрастает и их токсичность), сколько преодоление лекарственной устойчивости микроорганизмов, увеличение длительности их действия после обработки поверхностей, снижение токсичности, аллергенности и экологической безопасности.

Некоторые авторы отмечают, что при сравнении таких групп химических соединений, как хлорсодержащие, пероксидные соединения, альдегиды, фенолы и их производные, ЧАС и поверхностно-активные вещества (ПАВ), по таким критериям, как антимикробная активность, токсичность, срок годности, длительность действия, экологическая безопасность производства, наиболее приемлемыми к употреблению являются ионогенные и амфолитные ПАВ. Среди них чаще всего используются такие препараты, как хлоргексидинбиглюконат, вантоцил, долин, синтеллины, петримид, катамин АБ [2].

Полагают, что для катионных ПАВ мишенями взаимодействия являются карбоксильные группы аминокислот и кислых полисахаридов бактерий, а для анионных ПАВ – кетонные группы белков, аминогруппы соответствующих углеводов и липидов, а также фосфатные группы тейхоевых кислот. Наиболее широкое практическое применение находят катионные ПАВ. Это объясняется тем фактом, что в естественных условиях микробные клетки обладают общим отрицательным зарядом.

Антимикробное действие ПАВ зависит от многих причин, в том числе от их химического строения и строения микробных клеток. В основном ЧАС вызывают денатурацию белка и нарушение целостности клеточных мембран.

Задача получения новых биологически активных соединений решается как поиском новых функциональных мономеров с высокой реакционной способностью в реакциях гомо- и сополимеризации, так и реакциями в цепях уже известных полимеров. Перспективным мономером с этой точки зрения представляется кумарин (К) – ненасыщенный ароматический лактон цис-оксикоричной кислоты. Его химические свойства обусловлены наличием в структуре сопряженных колец: бензольного и лактонного, а также двойной связи  $\alpha$ -пиренового кольца. К вступает в реакцию радикальной сополимеризации за счет двойной связи в положении 3, 4  $\alpha$ -пиренового кольца [3].

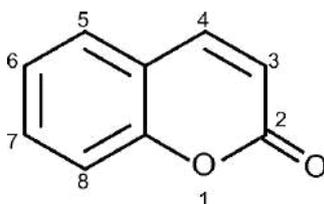


Рисунок. Структура кумарина

К не способен к гомополимеризации, но вступает в реакцию сополимеризации. Большой интерес полимерные соединения вызывают по причине того, что одним из основных факторов лекарственной устойчивости микроорганизмов является снижение проницаемости клеточной стенки для биоцидного переносчика. Полимерные комплексы, служащие переносчиками, увеличивают пассивный транспорт и, как следствие, концентрацию доставленного в клетку соединения, проявляющего антимикробную активность. Описаны сополимеры К с N-винилпирролидоном (ВП), N-винилформамидом (ВФА) и метил-N-винилацетамидом (МВАА), которые впервые были синтезированы Карчмарчиком О.С. с соавторами [4]. Эти сополимеры обладают гипотензивным и противоаритмическим действием.

Раскрытие лактонного кольца позволяет получать водорастворимые сополимеры ВП с оксикоричной кислотой (ОКК), которые не могут быть получены путем радикальной сополимеризации. На основе сополимеров ВП-К, ВФА-К, МВАА-К был разработан метод синтеза водорастворимых сополимеров солей оксикоричной кислоты, обладающих высокой активностью против респираторно-синцитиального вируса человека А 2, вызывающего острые респираторные вирусные инфекции [5]. Сополимеры ВП-К перспективны также для использования в медицине, ветеринарии, растениеводстве как полимеры-носители при синтезе полимерных БАВ с полифункциональной активностью.

**Цель исследования:** синтез сополимеров кумарина с ВП, ВФА, МВАА заданного строения и установление влияния условий синтеза полимеров К с ВП, ВФА, МВАА на антимикробную активность получаемых соединений. Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Синтез сополимеров ВП, ВФА и МВАА с кумарином методом радикальной сополимеризации и последующий гидролиз лактонного кольца кумарина с получением сополимеров ВП, ВФА и МВАА с оксикоричной кислотой;
2. Получение соединений полимеров ВП-ОКК, ВФА-ОКК, МВАА-ОКК с катамином АБ и дальнейшее исследование их физико-химических свойств;
3. Исследование биологической активности полимерных комплексов.

**Материалы и методы:** синтез сополимеров К с ВП, ВФА и МВАА проводили в массе, варьируя содержание инициатора (ДАК) и соотношение мономеров в реакционной среде. Это позволило синтезировать сополимеры К-ВП, К-ВФА, К-МВАА с диапазоном составов и молекулярных масс.

Строение сополимеров подтверждали ИК-спектроскопией.

Молекулярно-массовые и гидродинамические характеристики синтезированных сополимеров были определены в диметилсульфоксиде (ДМСО) методами статического (СРС) и динамического светорассеяния (ДРС).

Сополимеризация ВП, ВФА, МВАА и К в массе протекает в соответствии с основными закономерностями радикальной сополимеризации, когда один из сомономеров не способен к гомополимеризации. В этом случае определяющим фактором, влияющим на молекулярную массу и скорость процесса, является содержание малоактивного сомономера К в реакционной массе.

Установлено, что молекулярную массу сополимеров ВП-К, ВФА-К, МВАА-К можно регулировать условиями проведения сополимеризации: концентрацией инициатора и малоактивного мономера К, природой растворителя.

Сополимеризацию К с ВП, ВФА и МВАА проводили в массе, в атмосфере аргона при температуре 65 °С, используя ДАК в качестве инициатора. Сополимеры выделяли из реакционной смеси осаждением в диэтиловый эфир из раствора ДМФА с последующей сушкой под вакуумом ( $P_{\text{ост}} = 1 \times 10^{-2}$  мм рт. ст.) при комнатной температуре до постоянного веса.

На следующем этапе работы проводили раскрытие лактонного кольца путем щелочного гидролиза. Раскрытие лактонного кольца позволяет получать водорастворимые сополимеры ВП, ВФА, МВАА с оксикоричной кислотой (ОКК), которые не могут быть получены путем радикальной сополимеризации. Целевой сополимер ОКК с ВП выделяли подкислением реакционной массы соляной кислотой, его отделяли на фильтре и сушили. Нейтрализацией ВП-ОКК, ВФА-ОКК, МВАА-ОКК гидроксидами натрия получали водорастворимую соль сополимера.

Состав полученных сополимеров определяли потенциометрическим титрованием: обратным титрованием 0.1 н HCl гидроксида натрия, не вступившего в реакцию после гидролиза 0.1 н NaOH лактонного кольца звеньев К в сополимере, а также по данным элементного анализа на азот, УФ-спектроскопией ( $\lambda = 266.5$  нм).

ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрофотометре «Vertex-70» («Bruker») с приставкой ATR («Pike»).

УФ-спектры регистрировали на УФ-спектрофотометре UV-1280 «Shimadzu».

Полученные натриевые соли оксикоричной кислоты титровались раствором катамина АБ. Целевыми продуктами реакции являются полимеры ВП-ОКК-катамин, ВФА-ОКК-катамин, МВАА-ОКК-катамин.

Микробиологическая активность полученных полимерных соединений на основе оксикоричной кислоты была установлена методом диффузии в агар. Навески полимеров предварительно растворялись в воде и затем полученный раствор вводился в агар. После установления антимикробной активности полимеров был проведен ряд экспериментов по установлению минимальной действующей концентрации полученных комплексов методом серийных разведений. В качестве контроля использовался 0,5 % раствор катамина АБ. Количество вещества катамина АБ в 1 мл добавляемого в МПБ раствора соответствовало количеству вещества катамина в 1 мл раствора полимерного соединения в воде.

**Результаты и обсуждения:** В предварительных экспериментах с использованием метода диффузии в агар была установлена антимикробная активность полученных полимеров, в которых мольная доля звеньев кумарина принималась от 5 до 30 мольных % по сравнению с мономерами ВП, ВФА, МВАА. Данное соотношение мономеров в реакционной смеси является наиболее целесообразным, поскольку при увеличении процентного содержания кумарина повышается его степень связывания с катамином АБ на стадии добавления катионного ПАВ. Характерной особенностью данных соединений является влияние степени связывания на их биологическую активность: чем она выше, тем меньше биологическая активность полимера. Данную особенность подтверждают результаты проверки противомикробной активности одного из полимеров ВП-ОКК-катамин, который оказался менее активным в отношении культуры Г+ бактерий *Staphylococcus aureus*, чем 0,5 % раствор катамина АБ. Это обусловлено тем, что соединение было выделено из раствора, в котором наблюдалась опалесценция, что свидетельствует о высокой степени связывания полимера-носителя ВП-ОКК с катамином АБ, и, следовательно, его низкой растворимости в воде и сниженной антимикробной активности.

Методом серийных разведений с последующим пересевом на МПА были установлены минимальные действующие концентрации полученных полимеров и катамина АБ, которые, как правило, совпадали. У полимеров ВФА-ОКК-катамин, в отличие от соединений винилпирролидона и метил-N-винилацетамида, обнаружено бактериостатическое действие.

На базе НИИ гриппа имени А. А. Смородинцева было исследовано цитотоксическое действие полимеров-носителей ВФА-ОКК и ВП-ОКК. Цитотоксическое действие считается высоким при его значениях больше 8. Результаты исследований на клетках Hep-2, MDCK и Vero-81 представлены в таблице 1. Кроме того, была подтверждена противовирусная активность указанных выше полимеров в отношении респираторно-синцитиального вируса человека (РСВ), вирусов гриппа (Aichi) и герпеса (HSV). Полученные значения химико-терапевтического индекса (ХТИ) представлены в таблице 2.

**Таблица 1 – Цитотоксическое действие полимеров ВФА-ОКК, ВП-ОКК**

	ЦТД Hep-2	ЦТД MDCK	ЦТД Vero-81
ВП-ОКК	344,6	>1000	>300
ВФА-ОКК	569,5	>1000	>300

**Таблица 2 – Химико-терапевтический индекс полимеров ВФА-ОКК, ВП-ОКК**

	ХТИ РСВ	ХТИ Aichi	ХТИ HSV
ВП-ОКК	132,5	<3,3	1,3
ВФА-ОКК	210,9	<3,3	12,8

**Заключение:** получен ряд полимерных соединений различного состава и молекулярных масс на основе поливиниламидов – ВП, ВФА, МВАА – с добавлением мономеров кумарина. Исследовано влияние условий получения их производных с катионным ПАВ на антимикробную активность целевых соединений. Выявлена антимикробная активность полимеров вида ВП-ОКК-катамин, ВФА-ОКК-катамин, МВАА-ОКК-катамин в отношении микробной культуры *Staphylococcus aureus*, определены минимальные действующие концентрации данных соединений, а также обнаружена бактериостатическое действие комплекса ВФА-ОКК-катамин. У полученных полимеров наблюдали высокие показатели цитотоксического действия и противовирусная активность в отношении респираторно-синцитиального вируса человека, вирусов гриппа и герпеса.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.27.00 Микробиология

61.59.37 Химическая модификация высокомолекулярных соединений

76.03.43 Медицинская микробиология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гудкова Е. И., Красильникова А. А., Рябцева Н. Л. Прошлое, настоящее и будущее четвертичных аммонийных соединений // Дезинфекционное дело. 2002. N4. С. 51-53.

2. Воинцева И. И., Гембицкий П. А. Полигуанидины – дезинфекционные средства и полифункциональные добавки в композиционные материалы. Москва: ЛКМ-пресс. 2009.304 с.
3. Kropachev V. A., Brodskii I. V., Abyshv A. Z., Gusarova I. O. Structure of polymeric coumarins. I. Determination of the double bonds in copolymers and the initial coumarins by ozonization // Chemistry of Natural Compounds. 1979. Vol. 15(5). P. 557-560.
4. Abyshv A. Z., Denisenko P. P., Brodskii I. V., Kropachev V. A. Polymeric coumarin derivatives // Chemistry of Natural Compounds. 1974. Vol. 10. N 6. P. 737-742.
5. Панарин Е. Ф., Нестерова Н. А., Штро А. А. Сополимеры N-виниламидов с солями оксикоричной кислоты: патент РФ 2796753. Заявл. N 2022117059, 24.06.2022. Оpubл. 29.05.2023. Бюл. N 16. С. 8 с.
6. Панарин Е. Ф., Лавров Н. А., Соловский М. С., Шальнова Л. И. Полимеры – носители биологических активных веществ. Санкт-Петербург: ЦОП «Профессия», 2014. 304 с.

## SUMMARY

### SYNTHESIS OF POLYMER COMPLEXES OF COUMARIN AND INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

Podolyako E.T.<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student

Supervisors: **Gurina S.V.**<sup>1</sup>, Ph.D., Associate Professor, Department of Microbiology, **Nesterova N.A.**<sup>2</sup>, researcher

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences

199004, St. Petersburg, Bolshoy Ave. V.O., 31, Russian Federation

**E-mail:** elizaveta.podolyako@spcpcu.ru

Coumarin copolymers with N-vinylpyrrolidone, N-vinylacetamide and methyl-N-vinylacetamide with a range of molecular weights and compositions were synthesized by radical copolymerization. The influence of the conditions for the synthesis of coumarin copolymers on the antimicrobial properties of the polymers was studied.

**Key words:** *N-vinylpyrrolidone, N-vinylacetamide, methyl-N-vinylacetamide, coumarin, copolymers of coumarin, radical polymerization, hydroxycinnamic acid, antimicrobial activity.*

## REFERENCES

1. Gudkova E. I., Krasilnikova A. A., Ryabtseva N. L. Past, present and future of quaternary ammonium compounds // Disinfection business. 2002. N4. P. 51-53.(In Russ.)
2. Vointseva I. I., Gembitsky P. A. Polyguanidines are disinfectants and multifunctional additives in composite materials. Moscow: LKM-press. 2009. 304 p. (In Russ.)
3. Kropachev V. A., Brodskii I. V., Abyshv A. Z., Gusarova I. O. Structure of polymeric coumarins. I. Determination of the double bonds in copolymers and the initial coumarins by ozonization // Chemistry of Natural Compounds. 1979. Vol. 15(5). P. 557-560.
4. Abyshv A. Z., Denisenko P. P., Brodskii I. V., Kropachev V. A. Polymeric coumarin derivatives // Chemistry of Natural Compounds. 1974. Vol. 10. N 6. P. 737-742.
5. Panarin E. F., Nesterova N. A., Shtro A. A. Copolymers of n-vinylamides with salts of hydroxycinnamic acid: patent RUS 2796753 Appl. 2022117059, 24.06.2022. Publ. 05.29.2023. Bull. N16. 8 p. (In Russ.)
6. Panarin E. F., Lavrov N. A., Solovsky M. S., Shalnova L. I. Polymers are carriers of biological active substances. Saint-Petersburg:ЕРС «Profession», 2014. 304 p. (In Russ.)

УДК 574/577:579

### АНАЛИЗ СОСТАВА РАСТИТЕЛЬНЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД ДЛЯ ПРОДУКТИВНОСТИ *CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM*

Полякова А.О., асп. 3 курса

Руководитель: **Терлецкий В.П.**, д.б.н., профессор

Федеральное государственное унитарное предприятие «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов»

Санкт-Петербург, г. Красное Село, ул. Свободы, д. 52, 198320, Российская Федерация

**E-mail:** a.o.polyakova@niivs.ru

В ходе проведенных исследований были предложены несколько разных составляющих для питательных сред: гороховый и соевый пептон и обогащение витаминами. Вследствие чего был проанализирован состав питательных сред, которые влияют на рост коллагеназ *Clostridium histolyticum*.

**Ключевые слова:** питательные среды, гороховый пептон, соевый пептон, дрожжевой экстракт, коллагеназа, клострипаин, *Clostridium histolyticum*.

Для получения микробных коллагеназ из *Clostridium histolyticum* используют среды животного происхождения. Однако при производстве препаратов медицинского назначения рекомендуется заменить животные компоненты на растительные [3]. Растительные среды могут стать альтернативой средам животного происхождения для культивирования клостридий благодаря своему богатому аминокислотному составу [1]. Питательные среды растительного происхождения или среды с определенным химическим составом повышают надежность и воспроизводимость полученных данных, что дает существенные преимущества в производстве и регистрации получаемых продуктов медицинского назначения [1].

Целью данной работы стал анализ подбора оптимального состава питательной среды при культивировании бактерий *Clostridium histolyticum*.

Объектом исследования служил штамм *Clostridium histolyticum* 468. Предметом исследования было влияние пептонов разного происхождения на рост культуры.

В работе нами были выбраны среды на основе дрожжевого экстракта, соевого пептона и горохового пептона, обогащали выбранные пептоны желатином из кожи рыб, фосфатами, минералами и раствором витаминов и микроэлементов.

Были определены составы для 4 питательных сред:

1 среда: соевый пептон (1,5 %) и гороховый пептон (1,5 %), обогащенный желатином из кожи рыб (5 %),  $\text{CaCl}_2$  – 1мМ.

2 среда: соевый пептон (1,5 %) и гороховый пептон (1,5 %), обогащенный желатином из кожи рыб (2 %),  $\text{CaCl}_2$  – 1мМ.

3 среда: соевый пептон (3,16 %) и дрожжевой экстракт (0,5 %), обогащенный фосфатами и минералами (0,9 %).

4 среда: соевый пептон (1,5 %) и гороховый пептон (1,5 %), обогащенный раствором витаминов (рибофлавин, ниацин, пантотенат кальция, пимелиновая кислота, пиридоксин, тиамин) и микроэлементов (0,5 %).

Культивирование проводили в термостате при температуре 37 °С в течение 48 часов. Через 48 часов роста культуру оценивали визуально. Во флаконах наблюдался активный рост микроорганизмов. Для определения коллагеназной активности использовался метод фирмы, с окрашенным коллагеном.

В результате проведенных исследований, были получены результаты коллагеназной активности и клострипаиновой активности, а также их отношение, представленные в таблице.

**Таблица – Результаты коллагеназной и клострипаиновой активности**

Наименование полупродукта	Коллагеназная активность КЕ/мл	Активность клострипаина КЛ/мл	Отношение коллагеназной к клострипаиновой активности (К) КЕ/КЛ
Среда 1	409,31	85,93	4,7
Среда 2	994,05	105,03	9,5
Среда 3	680,05	299,695	2,2
Среда 4	286,58	25,46	11,23

Согласно проведенному исследованию в растительной питательной среде 1 и 2, которые отличались лишь процентным содержанием желатина кожи рыб, коллагеназная активность отличалась в 2 раза. На среде 2 коллагеназная активность была выше остальных, 994,05 КЕ/мл, что говорит о том, что 2 % содержания желатина кожи рыб достаточно для коллагеназной активности.

На питательной среде 3 был отмечен огромный рост активности клострипаина (299,695 КЛ/мл), самый высокий в проведенном исследовании. В присутствии клострипаина происходит разрушение коллагеназы, которая является для него субстратом. В среде 3 было повышенное содержание соевого пептона (3,16 %), чем в представленных ранее средах, и был добавлен дрожжевой экстракт (0,5 %). Изучая литературные источники, обычно компоненты на основе сои и дрожжевых экстрактов способны поддерживать скорость роста, а также экспрессию и секрецию протеаз при использовании для замены пептонов животного происхождения [1]. Но в случае использования на 3 среде дрожжевого экстракта помимо высокой коллагеназной активности росла и клострипаиновая активность.

Было выявлено, что при культивировании на питательной среде 4 показатели отношения коллагеназной активности к клострипаиновой активности было самое высокое. Также, активность клострипаина на питательной среде 4 была ниже всех представленных. Внесение витаминов в питательную среду на культивирование продуцента коллагеназы не влияло.

Если сравнивать с патентными данными, то в патенте WO 2013177647 A1 была описана питательная среда на основе растительных пептонов, и изначально сравнивали влияние концентраций пептонов сои, хлопка, пшеницы, дрожжевого экстракта с добавлением дополнительных компонентов (солей, витаминов, аминокислот) на продуктивность коллагеназы [4]. Были подобраны оптимальные соотношения для культивирования клостридий, состав которого был в одинаковых друг к другу соотношениях, а именно 3 % дрожжевого экстракта и 3 % соевого пептона, с добавлением цистеина 0,0625 %, а также дополнительно были внесены раствор витаминов и минералов 0,375 %. Отличие этой среды, было в том, что витамины были выбраны из группы, состоящей из биотина, пимелиновой кислоты, никотинамида, пантотената кальция, фолиевой кислоты, нитрата тиамина, рибофлавина. В результате коллагеназная активность увеличивается в 3-4 раза на основе растительной среды, при сравнении с мясной средой. А, например, в исследованиях среды 4 были использованы похожие растворы витаминов, единственное отличие было в том, что был

добавлен рибофлавин, и пиридоксин. Что в нашем эксперименте не повлияло на выработку коллагеназной активности, но возможно оказало влияние на выработку кластрипайна.

В литературных источниках были данные о высоком росте культуры при использовании желатина [1]. В патенте US20100086971 был описан состав растительной среды на основе: гороховый пептон (5 %) или соевый пептон (2,5 %) с добавлением желатина рыб (от 2 до 10 %) [5]. Они использовали только один пептон, что не повлияло на выработку коллагеназной активности 512 Е/л при использовании горохового пептона (5 %) и 515 Е/л с использованием соевого пептона (2,5 %). В результате коллагеназная активность увеличивается в 2 раза на основе растительной среды, при сравнении с мясной средой.

В связи с чем, можно предположить, что исследованные среды на основе соевого и горохового пептонов (среды 1, 2, 4) оказались более эффективными, чем исследования на основе соевого пептона и дрожжевого экстракта (среда 3).

В результате проведенной работы показано – из исследованных сред перспективными являются: среда 2, в состав которой входит соевый и гороховый пептон в количестве 1,5 % и желатин из кожи рыб в количестве 2 % и среда 4, в состав которой входит соевый и гороховый пептон и дополнительно обогащённой витаминами и микроэлементами.

В связи с этим можно сделать выводы:

- исследования среды на основе соевого и горохового пептонов оказались более эффективными, чем исследованные среды на основе соевого пептона и дрожжевого экстракта.

- обогащение питательных сред минералами и витаминами практически не влияет на показатели синтеза коллагеназы.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов».

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.00.00 Биология

34.19.21 Особенности поведения клеток в культуре

34.27.00 Микробиология

34.27.19 Рост и культивирование микроорганизмов

### ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности биотехнологий кластридиальных коллагеназ – перспективных ферментов медицинского назначения / А. Д. Конон, С. В. Петровский, М. Ю. Шамбурова [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. 2016. N 2 (56). С.45-57.

2. Штамм *Clostridium histolyticum* – продуцент коллагеназы: патент РФ 2684220 /В. П. Трухин, С. В. Уйба, И. В. Красильников, Е. Л. Салимова, А. Д. Конон, Ю. М. Васильев. Заявл. 2018110455, 23.03.2018. Опубл. 04.04.2019. Бюл. N 10. 7 с.

3. Указания по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения // PharmAdvisor. URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3651/> (Дата обращения 02.02.2024).

4. Culture medium for bacteria of the genus clostridium without components of animal origin, and method for producing a supernatant containing one or more proteases with collagenolytic and gelatinolytic activity: patent WO 2013177647 A1 / M. C. Alegria, L. C. Fardelone, M. B. R. Delalana, J. E. Thiemann, F. S. Astolfi, R. C. D. Moreira, O. D. Castro Pacheco. Appl. PCT/BR2013/000192, 2013.05.29. Publ. 2013.12.05. // Google Patent. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO1998024889A1/en> (Accessed: 15.02.2024)

5. Growth medium for clostridium histolyticum: patent US 20100086971 A1 / B. Suppmann, W. Hoelke, A. Hoffmann, T. Marx, K. Sonn, J.-P. Thalhofer. Appl. 12/478,306, 2009.06.04. Publ. 2010.04.08. // Google Patent. Available at: <https://patents.google.com/patent/US20100086971A1/en> (Accessed 15.02.2024)

### SUMMARY

#### ANALYSIS OF THE COMPOSITION OF PLANT NUTRIENT MEDIA FOR THE PRODUCTIVITY OF *CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM*

Polyakova A.O., 3<sup>rd</sup> year postgraduate student

Head: Terletsky V.P., doctor of biological sciences, professor

Federal State Unitary Enterprise «St. Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Serums and an enterprise for the production of bacterial preparations»

St. Petersburg, Krasnoe Selo, Svobody str., 52, 198320, Russian Federation

E-mail: a.o.polyakova@niivs.ru

In the course of the research, several different components for nutrient media were proposed: pea and soy peptone and vitamin fortification. As a result, the composition of nutrient media that affect the growth of collagenases of *Clostridium histolyticum* was analyzed.

**Key words:** *nutrient media, pea peptone, soy peptone, yeast extract, collagenase, clostripain, Clostridium histolyticum.*

## REFERENCES

1. Features of clostridial collagenase' biotechnology – emerging enzymes for medical application / A. D. Konon, S. V. Petrovsky, M. Yu. Shamburova [et al.] // Emergency medicine. 2016. Vol. 2 (56). P. 45-57. (In Russ.)
2. Strain of Clostridium histolyticum – producer of collagenase: patent RUS 2684220 / V. P. Trukhin, S. V. Ujba, I. V. Krasilnikov, E. L. Salimova, A. D. Konon, Y. M. Vasilev. Appl. 2018110455, 2018.03.23. Publ. 04.04.2019. Bull. N 10. 7 p. (In Russ.)
3. Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA/410/01 rev.3) // PharmAdvisor. Available at: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3651/> (Accessed: 02.02.2024) (In Russ.)
4. Culture medium for bacteria of the genus clostridium without components of animal origin, and method for producing a supernatant containing one or more proteases with collagenolytic and gelatinolytic activity: patent WO 2013177647 A1 / M. C. Alegria, L. C. Fardelone, M. B. R. Delalana, J. E. Thiemann, F. S. Astolfi, R. C. D. Moreira, O. D. Castro Pacheco. Appl. PCT/BR2013/000192, 2013.05.29. Publ. 2013.12.05. // Google Patent. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO1998024889A1/en> (Accessed: 15.02.2024)
5. Growth medium for clostridium histolyticum: patent US 20100086971 A1 / B. Suppmann, W. Hoelke, A. Hoffmann, T. Marx, K. Sonn, J.-P. Thalhofer. Appl. 12/478,306, 2009.06.04. Publ. 2010.04.08. // Google Patent. Available at: <https://patents.google.com/patent/US20100086971A1/en> (Accessed 15.02.2024)

УДК 57.021

### РАЗРАБОТКА АНАЛИЗА ОТНОСИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРЕПАРАТА AAV9-SMN1 ДЛЯ ТЕРАПИИ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

Роденков Е.М.<sup>1,2</sup>, асп. 2 года обучения (ORCID: 0009-0007-7295-2405)

Руководители: **Кожемякина Н.В.**<sup>1,2</sup>, к.б.н., доцент, руководитель отдела биологических исследований «БИОКАД» (ORCID: 0009-0002-5951-4973), **Зонис Ю.А.**<sup>2</sup>, руководитель лаборатории перспективных биоисследований отдела биологических исследований «БИОКАД» (ORCID: 0009-0003-6537-3705)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

<sup>2</sup>«БИОКАД»

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38 лит. а, Российская Федерация

**E-mail:** rodenkov.evgenij@pharminnotech.com

Один из способов терапии моногенного заболевания – спинальной мышечной атрофии (СМА) заключается в доставке терапевтической последовательности с помощью аденоассоциированного вируса 9 серотипа. Для анализа сопоставимости при изменении в производственном процессе, для оценки качества производственных серий, полноты, необходимо количественно измерять биологическую активность продукта. Для количественной оценки биологической активности рекомендуется использовать анализы относительной активности. Целью данного исследования является разработка анализа относительной активности для оценки препарата на основе рекомбинантного аденоассоциированного вируса 9 серотипа, несущего ген *SMN1* (rAAV9-SMN1), для терапии спинальной мышечной атрофии. В результате исследования мы показали, что для оценки относительной активности препарата rAAV9-SMN1 подходит модель Slope ratio.

**Ключевые слова:** *CMA, rAAV9, relative potency, slope ratio.*

Спинальная мышечная атрофия (СМА) – это моногенное нейродегенеративное заболевание, которое возникает при недостатке белка SMN (Survival of Motoneuron) вызванного делецией или мутацией гена *SMN1* и недостаточным количеством копий гена *SMN2*. *SMN2* отличается от *SMN1* заменой цитозина на тимин в экзоне 7, что приводит к вырезанию 7 экзона во время сплайсинга, поэтому *SMN2* способен скомпенсировать только 10-15 % белка SMN. SMN – это многофункциональный белок, экспрессирующийся во всех типах клеток, однако в первую очередь белок необходим для выживаемости моторных нейронов [1-3].

Тяжесть заболевания обратно пропорциональна количеству копий гена *SMN2*. Наиболее распространенным типом является тяжелая форма СМА 1 типа [2]. На сегодняшний день одобрено 3 препарата для терапии СМА – это Нусинерсен (Spinraza, Biogen), Рисдиплам (Evrysdi, Roche) и Онасемноген абепарвовек (Zolgensma, Novartis). Механизм действия Нусинерсена и Рисдиплама основан на модификации сплайсинга гена *SMN2*. Механизм действия Онасемногена абепарвовек заключается в вирусной доставке гена *SMN1*, кодирующего полноразмерный белок SMN.

Генотерапевтические продукты относятся к лекарственным препаратам передовой терапии (Advanced Therapy Medicinal Product, АТМР). Для разработки и производства безопасных, эффективных и качественных препаратов необходимо исследовать характеристики продукта на протяжении всего процесса производства. Одним из важнейших показателей качества генотерапевтических лекарственных препаратов является биологическая активность – способность препарата оказывать определённый биологический эффект. Количественная мера биологической активности – специфическая активность [4].

Ввиду сложности продуктов генной терапии, сложности реализации их терапевтического эффекта, получение воспроизводимых значений абсолютной специфической активности (absolute potency, AP) может быть затруднено из-за присущей биологическим тестам изменчивости (использование клеточных линий, внутрилабораторные условия проведения эксперимента). Для снижения варибельности результатов рекомендуется оценивать относительную специфическую активность (relative potency, RP) [5].

**Целью** данного исследования является разработка анализа относительной активности для оценки препарата rAAV9-SMN1 для терапии спинальной мышечной атрофии.

Для измерения RP одновременно проводят оценку тестируемого образца относительно стандартного образца, важно заметить, что измерения происходят в одно и то же время, в одних и тех же условиях, вследствие чего удаётся получать менее варибельные и более воспроизводимые результаты. На рисунке 1, 2, 3 представлены модели оценивания RP [5].

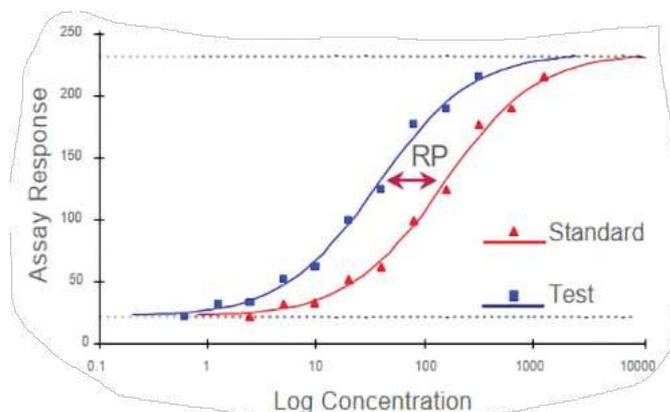


Рисунок 1. Модель нелинейных кривых

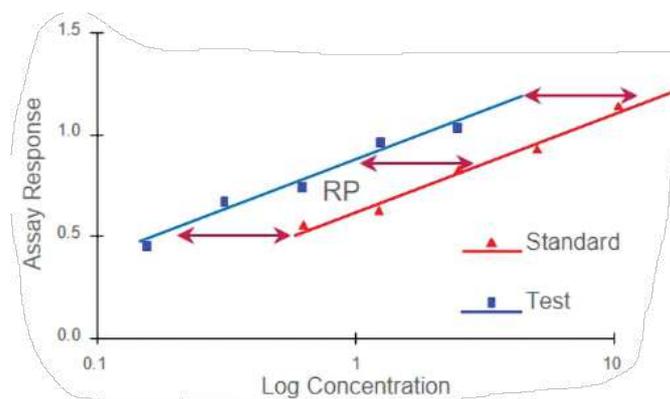


Рисунок 2. Модель параллельных кривых

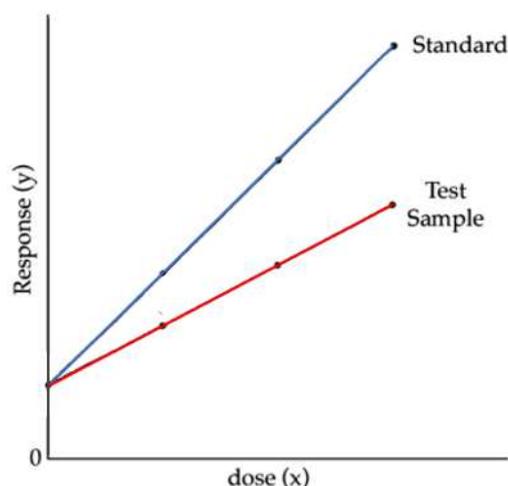


Рисунок 3. Модель slope ratio

Выбор модели оценки RP зависит от функции, которая описывает зависимость сигнала от дозы препарата. На рисунках 1 и 2 представлены модели нелинейных кривых и параллельных кривых соответственно, RP которых зависит от

смещения кривой тестируемого образца относительно кривой стандартного образца. На рисунке 3 представлена модель Slope ratio, где RP оценивается по отношению углов наклона прямых тестируемого и стандартного образцов.

**Материалы и методы.** *Культивирование.* Субкультивирование клеточной линии U87 осуществляли на среде ЕМЕМ («ПанЭко», Россия), содержащей глутамин («ПанЭко», Россия) и неинaktivированную сыворотку FBS (Биолот, Россия). Флакон с клеточной культурой инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе (Binder, Германия).

*Трансдукция клеток рекомбинантным аденоассоциированным вирусом 9 серотипа, несущего ген SMN1 (rAAV9-SMN1).* Трансдукцию проводили в 48-луночной планшете (Corning, США). Вносили препарат rAAV9-SMN1 с различными концентрациями стандартного и тестируемого образца. Содержимое планшета перемешивали на шейкере (Biosan, Латвия), после чего инкубировали планшеты в CO<sub>2</sub>-инкубаторе.

*Определение концентрации общего белка.* Измеряли концентрацию общего белка с помощью коммерческого набора Pierce BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Лизис клеток осуществляли экстрагирующим буфером (Abscam, США), содержащим ингибиторы протеаз (Roche, Швейцария). В 96-луночный планшет (Corning, США) вносили разведённые исследуемые клеточные лизаты в двух повторах и разведённые образцы калибровочной кривой, содержащие бычий сывороточный альбумин определённой концентрации (BSA) (Thermo Fisher Scientific, США). Для количественного определения общего белка добавляли рабочий раствор, приготовленный из реагентов А и В набора для определения белка (Thermo Fisher Scientific, США). Оптическую плотность растворов измеряли в диапазоне длин волн зелёного спектра излучения, по калибровочной кривой определяли концентрацию общего белка в исследуемых клеточных лизатах.

*Иммуноферментный анализ.* Концентрацию белка SMN в клеточных лизатах U87 определяли посредством иммуноферментного анализа, где на используемом планшете (Abscam, США) были иммобилизованы моноклональные антитела к белку SMN. После взаимодействия иммобилизованных антител и клеточного лизата последовательно добавляли поликлональные кроличьи антитела к SMN (Abscam, США), а затем раствор антивидовых антител, конъюгированных с HRP (Abscam, США). Вносили раствор субстратной смеси с хромогенным субстратом тетраметилбензидином (Abscam, США). Реакцию тетраметилбензидина с HRP останавливали добавлением стоп-раствора (Abscam, США) и измеряли оптическую плотность растворов в лунках на микропланшетном спектофотометре M Plex (Tecan, Швейцария). Концентрацию белка SMN в образце определяли по калибровочному графику, построенному с использованием данных оптической плотности стандартных растворов с помощью ПО Magellan Tracker (Tecan, Швейцария).

*Обработка результатов.* Результаты анализов обрабатывали с помощью ПО Magellan Tracker (Tecan, Швейцария) и ПО Excel (Microsoft, США).

**Результаты и обсуждение.** Для оценки RP проводили трансдукцию клеток U87 препаратом rAAV9-SMN1 в широком диапазоне концентраций (доза, множественность инфекции, Multiplicity of infection, MOI). Результаты зависимости сигнала оптической плотности (OD) от концентрации rAAV9-SMN1 представлены на рисунке 4.

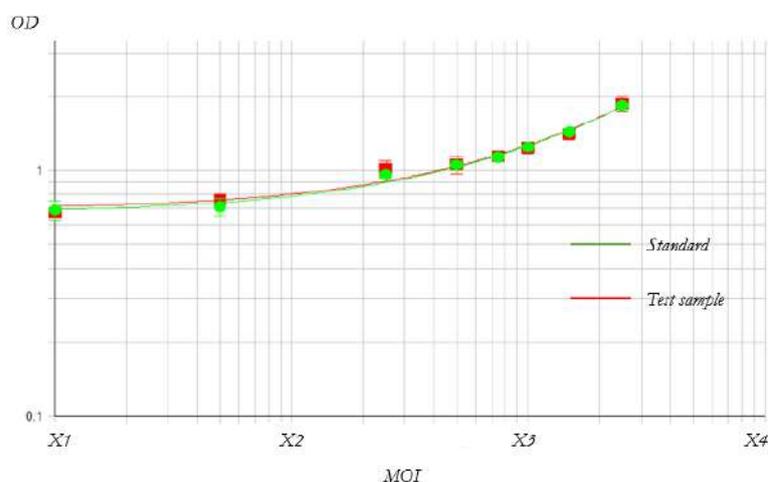


Рисунок 4. График зависимости оптической плотности от концентрации внесённого препарата rAAV9-SMN1

На рисунке 4 показано, что использование растворов в широком диапазоне концентраций препарата не позволяет использовать модель нелинейных кривых, поскольку не удалось достичь верхнего плато для построения 4-параметрической кривой (S-образной). Увеличение используемых концентраций экономически нецелесообразно.

Следующим шагом использовали разведения препарата rAAV9-SMN1 при более низких концентрациях, чтобы попасть в линейный участок зависимости сигнала от дозы препарата. На рисунках 5, 6, 7 представлен график линейной зависимости OD от дозы внесённого препарата.

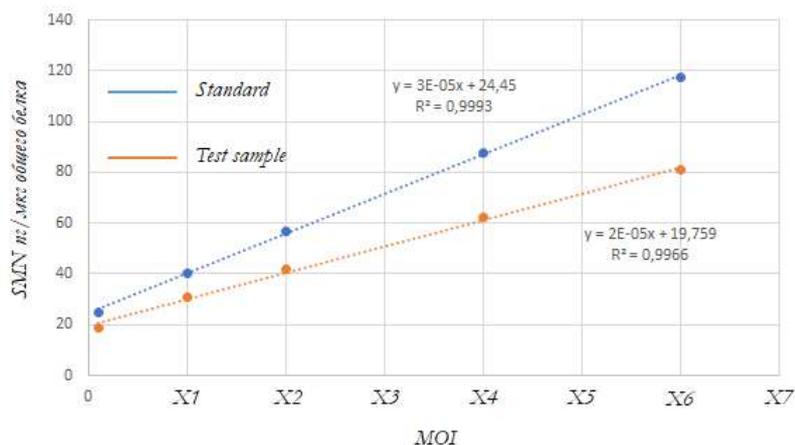


Рисунок 5. График линейной зависимости концентрации SMN в клеточных лизатах от дозы препарата гAAV9-SMN1

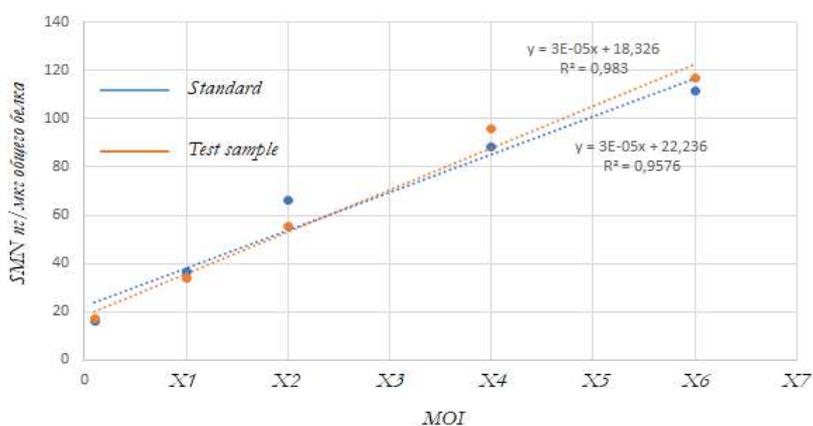


Рисунок 6. График линейной зависимости концентрации SMN в клеточных лизатах от дозы препарата гAAV9-SMN1

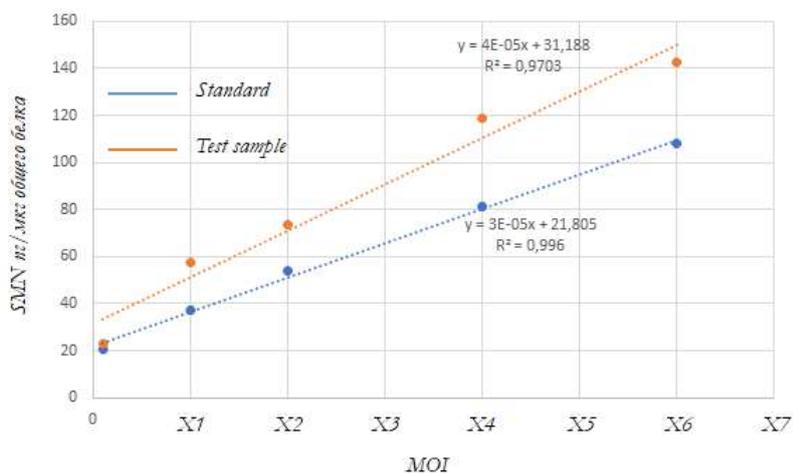


Рисунок 7. График линейной зависимости концентрации SMN в клеточных лизатах от дозы препарата гAAV9-SMN1

На рисунке 5, 6, 7 показано, что зависимость сигнала в исследуемом диапазоне доз препарата гAAV9-SMN1 подчиняется линейной аппроксимации ( $R^2 > 0,95$ ). В качестве модели оценки RP подходит Slope ratio, так как прямая тестируемого образца и стандартного не параллельны (угловые коэффициенты неравны, кроме частного случая, когда  $RP = 100\%$ ). Для расчёта RP необходимо разделить значение углового коэффициента прямой тестируемого образца на значение углового коэффициента прямой стандартного образца.

Значение RP по результатам, представленным на рисунке 5, 6, 7 равно 66, 110, 135 % соответственно. Использование модели Slope ratio позволяет оценивать менее активные, равные по активности, более активные исследуемые образцы, что продемонстрировано на рисунках 5, 6, 7.

**Заключение.** В ходе данного исследования было показано, что использование модели нелинейных кривых для оценки относительной активности невозможно, поскольку не удаётся построить 4-параметрическую кривую, а использование более высоких концентраций препарата в анализе экономически нецелесообразно.

Использование более низких доз rAAV9-SMN1 позволили использовать линейную модель оценки относительной активности – модель Slope ratio.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.29 Клиническая фармакология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Talbot K., Tizzano E. F. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era // *Gene Ther.* 2017. Vol. 24. N 9. P. 529–533. doi: 10.1038/gt.2017.52
2. Al-Zaidy S. A., Mendell J. R. From clinical trials to clinical practice: practical considerations for gene replacement therapy in SMA type1 // *Pediatr Neurol.* 2019. Vol. 100. P. 3–11. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007
3. Coque E., Raoul C., Bowerman M. ROCK inhibition as a therapy for spinal muscular atrophy: understanding the repercussions on multiple cellular targets // *Front Neurosci.* 2014. Vol. 8. Art. 271. doi: 10.3389/fnins.2014.00271
4. Advanced therapy medicinal products: Overview // European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>. (Accessed14.02.2024.)
5. Understanding absolute and relative potency assay for optimal results // Quantics biostatistics. Available at: <https://www.quantics.co.uk/blog/potency-assay-relative-or-absolute/> (Accessed14.02.2024.)

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF RELATIVE POTENCY ASSAY TO EVALUATE AAV9-SMN1 FOR THE THERAPY OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY

Rodenkov E.M.<sup>1,2</sup>, 2<sup>nd</sup> year PhD student (ORCID: 0009-0007-7295-2405)

Supervisors: **Kozhemiakina N.V.**<sup>1,2</sup>, candidate of chemical sciences, docent, Bioassay Department leader «BIOCAD» (ORCID: 0009-0002-5951-4973), **Zonis J.A.**<sup>2</sup>, Advanced Bioassay Division leader of Bioassay Department «BIOCAD» (ORCID: 0009-0003-6537-3705)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popov, 14, Russian Federation

<sup>2</sup>«BIOCAD»

198515, St. Petersburg, settlement Strelna, Svyazi St., 38, litera a, Russian Federation

**E-mail:** rodenkov.evgenij@pharminnotech.com

One of the methods for treating a monogenic disease – spinal muscular atrophy (SMA), is to deliver a therapeutic sequence using adeno-associated virus serotype 9. To analyze comparability by a changed manufacturing process, to assess the quality of production batches, identity, it is necessary to quantitatively measure the biological activity of the product. Relative potency assay is recommended to evaluate the biological activity. The purpose of this study is to develop a relative potency assay to evaluate the drug based on recombinant adeno-associated virus serotype 9 carrying the SMN1 gene (rAAV9-SMN1) for the treatment of spinal muscular atrophy. As a result of the study, we showed that the Slope ratio model is suitable for evaluate the relative activity of the drug rAAV9-SMN1.

**Key words:** CMA, rAAV9, relative potency, Slope ratio.

## REFERENCES

1. Talbot K., Tizzano E. F. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era // *Gene Ther.* 2017. Vol. 24. N 9. P. 529–533. doi: 10.1038/gt.2017.52
2. Al-Zaidy S. A., Mendell J. R. From clinical trials to clinical practice: practical considerations for gene replacement therapy in SMA type1 // *Pediatr Neurol.* 2019. Vol. 100. P. 3–11. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007
3. Coque E., Raoul C., Bowerman M. ROCK inhibition as a therapy for spinal muscular atrophy: understanding the repercussions on multiple cellular targets // *Front Neurosci.* 2014. Vol. 8. Art. 271. doi: 10.3389/fnins.2014.00271
4. Advanced therapy medicinal products: Overview // European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>. (Accessed14.02.2024.)
5. Understanding absolute and relative potency assay for optimal results // Quantics biostatistics. Available at: <https://www.quantics.co.uk/blog/potency-assay-relative-or-absolute/> (Accessed14.02.2024.)

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИТРА IGG АНТИТЕЛ К ВИРУСАМ КОРИ И КРАСНУХИ  
С ПОМОЩЬЮ ИФА ТЕСТ-СИСТЕМ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ****Романовская В.А.**<sup>1</sup>, студ. 4 курса бакалавриата (ORCID: 0009-0005-5928-716X)Руководители: **Антипова А.Ю.**<sup>2</sup>, к.б.н., ст. научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии (ORCID: 0000-0002-7763-535X), **Ананьева Е.П.**<sup>1</sup>, к.б.н., доцент каф. микробиологии (ORCID: 0009-0006-4165-1856)<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация<sup>2</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера  
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, Российская Федерация**E-mail:** wa.romanowa@gmail.com

В связи с действующей в стране программой элиминации кори и краснухи, а также ростом заболеваемости в стране и мире, исследование популяционного иммунитета к этим инфекциям не теряет своей актуальности. Общепринятым и наиболее доступным методом диагностики гуморального иммунитета против вирусов кори и краснухи является метод ИФА. Целью работы является определение титра IgG антител к вирусам кори и краснухи с помощью различных ИФА тест-систем отечественного и зарубежного производства. Получены результаты исследования образцов сывороток крови на тест-системах разных производителей – отечественных и зарубежных, сделаны выводы об их схожести.

**Ключевые слова:** *корь, краснуха, специфические антитела, тест-системы, метод ИФА.*

Корь – одно из наиболее контагиозных вирусных заболеваний, которое передается воздушно-капельным и контактным путем. В последние годы наблюдается рост заболеваемости в стране и мире. Рост числа непривитых лиц создает предпосылки для циркуляции болезни. Распространению кори способствует увеличение трафика, в том числе из территорий, неблагополучных по кори: трудовая миграция, туристические поездки.

Краснуха является менее контагиозной инфекцией по сравнению с корью, но представляет особую опасность из-за тератогенности вируса. Однако с введением обязательной и дополнительной вакцинации [1] заболеваемость значительно снизилась. В Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) за последние 3 года случаи краснухи не регистрировались.

Россия присоединилась к программе элиминации кори и краснухи, разработанной ВОЗ. Оценка поствакцинального иммунитета нужна для разработки стратегии борьбы с корью и краснухой, и выявления незащищенных лиц.

Метод иммуноферментного анализа имеет ряд достоинств, которые позволяют применять его в самых разных областях. Для оценки иммунного статуса по отношению к вирусам кори и краснухи, согласно руководству ВОЗ, применяется метод количественного ИФА [2, 3], для проведения которого используются тест-системы разных производителей [4].

**Цель:** исследование образцов сывороток крови с помощью ИФА тест-систем разных производителей для определения IgG антител к вирусам кори и краснухи.

**Задачи:**

1. Постановка ИФА на выявление IgG антител к вирусу кори на тест-системе отечественного производства.
2. Постановка ИФА на выявление IgG антител к вирусу кори на импортной тест-системе.
3. Постановка ИФА на выявление IgG антител к вирусу краснухи на тест-системе отечественного производства.
4. Постановка ИФА на выявление IgG антител к вирусу кори на импортной тест-системе.
5. Статистическая обработка результатов.

**Материалы и методы.** Ретроспективно исследованы 184 образца сывороток крови из коллекции ФБУН НИИЭМ им. Пастера, полученные в 2022-2023 гг. Определение титра IgG антител к вирусу кори проведено методом ИФА на тест-системах «ВектоКорь-IgG» (ЗАО «ВекторБест», Россия) и «Euroimmun Anti-Measles IgG» (Medizinische Labordiagnostik AG, Германия). Титр IgG антител к вирусу краснухи определяли на тест-системах «ВектоРубелла-IgG» (ЗАО «ВекторБест», Россия) и «Rubella IgG ELISA» («DRG Instruments» GmbH, Германия), по инструкции производителей. Статистический анализ результатов выполнен в программе MS Excel.

Существует множество фирм, производящих ИФА тест-системы. В работе используются системы формата «indirect». В этом варианте на твердую фазу – носитель – нанесен антиген, а количество антител определяют косвенно, с помощью вторичных специфических антител, меченых ферментом (например, пероксидазой хрена). В первую очередь с иммобилизованным антигеном связываются специфические немеченые антитела, а детекция совершается уже после связывания антител с «вторичными» мечеными антителами с образованием конъюгата. Схема такого взаимодействия представлена на рисунке.

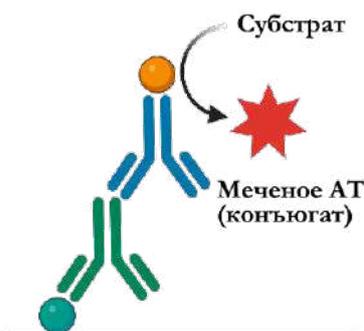


Рисунок. Схема ИФА формата «indirect»

Выбранные тест-системы отличаются по ряду показателей. Характеристики использованных ИФА тест-систем приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристики ИФА тест-систем

ИФА тест-система	ВектоКорь IgG	Euroimmun Anti-Measles IgG	ВектоРубелла IgG	DRG Rubella IgG ELISA
Пределы определения	150-5000 МЕ/л	0-5000 IU/L	0-800 МЕ/мл	0,4-100 IU/mL
«Серая» зона	120-180 МЕ/л	200-275 IU/L	-	10-15 IU/mL
Чувствительность ( $c_{min}$ )	70 МЕ/мл	8 IU/L	2 МЕ/мл	0,4 IU/mL
Воспроизводимость	<8%	<8%	<8%	<8,7%

**Результаты и обсуждение.** Ретроспективно проведено 368 исследований сывороток крови методом ИФА.

При определении IgG антител к вирусу кори в сыворотках крови (n=134) отечественной тест-системы производства ЗАО «ВекторБест» и импортной Euroimmun были получены сравнимые результаты (табл. 2). В системе производства Euroimmun доля сомнительных результатов составила 7,5 %, в системе ВектоКорь – 4,5 %. Доля серопозитивных образцов в отечественной тест-системе составила 86,6 %, в импортной она была равна 76,9 %. Это связано с критериями оценки результатов у разных производителей.

Таблица 2 – Результаты исследования сывороток крови на наличие IgG-корь антител в ИФА с различными тест-системами

ИФА тест-система	ВектоКорь IgG		Euroimmun Anti-Measles IgG	
	Количество	%	Количество	%
Положительные результаты	116	86,57	103	76,87
Сомнительные результаты	6	4,48	10	7,46
Отрицательные результаты	12	8,96	21	15,67
Исследовано сывороток	134			

При исследовании сывороток крови (n=50) методом ИФА с помощью отечественной тест-системы ВектоРубелла и импортной DRG Rubella для определения IgG-антител к вирусу краснухи были получены схожие результаты, представленные в табл. 3. Различия также связаны с критериями оценки результатов для разных ИФА наборов, а именно, пределами определения и границами «серой» зоны (табл. 1).

Таблица 3 – Результаты исследования сывороток крови на наличие IgG-краснуха антител в ИФА с различными тест-системами

ИФА тест-система	ВектоРубелла IgG		DRG Rubella IgG ELISA	
	Количество	%	Количество	%
Положительные результаты	45	90,00	44	88,00
Сомнительные результаты	0	0,00	1	2,00
Отрицательные результаты	5	10,00	5	10,00
Исследовано сывороток	50			

**Заключение.** Были исследованы 184 образца сывороток крови. При использовании 4 различных ИФА тест-систем формата «indirect» были получены сравнимые результаты. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что использование отечественных тест-систем позволяет обойти проблему импортозамещения, а сами системы обладают некоторыми преимуществами в сравнении с зарубежными аналогами.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.41.31 Иммуноферментный анализ  
76.09.99 Прочие материалы медицинского назначения  
76.03.41 Медицинская вирусология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н // Гарант.ру – информационно-правовой портал. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70547158/> (Дата обращения 21.01.2024)
2. Руководство по лабораторной диагностике кори и краснухи в поддержку эпидемиологического надзора за корью, краснухой и синдромом врожденной краснухи // Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. URL: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/immunization-analysis-and-insights/surveillance/surveillance-for-vpds/laboratory-networks/measles-and-rubella-laboratory-network/manual-for-the-laboratory-based-surveillance-of-measles-rubella-and-congenital-rubella-syndrome> (Дата обращения 21.01.2024)
3. Бичурина М. А., Железнова Н. В., Лаврентьева И. Н., Антипова А. Ю., Куляшова Л. Б., Тотолян А. А. Результаты сравнительного изучения ИФА тест-систем при определении IgM-корь антител в разных географических зонах // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8. N 3. С. 230-234. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-230-234
4. Мамаева Т. А., Наумова М. А., Железнова Н. В. [и др.] Оценка коммерческих тест-систем ИФА разного формата для определения уровня специфических IgM и IgG в сыворотках больных корью // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58. N5. С. 43-48.

## SUMMARY

### DETERMINATION OF IGG TITER OF ANTIBODIES TO MEASLES AND RUBELLA VIRUSES USING ELISA TEST SYSTEMS FROM DIFFERENT MANUFACTURERS

Romanovskaja V.A.<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0005-5928-716X)

Scientific supervisors: Antipova A.Ju.<sup>2</sup>, candidate of biological sciences, senior researcher (ORCID: 0000-0002-7763-535X), Ananieva E.P.<sup>1</sup>, candidate of biological sciences, associate professor of microbiology (ORCID: 0009-0006-4165-1856)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg Pasteur Institute  
14, Mira st., St. Petersburg, 197101, Russian Federation

**E-mail:** w.a.romanowa@gmail.com

In connection with the current measles and rubella elimination program in the country, as well as the increase in incidence in the country and the world, the study of population immunity to these infections does not lose its relevance. The generally accepted and most accessible method for diagnosing humoral immunity against measles and rubella viruses is the ELISA method. The main purpose of the work is to determine the titer of IgG antibodies to measles and rubella viruses using various ELISA test systems of domestic and foreign production. The results of studying blood serum samples using test systems from different manufacturers – domestic and foreign – were obtained. In conclusion, it was noticed the similarity between the results of assays and similarity between ELISA test-systems.

**Key words:** *measles, rubella, specific antibodies, test systems, ELISA method.*

## REFERENCES

1. On the 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 dated March 21, 2014 N 125n // Garant.<url> is an information and legal portal. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70547158/> (Accessed: 01/21/2024)
2. Guidelines for laboratory diagnosis of measles and rubella in support of epidemiological surveillance of measles, rubella and congenital rubella syndrome // World Health Organization: official website. Available at: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/immunization-analysis-and-insights/surveillance/surveillance-for-vpds/laboratory-networks/measles-and-rubella-laboratory-network/manual-for-the-laboratory-based-surveillance-of-measles-rubella-and-congenital-rubella-syndrome> (Accessed: 01/21/2024)
3. Bichurina M. A., Zheleznova N. V., Lavrentieva I. N., Antipova A. Yu., Kulyashova L. B., Totolyan A. A. The results of a comparative study of ELISA test systems in the determination of IgM-measles antibodies in different geographical areas // Infection and immunity. 2018. Vol. 8. N 3. P. 230-234. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-230-234
4. Mamaeva T. A., Naumova M. A., Zheleznova N. V. [et al.] Evaluation of commercial ELISA test systems of different formats for determining the level of specific IgM and IgG in the sera of measles patients // Questions of virology. 2013. Vol. 58. N 5. P. 43-48.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СВОЙСТВА КИТАЙСКИХ ГРИБОВ И ПЕРСПЕКТИВА ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

Руденко О.И., 2 курс направления специальности 33.05.05 Фармация

Руководитель: Богданова О.Ю., кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии СПбХФУ  
(ORCID: 0000-0002-4492-6599)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** rudenko.olga@spcru.ru

В работе проведен сравнительный анализ сведений, которые на данный момент получены исследователями о фармакологических свойствах некоторых грибов, показаны перспективы их использования.

**Ключевые слова:** *фунготерапия, лекарственные грибы, китайская медицина, гриб чага, гриб рейши, кордицепс китайский, гриб шиитаке.*

Актуальность работы. Интерес к традиционной восточной медицине и её неотъемлемой части – фунготерапии – в нашей стране, как и во всём мире, на сегодняшний день чрезвычайно высок. Это связано с начавшимся в середине прошлого столетия широким поиском и изучением фармакологически активных соединений растительного, животного и микробного происхождения, что не могло не затронуть и высшие грибы. Со времени открытия пенициллина тысячи образцов микромицетов, а затем и макромицетов были включены в исследования [1]. Необходимо отметить, что стратегия использования грибов наряду с растениями для создания медицинских препаратов развивалась преимущественно восточными учёными. Сегодня хорошо известные в народной медицине разных стран Востока целебные свойства грибов широко используются в основе самых разнообразных лекарственных средств и биологически активных добавок, применяемых при терапии различных заболеваний.

**Историческая справка.** Стратегия создания природных медицинских препаратов различалась у восточных и западных учёных. Первые использовали в этих целях не только растения, но и грибы. История изучения грибов в Китае насчитывает более двух тысяч лет. Ещё знаменитый врачеватель Ву Сип составил трактат о лекарственных грибах в котором описал свойства более 100 видов грибов, растущих в Китае и Японии. В своём труде Ву Сип указывал, что «целебные свойства грибов много выше, чем лекарственных трав».

В период правления династии «Весеннего и осеннего периодов» (770–476 гг. до н. э.) и «Враждующих империй» (475–221 гг. до н. э.) была написана книга «Хуанди Нэй-цзин», которая обобщила медицинские знания того времени. Особое внимание в ней уделялось лечебным грибам. В странах Юго-Восточной Азии уже тогда искусственно выращивали древесный гриб шиитаке (*Lentinula edodes*). В справочнике по лекарственным веществам Китая, который был написан во времена правления династии Мин (1368–1644 гг.), было зарегистрировано более 120 биологически различных образцов гриба рода *Trametes*. Уже в те времена считалось, что трамета полезна в борьбе с инфекцией и воспалением верхних дыхательных путей, мочевой системы и желудочно-кишечного тракта. Она также применялась с целью увеличения энергии и улучшения иммунных функций. В клинической практике традиционной китайской медицины *Trametes versicolor* до сих пор рекомендуется для лечения различных видов рака, хронического гепатита, а также инфекции верхних дыхательных путей, мочевой системы и желудочно-кишечного тракта [1].

Известный фармаколог, живший в XVI веке, Ли Шичжень после 27 лет работы обобщил в своём монументальном труде «Бэн-цао-ган-му» («Основы фармакологии») опыт, накопленный китайскими врачами за предшествующие века. В 52 томах своего произведения он описал 1892 лекарственных средства, в том числе и грибоного происхождения [1].

В настоящее время в Китае официально производится около 20 коммерческих медицинских препаратов, полученных из высших базидиомицетов. Кроме таблеток из мицелия *Hericium erinaceus* и *Ganoderma lucidum*, содержащих полисахариды, а также биологически активных веществ другой химической природы, выпускаются капсулы с полисахаридным препаратом из *Tremella fuciformis*, который обладает противолучевыми свойствами и рекомендуется при химиотерапии и радиотерапии раковых больных. Таблетки из глубинно выращенного мицелия *Marasmius androsaceus*, который содержит значительное количество так называемой маразмиевой кислоты, применяют при различных видах невралгий и ревматоидных артритах. Выпускаются таблетки из глубинно выращенного мицелия *Armillaria tabescens*, который понижает давление и увеличивает секреторные функции. Несмотря на относительно большое количество грибов с установленными лечебными свойствами, только чуть более десятка из них используются или серьёзно изучаются. К ним, помимо ганодермы (рейши) и шиитаке, относятся виды *Polyporus umbellatus* и *Grifola frondosa* (маитаки), *Coriolus spp.*, *Poria cocos*, *Cordyceps spp.*, *Auricularia auricula*. Практические исследования этих грибов вышли из рамок только традиционной китайской медицины и распространяются сейчас до производства и выделения специфических компонентов, необходимых для лечения определённых заболеваний [1].

**Цель исследования:** обобщить современные данные о применении лекарственных препаратов грибоного происхождения при лечении различных заболеваний.

**Материалы и методы.** Для обобщения данных статьи зарубежных и российских авторов.

## Гриб чага

ЛАТИНСКОЕ НАЗВАНИЕ: *Inonotus obliquus*

ТАКСОНОМИЧЕСКОЕ ПОЛОЖЕНИЕ:

Класс Basidiomycetes

Порядок Aphyllophorales

Семействе Hymenochaetaceae

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СЫРЬЕ: плодовое тело

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

1. Действие против СПИДа. Исследования, проведённые в США, показали, что экстракты чаги обладают заметным эффектом против вирусов ВИЧ и гепатита С.

2. Антиоксидантное и иммуностимулирующее действие. Тритерпены и стероиды, содержащиеся в экстракте полифенолов из чаги, обладают очень сильным антиоксидантным действием, а экстракты полисахаридов такой активности не имеют. В исследованиях в культуре клеток человека было показано, что экстракты полифенолов защищают клетки от действия перекиси водорода. Кроме того, было показано, что экстракты низкомолекулярных полифенолов и полисахаридов при концентрации ниже 50 мкг/мл обладают слабым защитным действием. Экстракты из чаги способны защищать ДНК от действия эндогенной перекиси водорода, т.е. обладают антимуtagenным действием [2]. Показано, что антиоксидантная активность водных экстрактов чаги связана со снижением активности некоторых дегидрогеназ и трансфераз, с повышением активности каталазы [3]. Это ведёт к снижению в организме уровня свободных радикалов и способствует увеличению количества клеточных делений. Экстракты чаги снижают побочное токсическое действие многих лекарственных препаратов и укрепляют иммунитет, поэтому их рекомендуют применять при лечении многих заболеваний [4].

## Гриб рейши

ЛАТИНСКОЕ НАЗВАНИЕ: *Ganoderma lucidum*

ТАКСОНОМИЧЕСКОЕ ПОЛОЖЕНИЕ:

Класс: Basidiomycetes

Порядок :Aphyllophorales

Семейство: Ganoderrmataceae

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СЫРЬЕ: плодовое тело

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

1. Регуляция сердечно-сосудистой системы. Клинические испытания показали, что трутовик лакированный более чем у 65 % пациентов нормализовал артериальное давление, был эффективен при симптомах сердечно-сосудистой блокады и других заболеваниях, включая стенокардию, сердцебиение, аритмию, головокружение, головную боль, затруднение дыхания, бессонницу и утомление, потерю памяти.

2. Противовирусное действие. В спорах трутовика лакированного содержится как минимум два противовирусных вещества: одно – водорастворимое, другое – нет. Водорастворимое вещество особенно активно в отношении вирусов герпеса HSV-1 и HSV-2.

3. Противовоспалительное и антибактериальное действие. Лизоцим и кислая протеаза, выделенные из красного трутовика лакированного, оказывают противовоспалительное и антибактериальное воздействие.

4. Противолучевое воздействие. Полноза трутовика лакированного может защищать клетки костного мозга, предупреждая образование микроядер вследствие облучения. Можно защитить мышей от лучевой болезни, если давать им перорально в последние 20 дней до облучения и в первые 20 дней после облучения препарат трутовика лакированного. Приём препарата после облучения не может изменить смертоносный результат, но может продлить срок жизни животного [2].

5. Антиоксидантное действие. Экспериментально установлено, что трутовик лакированный способствует связыванию активных форм кислорода, в частности в зависимости от дозировки. Введение экстракта трутовика лакированного в желудок мыши в концентрациях 250,125 мг/кг заметно повышало активность SOD в эритроцитах. Водная вытяжка трутовика лакированного (0,5-4,0 мг/мл) снижала содержание малонового диальдегида, образующегося в процессе перекисного окисления липидов, при повреждениях сердца и печени, вызванных чрезмерным употреблением алкоголя.

## Кордицепс китайский

ЛАТИНСКОЕ НАЗВАНИЕ: *Cordyceps sinensis*

ТАКСОНОМИЧЕСКОЕ ПОЛОЖЕНИЕ:

Класс: Ascomycetes

Порядок: Clavicipitales

Семейство: Ophiocordycipitaceae

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СЫРЬЕ: комплекс труп гусеницы и стромы

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

1. Противоаритмическое действие. Спиртовой и эфирный экстракты из мицелия кордицепса эффективны против аритмии, они противодействуют экспериментально вызванной аконитином аритмии у мышей, уменьшают продолжительность и интенсивность аритмии.

2. Действие против ишемии и кислородного голодания. Кордицепс может уменьшить потребление кислорода сердечной мышцей, повысить приток крови, улучшить физиологическое состояние при ишемии и кислородном голодании

сердечной мышцы. Подкожная инъекция экстракта кордицепса в дозе от 5 г/кг повышает устойчивость кардиомиоцитов к кислородной недостаточности.

3. Воздействие против повреждения сердечной мышцы. Спиртовой экстракт из мицелия кордицепса может заметно повысить для морской свинки летальную дозу уабанна, увеличить активность супероксиддисмутазы (SOD), т.е. оказывает защитное действие на клетки сердечной мышцы. Защитное действие кордицепса наблюдали при введении в перфузат изолированного сердца мыши адриамицина (доксорубицина) – антрациклинового антибиотика, используемого для лечения опухолей у человека и вызывающего при длительном введении кардиомиопатию [5].

4. Гепатопротекторное действие. Изучали влияние мицелия культурного кордицепса на метаболизм печени мышшей, страдающих гипохромной анемией. В теле тех животных, которых четыре недели подряд кормили мицелием кордицепса, обнаружено, что печеночный АТФ постепенно увеличился. Оказалось, что кордицепс может устранять повреждения гепатоцитов, вызванное хлоруглеродом, предотвращать возникновение фиброза печени, но не может препятствовать снижению активности инсулиназы печени. На модели кролика с фиброзом печени, обусловленным шистосоматозом, было показано, что приём кордицепса, способствуя повышению активности коллагеназы гепатоцитов, может останавливать развитие цирроза печени [5].

5. Влияние на дыхательную систему. Препараты из кордицепса расширяют изолированную трахею морской свинки, расслабляют её при судороге, вызванной гистамином. У мышшей могут влиять на инкубационный период и частоту кашля, вызванного парами аммиака, увеличивать количество экссудата в трахее, снижать смертность животных от хронического отёка лёгких, обусловленного недостаточностью надпочечников, но не защищают от астмы, вызванной распылением смеси из ацетилхолинхлорида и гистамина.

6. Антиоксидантное и противогериатрическое действие. Кордицепс активен в отношении связывания свободных радикалов, снижает уровень перекисного окисления липидов, содержание MDA, повышает активность SOD, защищает клетки от окислительных повреждений, облегчает проявления ишемии сердечной мышцы и способствует восстановлению метаболизма сердечной ткани. Культуральная жидкость мицелия кордицепса оказывает на организм мышшей противогериатрическое действие [5].

7. Гормональное действие. Снижение половой функции обычно связано с рассогласованием работы коры больших полушарий головного мозга и снижением секреции адренотропного гормона. Имеется 50 примеров, когда у больных с нарушениями половой функции в результате приёма в течение 1 месяца препаратов из кордицепса эффективность лечения достигла 64 %, в т. ч. при импотенции эффективность достигла 27,5 %, а уровень секреции адренотропного гормона повышался на 73,4 %. Механизмы влияния кордицепса на деятельность половых желез и на гормональный статус в целом отличаются друг от друга. Стимулирующее действие кордицепса на половые железы достигается благодаря регуляции работы коры надпочечников. Это говорит о том, что препараты из кордицепса оказывают действие, замещающее мужские половые гормоны. Но влияние кордицепса на половую функцию связано не только с деятельностью половых желез, но может также проявляться через регуляцию деятельности нервной системы.

### Гриб Шиитаке

ЛАТИНСКОЕ НАЗВАНИЕ: *Lentinus edodes*

ТАКСОНОМИЧЕСКОЕ ПОЛОЖЕНИЕ:

Класс Basidiomycetes

Порядок Agaricales

Семейство Lactariaceae

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СЫРЬЕ: плодовое тело

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

1. Понижение уровня липидов и холестерина в крови. Благодаря тому, что в шиитаке содержатся жирные кислоты, необходимые для организма человека, он не только может понизить концентрацию липидов в крови, но одновременно способствует снижению уровня холестерина и предупреждает тромбообразование в сосудах. Снижению холестерина способствует содержащаяся в шиитаке аминокислота эритаденин. Гриб препятствует образованию в артериях холестериновых бляшек, которые перекрывают просвет сосудов. Кроме того, экстракты шиитаке предотвращают развитие характерного для сердечников осложнения: уплотнения сосудистой стенки. Шиитаке способствует снижению высокого артериального давления. В клинических испытаниях экстракт шиитаке обеспечивал у людей понижение артериального давления на 10-20 мм рт.ст. благодаря содержащейся в грибе тирозиназе [1].

2. Гепатозащитное действие. Полисахариды шиитаке и его культуральная жидкость могут защищать печень, значительно улучшить её функцию, понижать уровень активности трансаминаз при острых, хронических, в т.ч. вирусных гепатитах, циррозе и гепатокарциноме [2]. Применение шиитаке при заболеваниях печени даёт удивительно высокий терапевтический эффект.

3. Бактерицидное и противовирусное действие. Найденные в шиитаке вещества – лентинан, лигнаны, лигнины и др. открыли новую страницу в терапии инфекционных заболеваний. Противовоспалительное действие экстракта шиитаке реализуется посредством торможения выпуска простагландина из стенок макрофагов и способности повышать выработку интерферона в лейкоцитах человека. При использовании шиитаке в комплексе с антибиотическими средствами возможности лечения резко возросли: стали поддаваться лечению заболевания, вызванные устойчивыми к антибиотикам видами бактерий (кокковая флора, клебсиелла, туберкулез, листериоз, микоплазмозы, эшерихиозы и др.). Кроме того, на новый уровень поднялась противовирусная и противогрибковая терапия – тяжёлые инфекции отступают или переходят в неактивные (гепатиты, респираторные инфекции, ветряная оспа, грипп, опоясывающий лишай, полиомиелит и ВИЧ-инфекция).

**Таблица – Данные о лекарственных грибах, обладающих противоопухолевыми действиями**

Название гриба	Действующие вещество	Лекарственная форма	Положительные испытания <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i>
Кордицепс китайский (Cordyceps sinensis)	Кордицепин и кордицепиновая кислота	Сухой экстракт в виде порошка, сухой экстракт в капсулах, отвар	<i>In vivo</i> – мыши, больные карциномой легких Льюиса и меланомой В16 в печени мышей
Чага, Трутовик скошенный (Inonotus obliquus)	Инотодиол, бетулин (или бетулинол) и бетулиновая кислота	Сухой экстракт в виде порошка, экстракт в виде порошка в капсулах, настойка и отвар.	<i>In vitro</i> – раковые клетки человека: клетки карциномы легкого А-549, клетки MCF-7 аденокарциномы молочной железы, клетки AGS аденокарциномы желудка, клетки саркомы 180 и клетки аденокарциномы шейки матки
Гриб Шинитакэ (Lentinula edodes)	Лентинан	Сухой экстракт в виде порошка, сухой экстракт в виде таблеток, настойка	<i>In vivo</i> – модель опухоли саркомы мышши S-180 <i>In vitro</i> – клетки S1a-180 и клетки шейки матки карциномы человека
Гриб Рейши (Ganoderma lucidum)	Ланостерол и его производные, ганодериновая кислота	Сухой экстракт в виде порошка, сухой экстракт в капсулах, настойка	<i>In vitro</i> – культура клеток рака молочной железы человека, лейкозные клетки

В таблице указаны основные действующие вещества для каждого изученного вида. Клинические испытания, проведенные с использованием сырья грибов), доказали свою эффективность противоопухолевых заболеваний на различных моделях *in vitro*: на человеческих клеточных культурах многих видов злокачественных опухолей, а также *in vivo*: на лабораторных мышцах, больных различными видами рака и на пациентах, больных раком [2, 3].

**Заключение.** На основании литературных данных по видам *Agaricus blazei*, *Cordyceps sinensis*, *Inonotus obliquus*, *Ganoderma lucidum*, *Lentinula edodes* было показано, что они обладают различными фармакологическими свойствами, такими как: регуляция сердечно-сосудистой системы, противовирусное действие, понижение уровня липидов и холестерина в крови, действие против ишемии и кислородного голодания, противоопухолевое действие и др. Поиск новых источников лекарственного сырья в виде грибов и их изучение является перспективным направлением в развитии фармации в России.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.45.00 Фармакология

62.09.99 Прочие виды биотехнологического сырья

76.29.49 Онкология

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лекарственные грибы в традиционной китайской медицине и современных биотехнологиях / Ли Юй, Тулигуэл, Бао Хайин, А. А Широких, И. Г Широких, Т.А Егорошина, Д.В Кириллов; под общ. ред. В. А. Сысуева; НИИ сельского хозяйства Северо-Востока. Киров : О-Краткое, 2009. 318 с.
2. Противоопухолевое действие веществ, полученных из высших грибов *Cordyceps sinensis* и *Ganoderma lucidum* в экспериментах *in vitro* и *in vivo* / А. Н. Макаренко, М. П. Рудик, Р. С. Довгий // Вісник проблем біології медицини. 2013. Т. 3. № 2. С. 30-35.
3. Blagodatski, A. Medicinal mushrooms as an attractive new source of natural compounds for future cancer therapy / A. Blagodatski, M. Yatsunskaya, V. Mikhailova, V. Tiasto, Al. Kagansky, Vl. L. Katanaev // Oncotarget. Vol. 9(49). P. 29259–29274.
4. Anticancer activity of subfractions containing pure compounds of Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) extract in human cancer cells and in Balb/c mice bearing Sarcoma-180 cells. / M. J. Chung, C-K. Chung, Y. Jeong, S. Shi // Nutr Res Pract. 2010. Vol. 4(3). P. 177–182.
5. Anticancer and antimetastatic effects of cordycepin, an active component of *Cordyceps sinensis*/ K. Nakamura, N. Shinozuka, N. Yoshikawa // Journal of Pharmacological Sciences. 2015. Vol. 127(1). P. 53-56.

#### SUMMARY

##### MEDICINAL PROPERTIES OF CHINESE MUSHROOMS AND THE PROSPECT OF THEIR USE IN MEDICINE

Rudenko O.I., 2<sup>nd</sup> year of specialty 33.05 Pharmacy

Scientific supervisor: Bogdanova O.Yu., Candidate of Biological Sciences,

Associate Professor of the Department of Microbiology of the SPHFA (ORCID: 0000-0002-4492-6599)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** rudenko.olga@spcpcu.ru

The paper provides a comparative analysis of the information that researchers have currently received about the pharmacological properties of some mushrooms, and shows the prospects for their use.

**Key words:** *fungotherapy, medicinal mushrooms, Chinese medicine, chaga mushroom, reishi mushroom, Chinese cordyceps, shiitake mushroom.*

## REFERENCES

1. Medicinal mushrooms in traditional Chinese medicine and modern biotechnologies / Li Yu, Tuliguel, Bao Haiying, A. A. Shirokikh, I. G. Shirokikh, T. L. Egoshina, D. V. Kirillov; edited by V. A. Sysuev; Research Institute of Agriculture of the North-East. Kirov: O-Brief, 2009. 318 p.
2. Antitumor activity of substances obtained from higher fungi *Cordyceps sinensis* and *Ganoderma lucidum* in vitro and in vivo. / A. N. Makarenko, M. P. Rudik, R. S. Dovgii // Bulletin of Problems biology of medicine. 2013. N 3(2). P.30-35.
3. Blagodatski, A. Medicinal mushrooms as an attractive new source of natural compounds for future cancer therapy / A. Blagodatski, M. Yatsunskaya, V. Mikhailova, V. Tiasto, Al. Kagansky, Vl. L. Katanaev // Oncotarget. Vol. 9(49). P. 29259–29274.
4. Anticancer activity of subfractions containing pure compounds of Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) extract in human cancer cells and in Balb/c mice bearing Sarcoma-180 cells. / M. J. Chung, C-K. Chung, Y. Jeong, S. Shi // Nutr Res Pract. 2010. Vol. 4(3). P. 177–182.
5. Anticancer and antimetastatic effects of cordycepin, an active component of *Cordyceps sinensis*/ K. Nakamuraab, K. Shinozukaab, N. Yoshikawaa // Journal of Pharmacological Sciences. 2015. Vol. 127(1). P. 53-56.

УДК 60:615.3

### ИССЛЕДОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ КУЛЬТУРЫ ДЖОЗАМИЦИНА К ПРОДУЦИРУЕМОМУ/СОБСТВЕННОМУ АНТИБИОТИКУ

Русакова А.В., асп. 2 года обучения (ORCID: 0009-0004-6513-3071)

Руководитель: Колодяжная 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

В данной работе рассмотрена возможность получения мутантных вариантов культуры *Streptomyces narbonensis subsp Josamyceticus*, устойчивых к собственному антибиотику. Варианты, обработанные раствором N-нитрозо-N-метилмочевины, не имели резистентности к собственному антибиотику в концентрации от 0,005 мг/мл. Получены моноклоны, устойчивые к собственному антибиотику в концентрации 0,005 мг/мл при культивировании на плотных средах.

**Ключевые слова:** джозамицин, единица биологической активности антибиотика, макролиды, мутаген, селекция актиномицетов.

Изучение устойчивости продуцентов к собственным вторичным метаболитам (антибиотикам) позволяет выявить новые возможности повышения активности продуцентов, получить более устойчивые мутантные формы с высокими значениями продуктивности и биологической активности продуцируемого антибиотика.

**Целью** работы является изучить устойчивость культуры *Streptomyces narbonensis subsp Josamyceticus*, подверженной различными мутагенами (N-нитрозо-N-метилмочевины, N-нитрозо-N-метилмочевины в сочетании с глубинным культивированием) к собственному антибиотику – джозамицину.

**Задачи** исследования:

1. Ознакомиться с общей характеристикой используемых в работе мутагенов.
2. Изучить механизмы устойчивости к собственным антибиотикам у актиномицетов.
3. Провести оценку выживаемости мутантных вариантов культуры *Streptomyces narbonensis subsp Josamyceticus* к антибиотику джозамицин и выявить максимальную устойчивость.

Индукцированный мутагенез увеличивает частоту появления мутантных форм и является достаточно эффективным методом. В экспериментальном мутагенезе для индуцирования мутаций чаще всего применяют химические мутагены за их мягкое и направленное воздействие и сохранение жизнеспособности культуры.

При проведении селекции многие исследователи сталкиваются с защитой продуцента от образуемого в большом количестве целевого продукта, вследствие чего ограничивается выход образуемого вторичного метаболита и понижается продуктивность культуры и значимость для промышленных масштабов. Особенно ярко это можно проследить при создании суперпродуцентов вторичных микробных метаболитов [1].

Макролиды имеют ряд положительных свойств: не разрушаются β-лактамазами, дают минимальное количество нежелательных реакций. Среди современных высокоэффективных макролидов особое значение имеет джозамицин. Это природный 16-членный антибиотик, который получают путем ферментации культуры *Streptomyces narbonensis*, имеющий существенные отличия от 14-членных (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин) и 15-членных (азитромицин), за счет иного строения лактонного кольца. В связи с этими особенностями к джозамицину не развивается устойчивость, связанная, в частности, с эфлуксом, характерная для других макролидов, что выделяет джозамицин из всей группы макролидных антибиотиков [2,4,5].

Механизм защиты от собственных антибиотиков у актиномицетов – продуцентов макролидных структур (в первую очередь эритромицина) осуществляется с помощью специфического фермента – метилазы, находящейся в клетке. Она метилирует определенный адениновый остаток в 23S рибосомальной РНК. В результате 50S субъединица рибосомы продуцента эритромицина приобретает конфигурацию, при которой взаимодействие антибиотика с пептидилтрансферазным рибосомальным центром становится невозможным.

Другой возможный механизм устойчивости выполняется за счет системы активного выброса (эффлюкса) веществ из клеток – АТФ-зависимых транспортных белков. Системы эффлюкса состоят из АТФ-связывающих гидрофильных белков и гидрофобных трансмембранных белков, которые обеспечивают сочетание энергии гидролиза АТФ и транспорта веществ через мембрану [1].

В начале 60-х годов XX века И.А. Рапопорт установил мутагенное действие нитрозоалкиламочевин. Особенно сильным мутагенным действием обладали N-нитрозо-N-этилмочевина и N-нитрозо-N-метилмочевина (НММ). Выяснилось, что нитрозоалкиламочевины вызывают большой процент мутаций с широким морфологическим спектром и имеют способность индуцировать системные мутации.

НММ проявляет свою токсичность, передавая свою метильную группу на азотистые основания в нуклеиновых кислотах, что может приводить к нуклеотидным мутациям [3].

**Материалы и методы.** В качестве объекта исследования выступала культура *Streptomyces narbonensis subsp. Josamyceticus*.

Для выделения и идентификации культуры использовали агаризованную среду Беннета (г/л): дрожжевой экстракт – 1,0; глюкоза – 10,0; мясной экстракт (beef-экстракт) – 10,0; гидролизат казеина – 2,0; агар-агар – 12,0; вода для инъекций до 1,0 л. рН среды =  $7,3 \pm 0,2$ . Стерилизация в режиме 121 °С, 40 минут.

**Приготовление раствора джозамицина основания.** 0,01 г джозамицина основания, растворили в 1,0 мл спирта этилового 96,0 % (концентрация – **10 мг/мл**). Развели в 10 раз в буферном растворе (буфер X) с рН -5,6. Конечная концентрация джозамицина основания – 1 мг/мл (0,001 г/мл) в количестве 10 мл. Профильтровали через систему Миллипор с диаметром пор – 0,22 мкм.

**Приготовление растворов N-нитрозо-N-метилмочевин.**

- 4,0 % раствор N-нитрозо-N-метилмочевин: взвешивают 400,0 мг (0,4 г) N-нитрозо-N-метилмочевин и растворяют в 10,0 мл стерильного фосфатно-цитратного буферного раствора с рН – 6,0.

- 2,0 % раствор N-нитрозо-N-метилмочевин: к 4,0 мл 4,0 % раствора N-нитрозо-N-метилмочевин добавили 4,0 мл стерильного фосфатно-цитратного буферного раствора с рН – 6,0, перемешали.

**Приготовление агаризованной среды Беннета с добавлением АФС-джозамицина основания.**

После стерилизации агаризованную среду Беннета охлаждают до температуры 45-50 °С. Добавили из расчёта 0,5 мл раствора джозамицина основания на 100 мл среды.

**Приготовление суспензии клеток с восстановленной культуры.**

В пробирки с восстановленной культурой вносили 11,0 мл стерильной воды для инъекций. Суспендировали культуру с помощью пипетки с поверхности агаризованной среды. После суспендирования 10,0 мл суспензии клеток с помощью пипетки перенесли в стерильную пробирку (*контроль*). С контрольной пробы сделали рассев до  $10^{-5}$ .

**Состав вегетативной среды (г/л):** соевая мука обезжиренная – 15,0; крахмал картофельный растворимый – 10,0; глюкоза – 10,0; натрий хлористый – 3,0; калий фосфорнокислый однозамещённый – 1,0; сульфат магния – 0,5. рН до стерилизации – 6,50. рН после стерилизации – 6,46.

**Расчет биологической активности.** Биологическая активность, ед/мл рассчитывалась по формуле:

$$A = X \times P \times C, \text{ где}$$

X – показания в таблице (таблица для расчёта биологической активности антибиотиков и концентрации витамина В12 (В. Дмитриевой, 1958)) согласно размеру зоны и разнице между приведённым диаметром зоны и приведённому к 17 мм диаметру стандарта;

P – разведение;

C – концентрация вещества в стандарте (5,0 ед/мл).

Видовую идентификацию выделенных микробных ассоциантов проводили на основе изучения их морфологических свойств.

**Определение биомассы:** Определение биомассы рассчитывалось объемным методом. Культуральную жидкость отбирали в количестве 10 мл в центрифужную пробирку и подвергали центрифугированию при 1500 g в течение 15 минут. По уровню осадка с помощью мерных делений определяли количество биомассы, считая 10 мл за 100 %.

**Результаты и обсуждение.** Для проведения опыта была восстановлена культура – моноклон № 1 (моноклон, полученный после мутагенеза с N-нитрозо-N-метилмочевинной) на чашки Петри со средой Беннета. Культивирование проводили при 28 °С в течение 6 суток. Обработку культуры N-нитрозо-N-метилмочевинной и рассев с целью получения обособленных колоний культуры проводили:

1) в стерильную колбу вместимостью 100 мл внесли 4,0 мл суспензии клеток культуры (моноклон № 1) и 4,0 мл 2,0 % раствора N-нитрозо-N-метилмочевин;

2) в стерильную колбу вместимостью 100 мл внесли 4,0 мл суспензии клеток культуры (моноклон № 1) и 4,0 мл 4,0 % раствора N-нитрозо-N-метилмочевин. Режим обработки осуществляли при 28 °С, 160 об/мин.

Отбирали пробы с 1 и 2 вариантов по 0,5 мл, делали разведение до  $10^{-5}$  и рассевали по 2 чашки Петри каждого разведения со средой Беннета и средой Беннета с АФС-джозамицина основания. Культивирование осуществляли при 28 °С в течение 10 суток.

Было выявлено, что после 1 часа обработки рост колоний наблюдался только в варианте 1, в варианте 2 рост отсутствовал.

Результаты с морфологическим описанием колоний объединены в таблицу 1.

**Таблица 1 – Морфологическое описание колоний**

	Контроль моноклон № 1	1 вариант, отбор пробы через 30 минут обработки	2 вариант, отбор пробы через 30 минут обработки	1 вариант, отбор пробы через час
<b>1 – среда Беннета; 2 – среда Беннета с АФС-дюзамидин основания.</b>				
<b>Разведение 10<sup>-1</sup></b>	1. – сплошной газон серо-белого цвета	1. – сплошной газон в виде плоских колоний d-1-5 мм бежевого цвета; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует	1. – колоний d-3-8 мм бежевого цвета радиально-складчатые; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует	1. – 45 колоний d-3-10 мм бежевого цвета радиально-складчатые; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует
<b>Разведение 10<sup>-2</sup></b>	1. – сплошной газон в виде плоских колоний d-1-2 мм серо-белого цвета; подошва колоний бежевого цвета	1. – сплошной газон в виде плоских колоний d-3-8 мм бежевого цвета; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует	1. – колоний d-5-10 мм бежевого цвета радиально-складчатые; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует	1. – 10 колоний d-3-10 мм бежевого цвета радиально-складчатые; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует
<b>Разведение 10<sup>-3</sup></b>	1. – колонии d-3-5 мм серо-бежевого цвета радиально-складчатые, подошва колоний бежевого цвета	1. – колоний d-3-10 мм бежевого цвета радиально-складчатые; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует	1. – колонии d-8 мм бежевого цвета радиально-складчатые; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует	1. – рост отсутствует; 2. – рост отсутствует
<b>Разведение 10<sup>-4</sup></b>	1. – колонии d-8-10 мм бежевого цвета, радиально-складчатые, подошва колоний бежевого цвета	1. – колоний d-3-7 мм бежевого цвета радиально-складчатые; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует	1. – рост отсутствует; 2. – рост отсутствует	1. – рост отсутствует; 2. – рост отсутствует
<b>Разведение 10<sup>-5</sup></b>	1. – колония d-10 мм бежевого цвета, радиально-складчатые, подошва колоний бежевого цвета	1. – колонии d-10 мм бежевого цвета, радиально-складчатые; подошва колоний бежевого цвета	1. – рост отсутствует; 2. – рост отсутствует	1. – рост отсутствует; 2. – рост отсутствует

В условиях эксперимента №1 культура *Streptomyces narbonensis subsp Josamyceticus* обработанная раствором N-нитрозо-N-метилмочевинны не имела резистентности к собственному антибиотику в концентрации от 0,005 мг/мл.

В эксперименте №2 был использован моноклон №2 (моноклон, полученный после мутагенеза с N-нитрозо-N-метилмочевинной).

Культивирование проводили при 28 °С в течение 6 суток. Обработку культуры N-нитрозо-N-метилмочевинной и рассев с целью получения обособленных колоний культуры проводили:

1) в стерильную колбу вместимостью 100 мл внесли 4,0 мл суспензии клеток культуры (моноклон № 2) и 4,0 мл 2,0 % раствора N-нитрозо-N-метилмочевинны;

2) в стерильную колбу вместимостью 100 мл внесли 4,0 мл суспензии клеток культуры (моноклон № 2) и 4,0 мл 4,0 % раствора N-нитрозо-N-метилмочевинны.

Режим обработки: 28 °С, 160 об/мин.

Отбирали пробы с 1 и 2 вариантов по 0,5 мл, делали разведение до 10<sup>-5</sup> и рассевали по 2 чашки Петри каждого разведения со средой Беннета и средой Беннета с АФС-дюзамидин основания.

Режим культивирования: 28 °С, 14 суток. Данные сведены в таблицу 2. Было выявлено, что после 1 часа обработки рост колоний не наблюдался в двух вариантах.

**Таблица 2 – Морфологическое описание колоний**

	Контроль моноклон № 2	1 вариант, отбор пробы через 30 минут обработки	2 вариант, отбор пробы через 30 минут обработки	1 вариант, отбор пробы через час
<b>1 – среда Беннета; 2 – среда Беннета с АФС-дюзамидин основания.</b>				
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Разведение 10<sup>-1</sup></b>	1. – сплошной газон в виде плоских колоний d-2-3 мм бежевого цвета; подошва колоний бежевого цвета	1. – 83 колонии d-2-5 мм бело-бежевого цвета радиально-складчатые; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует	1. – 108 колоний d-3-7 мм бело-бежевого цвета радиально-складчатые, край колонии полупрозрачные светло-бежевого цвета; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует	1. – рост отсутствует 2. – рост отсутствует
<b>Разведение 10<sup>-2</sup></b>	1. – ≈ 300 колонии d-3-5 мм бежевого цвета, подошва колоний бежевого цвета	1. – 33 колонии d-5-7 мм бело-бежевого цвета радиально-складчатые; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует	1. – 38 колоний d-2-8 мм бело-бежевого цвета радиально-складчатые; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует	1. – рост отсутствует 2. – рост отсутствует

	Контроль моноклон № 2	1 вариант, отбор пробы через 30 минут обработки	2 вариант, отбор пробы через 30 минут обработки	1 вариант, отбор пробы через час
<b>Разведение 10<sup>-3</sup></b>	1. – 54 колонии d-2-6 мм бежевого цвета с белыми включениями, радиально- складчатые, подошва колоний бежевого цвета	1. – 7 колоний d-7 мм бежевого цвета радиально- складчатые; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует	1. – 11 колоний d-2-7 мм бежевого цвета радиально- складчатые; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует	1. – рост отсутствует; 2. – рост отсутствует
<b>Разведение 10<sup>-4</sup></b>	1. – 18 колоний d-3-7 мм бежевого цвета и бежевого цвета с белыми включениями, радиально-складчатые, подошва колоний бежевого цвета	1. – 3 колоний d-8 мм бежевого цвета радиально- складчатые; подошва колоний бежевого цвета 2. – рост отсутствует	1. – рост отсутствует; 2. – рост отсутствует	1. – рост отсутствует; 2. – рост отсутствует
<b>Разведение 10<sup>-5</sup></b>	1. – 7 колоний d-6-7 мм бежевого цвета, радиально- складчатые, подошва колоний бежевого цвета	1. – рост отсутствует; 2. – рост отсутствует	1. – рост отсутствует; 2. – рост отсутствует	1. – рост отсутствует; 2. – рост отсутствует

С полученных колоний засеяли «сухим» методом по 2 пробирки со скошенной агаризованной средой Беннета с каждой колонии (режим культивирования: 29 °С, в течение 7 суток). Далее засеяли со скошенной среды образцы в колбу с вегетативной средой (засев → с одной пробирки – культура вместе с агаризованной средой Беннета → в колбу с вегетативной средой). Режим культивирования: 28 °С, 160 об/мин; в течение 72 часов.

Расплавили агаризованную среду № 9, охладили до температуры 60 °С. Затем внесли суспензию клеток тест-культуры *Bac.subtilis* ATCC 6633 из расчёта 1,0 мл суспензии клеток на 100 мл среды. Перемешали и разлили в чашки Петри пипеткой по 20 мл среды с культурой.

С колб (44 колбы) получили нативный раствор путём центрифугирования в режиме: 1500 г в течение 15 минут.

С каждой колбы в лунки (6 лунок) закапали по 70 мкл:

- чашка № 1 с разведением нативного раствора (н.р.) в 5 раз, чередуя: стандарт → н.р.

- чашка № 5 с разведением нативного раствора (н.р.) в 10 раз, чередуя: стандарт → н.р.

Нативный раствор разводили буфером № 4 со значением pH-7,8-8,0.

Режим выдержки: 37 °С, 18-24 часа.

С полученной культурой провели первичную оценку антимикробной активности. Данные отражены в таблице 3 [5].

**Таблица 3 – Оценка антимикробной активности моноклона с морфологическим описанием и показателем посевного материала**

Описание моноклонов первой генерации на скошенной агаризованной среде	Показатели качества посевного материала	Номер моноклона	Наличие зоны задержки роста тест-культуры, мм		Активность, ед/мл
			Стандарт	Проба	
верхний слой – сплошной газон серо- белого цвета; нижний слой – «мраморный» серого цвета	возраст – 72 ч.р.; pH – 5,56; биомасса объёмная, % – 8,0; микроскопия – плотные колонии округлой формы и редкая сетка из сплетённых гиф (гифы имеют структуру в виде цепочек палочковидной формы)	2 <b>разведение 10<sup>-2</sup></b> , ч. № 1 30 минут выдержки с 2,0 % раствором N-нитрозо-N- метилмочевины	разведение в 5 раз: 18, 18, 17 разведение в 10 раз: 18, 18, 18	разведение в 5 раз: 13,13,13 разведение в 10 раз: 11,11,11	<b>6,1</b>

В эксперименте №3 засеяли колбы вместимостью 750 мл с вегетативной средой объёмом 50 мл с моноклонов: № 1 (эксперимент №1), № 2 (эксперимент №2). Засев → с одной пробирки – культура вместе с агаризованной средой Беннета → в колбу с вегетативной средой. **Режим культивирования:** 28 °С, 160 об/мин; в течение 3 суток. Далее засеяли колбы вместимостью 750 мл с вегетативной средой объёмом 50 мл 2-й степени суспензией спор с моноклонов: № 1, № 2. Плотность засева суспензией спор – 50,0 % с добавлением АФС-д-жозамицина основания растворённого в смеси спирта этилового и буферного раствора с pH-5,6 в количестве 0,5 мл. **Режим культивирования:** 28 °С, 160 об/мин; в течение 15 суток.

Через 10 суток культивирования культуры из колб вместимостью 750 мл произвели высева на чашки Петри с агаризованной средой Беннета по 0,5 мл к.ж. на чашку. **Режим культивирования:** 28 °С; в течение 5 суток.

На чашках Петри: моноклон № 1 – густой рост в виде колоний d-1-3 мм бежевого цвета; моноклон № 2 – 4 колонии d-8 мм приподнятые над агаром без вершины, округлой формы с волнистым краем, бежевого цвета радиально-складчатые.

Через 15 суток культивирования культуры из колб вместимостью 750 мл произвели высева по 0,5 мл к.ж. на чашку Петри с агаризованной средой Беннета (в среду добавлена АФС-д-жозамицина основания растворённого в смеси спирта этилового и буферного раствора с pH – 5,6 в количестве 0,5 мл на 100 мл среды). Режим культивирования: 28 °С; в течение 7 суток.

На чашках Петри: – моноклон № 1 – густой рост в виде колоний d-1-3 мм бежевого цвета;

- моноклон № 2 – рост отсутствует;

Через 22 суток культивирования культуры из колбы вместимостью 750 мл (моноклон № 1) заложена по 3,0 мл к.ж. на хранение.

С чашки Петри (моноклон № 1), засеянной 22.06.23, засеяли 3 пробирки со скошенной агаризованной средой Беннета и 3 пробирки со скошенной агаризованной средой Беннета с добавлением АФС-джозамицина основания.

Через 6 суток культивирования на пробирках со скошенной агаризованной средой Беннета – рост в виде единичных колоний d-3-5 мм бежевого цвета, а на пробирках со скошенной агаризованной средой Беннета с добавлением АФС-джозамицина основания – рост культуры отсутствует.

С чашки Петри (моноклон № 2) засеяли в 3 пробирки со скошенной агаризованной средой Беннета.

Через 6 суток культивирования на пробирках со скошенной агаризованной средой Беннета – рост в виде сплошного газона серо-белого цвета.

С чашки Петри (моноклон № 1) засеяли в 3 пробирки со скошенной агаризованной средой Беннета и 3 пробирки со скошенной агаризованной средой Беннета с добавлением АФС джозамицина основания.

Через 6 суток культивирования на пробирках со скошенной агаризованной средой Беннета – рост в виде сплошного газона светло-бежевого цвета, а на пробирках со скошенной агаризованной средой Беннета с добавлением АФС-джозамицина основания – рост в виде сплошного газона светло-бежевого цвета

Засеяли колбы с вегетативной средой для проверки активности с моноклона № 1:

- моноклон восстановлен на Чашку Петри со средой Беннета → пересеян на пробирку со средой Беннета;

- моноклон восстановлен на Чашку Петри со средой Беннета + АФС-джозамицин основание → пересеян на пробирку со средой Беннета;

- моноклон восстановлен на Чашку Петри со средой Беннета + АФС-джозамицин основание → пересеян на пробирку со средой Беннета+ АФС-джозамицин основание.

Данные по активности сведены в таблицу 4.

**Таблица 4 – Оценка антимикробной активности моноклона с морфологическим описанием и показателем посевного материала**

Номер моноклона	Описание моноклонов первой генерации на скошенной агаризованной среде	Показатели качества посевного материала	Наличие зоны задержки роста тест-культуры, мм		Активность, ед/мл
			Стандарт	Проба	
моноклон восстановлен на Чашку Петри со средой Беннета → пересеян на пробирку со средой Беннета	<u>верхний слой</u> – рост в виде единичных колоний d-3-5 мм бежевого цвета <u>нижний слой</u> – не окрашен	возраст – 72 ч.р.; рН – 5,95; биомасса объёмная, % – 8,0; микроскопия – плотные колонии округлой формы и редкая сетка из сплетённых гиф (гифы имеют структуру в виде цепочек палочковидной формы)	<u>разведение в 5 раз:</u> 20, 20, 20 <u>разведение в 10 раз:</u> 20, 20, 20	<u>разведение в 5 раз:</u> 11, 11, 11 <u>разведение в 10 раз:</u> 10, 10, 10	не просчитывается

При совмещении обработки НММ и глубинного культивирования в присутствии джозамицина получен моноклон, устойчивый к собственному антибиотику в концентрации 0.005 мг/мл при культивировании на плотных средах.

**Заключение:** В данной работе были проведены эксперименты с моноклонами культуры *Streptomyces narbonensis subsp Josamyeticus*, подверженными воздействию мутагенов (N-нитрозо-N-метилмочевины и собственного антибиотика – АФС-джозамицина основания). Наилучшим вариантом оказался моноклон, устойчивый к собственному антибиотику в концентрации 0.005 мг/мл при культивировании на плотных средах.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова Р. И. Суперпродукты и механизмы защиты клетки от образуемого ею продукта в случае его токсичности // Природные соединения и здоровье человека: сборник научных статей Всероссийской научно-практической конференции, Иркутск, 25–26 мая 2021 года / ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Вып. 3. Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2021. С. 168-171.

2. Мизерницкий Ю. А. Макролиды в современной терапии внебольничной пневмонии у детей // Медицинский Совет. 2020. N 18. С. 80-85. doi:10.21518/2079-701X-2020-18-80-85.

3. Влияние химического мутагенеза на свойства штамма – продуцента циклоспорина а *Tolypocladium inflatum* ВКМ F-3630D / А. Г. Домрачева, А. А. Жгун, Н. В. Новак, В. В. Джавахия // Прикладная биохимия и микробиология. 2018. Т. 54. N 1. С. 63-67. doi: 10.7868/S0555109918010087.

4. Русакова А. В., Колодяжная В. А. 16-членные макролиды. Анализ российского рынка зарегистрированной фармацевтической продукции, производителей активных фармацевтических субстанций // Актуальные вопросы и тенденции

развития современной фармацевтической отрасли: материалы 1 Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Ташкент, 25-26 апреля 2023 года. Ташкент, 2023. Т. 1. С. 298-300.

5. 16-membered macrolide antibiotics: a review / B. Arsic, J. Barber, A. Cikos [et al.] // International journal of antimicrobial agents. 2018. Vol. 51(3). P. 283-298. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.020

6. 2.7.2. Microbiological assay of antibiotics // European pharmacopoeia Vol.10.0. Strasbourg: Council of Europe, 2020. P.262-267. Available at: <https://www.edqm.eu/en/the-european-pharmacopoeia> (Accessed 15.01.2024)

## SUMMARY

### THE RESEARCH OF THE RESISTANCE OF THE JOSAMYCIN CULTURE TO ITS OWN ANTIBIOTIC

Rusakova A.V., 2<sup>nd</sup> graduate student (ORCID: 0009-0004-6513-3071)

Scientific supervisor: **Kolodyaznaya V.A.**, Cand. of Biological Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** anastasia.rusakova@pharminnotech.com

This work examined the possibility of obtaining mutant variants of the *Streptomyces narbonensis* subspecies *Josamyceticus* culture that are resistant to its own antibiotic. Variants treated with a solution of N-nitroso-N-methylurea did not have resistance to the own antibiotic at the concentration of 0.005 mg/ml. Monoclonal variants resistant to the own antibiotic at the concentration of 0.005 mg/ml were obtained when cultivated on solid media.

**Key words:** *Josamycin*, one of biological activity of an antibiotic, macrolides, mutagen, selection of actinomycetes.

## REFERENCES

1. Baranova R. I. Superproducenty i mekhanizmy zashchity kletki ot obrazuemogo eyu produkta v sluchae ego toksichnosti // Prirodnye soedineniya i zdorov'e cheloveka : sbornik nauchnyh statej Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Irkutsk, 25–26 maya 2021 goda / FGBOU VO IGMU Minzdrava Rossii. Issue 3. Irkutsk: Irkutskij gosudarstvennyj medicinskij universitet, 2021. P. 168-171 (In Russ)

2. Mizernickij Yu.L. Makrolidy v sovremennoj terapii vnebol'ничной pnevmonii u detej // Meditsinskiy sovet. 2020. N 18. P. 80-85. DOI:10.21518/2079-701X-2020-18-80-85 (In Russ)

3. Vliyanie himicheskogo mutageneza na svoystva shtamma – producenta ciklosporina a *Tolypocladium inflatum* VKM F-3630D / A. G. Domracheva, A. A. Zhgun, N. V. Novak, V. V. Dzhavahiya // Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya. 2018. Vol. 54, N 1. P. 63-67. DOI: 10.7868/S0555109918010087 (In Russ)

4. Rusakova A. V., Kolodyaznaya V. A. 16-chlennye makrolidy. Analiz rossijskogo rynka zaregistrirovannoj farmacevticheskoy produkcii, proizvoditelej aktivnyh farmacevticheskikh substancij // Aktual'nye voprosy i tendencii razvitiya sovremennoj farmacevticheskoy otrasli Materialy 1 Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, Tashkent, April 25-26, 2023. Tashkent, 2023. Vol. 1. P. 298-300 (In Russ).

5. 16-membered macrolide antibiotics: a review / B. Arsic, J. Barber, A. Cikos [et al.] // International journal of antimicrobial agents. 2018. Vol. 51(3). P. 283-298. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.020

6. 2.7.2. Microbiological assay of antibiotics // European pharmacopoeia Vol.10.0. Strasbourg: Council of Europe, 2020. P.262-267. Available at: <https://www.edqm.eu/en/the-european-pharmacopoeia> (Accessed 15.01.2024)

УДК 57.088

### РАЗРАБОТКА НОВОГО СПОСОБА ЭКСТРАКЦИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ КЛЕТОК ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

Савин А.П.<sup>1</sup>, асп. 2 года обучения (ORCID: 0009-0000-0940-3066)

Руководители: **Смирнов В.В.**<sup>1,2</sup>, д.ф.н., профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии

им. А.П. Арзамасцева, заведующий научно-производственным комплексом (ORCID: 0000-0002-8232-6682),

**Филаатов А.В.**<sup>2</sup>, старший научный сотрудник лаборатории препаративной биохимии антигенов (ORCID: 0000-0002-0070-4767),

**Львов В.А.**<sup>2</sup>, к.х.н., заведующий лабораторией препаративной биохимии антигенов (ORCID: 0000-0002-0609-8331),

**Хайтов М.Р.**<sup>2</sup>, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор (ORCID: 0000-0003-4961-9640)

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

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

<sup>2</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, Российская Федерация

**E-mail:** phasav21@gmail.com

В настоящей работе была проведена экстракция новым способом липополисахаридов из клеток *Escherichia coli* O157 и *Shigella sonnei*, фаза 1. Применение нового, безопасного и экономичного метода обеспечивает высокий выход липополисахаридов, их низкую контаминацию белками и нуклеиновыми кислотами.

**Ключевые слова:** липополисахарид, эндотоксин, экстракция, грамотрицательные бактерии, антиген, иммуноген.

Липополисахарид (ЛПС) представляет собой эндотоксин грамотрицательных бактерий и является одним из основных углеводсодержащих компонентов внешней мембраны клеточной стенки. ЛПС стабилизирует мембрану, обеспечивает устойчивость к защитным системам животных и человека и, таким образом, является одним из факторов патогенности грамотрицательных бактерий. Он включает три различных по функциональному назначению и структуре последовательно соединенных фрагмента: О-специфический полисахарид (ОПС), олигосахарид кора и липид А. Будучи агонистом рецептора TLR4, ЛПС инициирует выработку провоспалительных цитокинов, направленных на удаление патогена, причем избыток цитокинов может привести к возникновению лихорадки, тахипноэ, тахикардии, гипотензии, вплоть до септического шока и гибели организма. Важная роль ЛПС в развитии заболеваний, вызываемых грамотрицательными бактериями, и его широкое применение в различных экспериментах по стимуляции клеток послужили концептуальной основой для исследований, направленных на выделение и установление детальных химических характеристик ЛПС. Для выделения ЛПС из бактерий предложено большое число методов: экстракция горячим водным фенолом (ГВФ) по Вестфалу; экстракции трихлоруксусной кислотой при 4 °С, водным бутанолом, тритоном/Mg<sup>2+</sup>, холодным этанолом, водой при 100 °С. Другие протоколы экстракции ЛПС с использованием хлороформа, петролейного эфира и метанола разработаны для R-формы (не содержащей ОПС) ЛПС. Для существующих методов характерны существенные недостатки: высокая контаминация целевого продукта белками и нуклеиновыми кислотами (НК), токсичность и канцерогенность растворителей (в случае экстракции ГВФ), дороговизна реактивов. Таким образом, цель настоящего исследования – разработка нового экономичного легко масштабируемого метода экстракции липополисахаридов из клеток грамотрицательных бактерий. Для достижения цели были поставлены следующие задачи: оптимизировать условия экстракции ЛПС из клеток грамотрицательных бактерий, провести структурный анализ выделенного ЛПС, определить выход конечного продукта, содержание в нем белков и НК, сравнить разработанный метод с методом экстракции ГВФ.

**Материалы и методы.** В качестве источника ЛПС были выбраны *Escherichia coli* O157 и *Shigella sonnei*, фаза 1, в качестве экстрагента – неизученная ранее спиртовая экстракционная смесь (ЭС), которая готовится прибавлением н-пропанола к двухфазной смеси воды и н-бутанола в соотношении 1:1 до ее полной гомогенизации (ЭС-1). При изучении влияния щелочных добавок к ЭС-1 на выход ЛПС и содержание примесей белков и нуклеиновых кислот был использован трис(гидроксиэтил)аминометан (ТРИС) путем добавления к суспензии бактериальных клеток в ЭС-1 до pH 8,5-8,6 (ЭС-2).

Экстракция высушенных ацетоном бактериальных клеток *E. coli* O157 и *S. sonnei*, фаза 1 проводилась с использованием ЭС-1 и ЭС-2 в термостате при температуре 37 °С и перемешивании в течение 18 часов. Охлажденную смесь подвергали центрифугированию, осадок перемешивали с водой, центрифугировали, объединенные супернатанты очищали от низкомолекулярных примесей с помощью диалфильтрации против воды дистиллированной на мембране с пределом отсека 100 кДа, концентрат лиофилизировали и взвешивали. Для сравнения ЛПС были также выделены из обоих микроорганизмов с помощью традиционного метода экстракции ГВФ.

Образцы каждого ЛПС, выделенные с помощью ГВФ, а также при экстракции ЭС-1 или ЭС-2, были очищены от примеси белков и нуклеиновых кислот осаждением их с помощью 50 % раствора трихлоруксусной кислоты и после диализа и лиофилизации гидролизуются 2 % уксусной кислотой при 100 °С в течение 1 часа для разрушения кетозидной связи между углеводным и липидным фрагментами ЛПС. Полученный в результате гидролиза ОПС был подвергнут препаративной гель-хроматографии с использованием колонки с гелем TSK50; полученные в результате гель-хроматографии высокомолекулярные фракции ОПС *E. coli* O157 и *S. sonnei* были проанализированы с помощью 1H-ЯМР-спектроскопии, а липид А – с применением масс-спектрометрии. В качестве образцов сравнения использовали препараты ОПС и липида А, полученные из ЛПС *S. sonnei* и *E. coli* O157, выделенных из соответствующих клеток с помощью ГВФ.

Содержание белков в полученных ЛПС проводилось по Бредфорду, нуклеиновых кислот – по Спирину.

**Результаты и обсуждение.** Из приведенных в таблице данных следует, что суммарное содержание примесей при экстракции из клеток *E. coli* O157 и *S. sonnei* ЭС-1 и ЭС-2 меньше, чем при экстракции ГВФ. В результате экстракции клеток *S. sonnei* отмечено, что выход при экстракции ЭС-1 и ЭС-2 существенно выше, чем при экстракции ГВФ; выход ЛПС при экстракции ЭС-2 заметно выше, чем при экстракции ЭС-1. При экстракции клеток *E. coli* O157 наблюдалось меньшее содержание примесей в отсутствие ТРИС в экстрагирующей смеси.

**Таблица – Выход ЛПС из клеток *E. coli* O157 и *S. sonnei* и степень его контаминации (нуклеиновыми кислотами и белками) при различных методах экстрагирования**

Объект	Экстрагент	Выход неочищенного ЛПС (%)	Содержание нуклеиновых кислот (%)	Содержание белка (%)	Суммарное содержание примесей (%)	Выход в расчете на очищенный ЛПС (%)
<i>E. coli</i> O157	ГВФ	14,4	44,8	20,1	64,9	5,1
	ЭС-1 (37°)	5,2	3,5	20,6	24,1	3,9
	ЭС-2 (37°)	3,5	2,2	27,2	29,4	2,4
<i>S. sonnei</i>	ГВФ	6,1	40,3	15,0	55,3	2,7
	ЭС-1(37°)	5,0	7,7	18,9	26,6	3,7
	ЭС-2(37°)	9,9	8,3	23,5	31,8	6,7

Сравнительный анализ литературных и экспериментальных данных, полученных при масс-спектрометрическом и <sup>1</sup>H-ЯМР исследовании липида А и ОПС, соответственно, показал совпадение структуры липида А и ОПС, выделенных из ЛПС *E. coli* O157 и *S. sonnei* с помощью ЭС-1 или ЭС-2 и ГВФ.

**Заключение.** Из полученных данных следует, что предлагаемый метод выделения ЛПС более эффективен, чем экстракция ГВФ, при том, что процедура выделения ЛПС существенно проще, безопаснее и занимает гораздо меньше времени. Предложенная схема выгодно отличается от ранее известных тем, что при ее реализации используются дешёвые и безопасные в работе реактивы, обеспечивается высокий выход ЛПС и низкая контаминация его белками и нуклеиновыми кислотами.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 62.13.55 Биотехнологическое получение биолипидов
- 62.13.57 Биотехнологическое получение полисахаридов
- 62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

УДК 602:643

### ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ПРОДУКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ СНО, ИСПОЛЗУЕМЫХ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Сергеев А.О.<sup>1</sup>, студ. 4 курса (ORCID: 0009-0004-1094-5427)

Руководитель: Дрожжачих М.С.<sup>2</sup>, руководитель группы создания клеточных линий

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет

199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, Российская Федерация

<sup>2</sup>АО «Биокад»

198515, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34-А, Российская Федерация

**E-mail:** alexandrsergeev100@mail.ru

Целью работы является поиск корреляции между количеством копий трансгена лёгкой и тяжёлой цепи антитела в геноме и уровнем продуктивности клеточных линий СНО. Определение копийности целевых генов в трёх клеточных линиях-продуцентах проводилось постановкой метода ПЦР в режиме реального времени. В результате продемонстрировано отсутствие универсальной зависимости между числом копий генов тяжёлой и лёгкой цепей антитела и титром нарабатанного клетками СНО рекомбинантного белка.

**Ключевые слова:** *моноклональное антитело, клеточная линия СНО, копийность, продуктивность клеточной линии, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.*

Готовые лекарственные формы на основе рекомбинантных моноклональных антител (мАТ) получили широкую востребованность на рынке лекарственных препаратов. Ключевым этапом производства мАТ является получение клеточных линий-продуцентов. Данный процесс можно подразделить на несколько стадий: синтез генетической конструкции, кодирующей лёгкую и тяжёлую цепи антитела (ЛЦ и ТЦ, соответственно), трансфекцию клеточных линий млекопитающих, например, клеток яичника китайского хомячка (*Chinese hamster ovary*, СНО), селекцию клеточных пулов по наличию гена селективного маркера, рассев отобранного пула по 1 клетке, отбор наиболее продуктивных клонов по титру белка с постепенным увеличением формата культивирования, криоконсервацию клеточной культуры выбранной линии в исследовательский банк клеток [1].

Несмотря на усовершенствование и автоматизацию процесса, скрининг клонов является наиболее трудо- и времязатратной стадией получения клеточной линии. Кроме того, чаще всего отбор клеток осуществляется по двум параметрам: по титру белка и по стабильности производства белка клетками-продуцентами во времени. Известно, что стабильность клеток и уровень их продуктивности при культивировании в разных объёмах, например, в лунке планшета и в биореакторе, могут отличаться. Это нередко приводит к пропуску перспективных клонов, что подчёркивает необходимость поиска и применения других маркеров на стадии скрининга для получения более достоверных данных [2].

Поскольку титр белка определяется различными генетическими и эпигенетическими факторами, они могут выступать в качестве маркеров для высокопроизводительного скрининга клонов. Например, метилирование промотора ранних генов цитомегаловируса человека, расположенного в векторе перед трансгеном, может приводить к нарушению синтеза мАТ [3]. Тем не менее, аналитика профиля метилирования промотора характеризуется высокой сложностью, а для идентификации данного фактора требуется наличие динуклеотидов CpG в промоторных областях.

Более достоверным и простым в анализе параметром является оценка числа копий трансгена (копийность трансгена) в геноме. Предполагается, что высокая копийность коррелирует с высоким уровнем экспрессии белка. Однако встраивание трансгена в результате неспецифической трансфекции может происходить в область гетерохроматина, что приводит к блокированию транскрипции гена интереса [3]. Ввиду этого, а также более высокой склонности матричной РНК, чем молекулы ДНК, к деградации, учёные предполагают, что более подходящим маркером для скрининга клонов является уровень мРНК трансгена.

Также существуют исследования, подтверждающие, что лимитирующей стадией наработки и секреции мАТ является фолдинг антитела в полноценный сложный белок. Так, при увеличении количества белков-шаперонов в клетке наблюдалось увеличение титра синтезированного белка [4]. Для оценки посттрансляционных модификаций белка чаще всего используются методы масс-спектрометрии, которые не применяются для высокопроизводительного скрининга клонов ввиду высокой трудоёмкости и больших финансовых расходов.

**Цель работы** – определение взаимосвязи между генетическими характеристиками клонов и их продуктивностью, что позволит упростить и повысить достоверность данных стадии скрининга. Для выполнения цели были поставлены следующие **задачи**:

- провести оценку копийности целевых генов (генов тяжёлых и лёгких цепей моноклональных антител) в выбранных клеточных линиях-продуцентах;
- проанализировать продуктивность данных клеточных линий в формате периодического культивирования с подпиткой и без внесения подпиток;
- провести оценку взаимосвязи измеренных параметров.

Для проведения исследования использовались клеточные линии СНО-К1, продуцирующие три разных антитела. Информация о выбранных клеточных линиях представлена в таблице 1.

**Таблица 1 – Характеристика исследуемых клеточных линий**

Исследуемые клеточные линии	Название и специфичность наработанного антитела
А (13 клонов)	А, моноспецифическое
В (10 клонов)	В, моноспецифическое
С (3 клона)	С, биспецифическое

На этапе периодического культивирования с подпиткой (fed-batch) определяли продуктивность выбранных клеточных линий по титру секретируемых ими в культуральную среду моноклональных антител с использованием системы Forte-Bio The Octet QK<sup>c</sup> System. Также использовали систему Forte-Bio для оценки титра биспецифических антител, наработанных клонами разных пассажей клеточной линии С в процессе периодического культивирования клеток в течение 6 суток (batch). Полученные результаты обрабатывали при помощи программного обеспечения (ПО) «Data Analysis 11.1».

Для исследования копийности трансгенов лёгкой и тяжёлой цепей выделяли геномную ДНК (гДНК) из клеточных осадков. Проводили процедуру выделения гДНК из 5 млн клеток с использованием «EasyPure® Genomic DNA Kit (with RNase A)». Оценивали качество выделенной из всех клонов геномной ДНК с помощью метода электрофоретического разделения в 0,7 % агарозном геле.

Определяли копийность трансгена ЛЦ и ТЦ антитела в геноме клеток СНО проведением метода ПЦР в режиме реального времени. В качестве стандартных образцов использовали линейризованные плазмидные ДНК (пДНК), которые содержали гены тяжёлой или лёгкой цепей антитела и были использованы для получения клеточных линий. С помощью ПО Primer3Plus и ПО SnapGene<sup>TM</sup> подбирали последовательности TaqMan-зондов и пары праймеров, гибридизирующихся с геном ЛЦ и ТЦ антитела. Подобранные праймеры и TaqMan-зонды использовали для постановки ПЦР в режиме реального времени с выделенной из исследуемых клонов гДНК и стандартными образцами.

Для постановки ПЦР в режиме реального времени готовили серию разведений стандартных плазмид от  $2 \cdot 10^7$  копий/мкл до  $2 \cdot 10^1$  копий/мкл. Реакционные смеси объёмом 25 мкл готовили согласно таблице 2.

**Таблица 2 – Состав реакционной смеси для постановки ПЦР в режиме реального времени с использованием 5X qPCRmix-HS**

Реактив	Объём на 1 реакцию
5X qPCRmix-HS	5 мкл
Прямой праймер (10 пмоль/мкл)	1 мкл
Обратный праймер (10 пмоль/мкл)	1 мкл
Флуоресцентный зонд (10 пмоль/мкл)	0,5 мкл
ДНК (1-100 нг)	Значение варьировалось
Вода без нуклеаз	До 25 мкл

Вносили в лунки планшета одинаковые объёмы стандартных образцов, разбавленной гДНК и воды без нуклеаз (отрицательный контроль) в трёх повторностях.

Образцы переносили в амплификатор CFX96 (BioRad). Устанавливали программу амплификации в соответствии с таблицей 3.

**Таблица 3 – Программа амплификации ПЦР в режиме реального времени с использованием 5X qPCRmix-HS**

Этап	Температура	Время	Циклы
Предварительная денатурация	+95 °C	5 мин	1

Этап	Температура	Время	Циклы
Денатурация	+95 °C	15 с	40
Отжиг	+50-68 °C	30 с	
Элонгация	+72 °C	1 мин	

Полученные результаты обрабатывали при помощи ПО «Bio-Rad CFX Manager»: строили кривые изменения интенсивности флуоресцентного сигнала, определяли пороговые циклы для каждого образца, строили график стандартной кривой, вычисляли значение параметра эффективности амплификации.

В ходе статистического анализа данных определяли средние значения пороговых циклов и количества копий целевого гена в лунке ( $Q_{copies\ in\ well}$ ) для исследуемых образцов. На основании  $Q_{copies\ in\ well}$  рассчитывали количество копий целевого гена на гаплоидный геном CHO-K1 ( $N$ ) по следующей формуле:

$$N = \frac{Q_{copies\ in\ well}}{Q_{hapl.\ genomes\ in\ well}} = \frac{Q_{copies\ in\ well}}{\left(\frac{m_{genomes\ in\ well}}{m_{one\ hapl.\ genome}}\right)},$$

где  $Q_{hapl.\ genomes\ in\ well}$  – количество гаплоидных геномов в лунке;

$m_{genomes\ in\ well}$  – масса геномной ДНК в лунке, г;

$m_{one\ hapl.\ genome}$  – масса одного гаплоидного генома клеточной линии CHO-K1, г [5, 6].

Результатом проведения ДНК-электрофореза в агарозном геле с образцами выделенных из всех клонов гДНК является электрофореграмма, которая подтверждает целостность матрицы, использованной для постановки ПЦР в режиме реального времени.

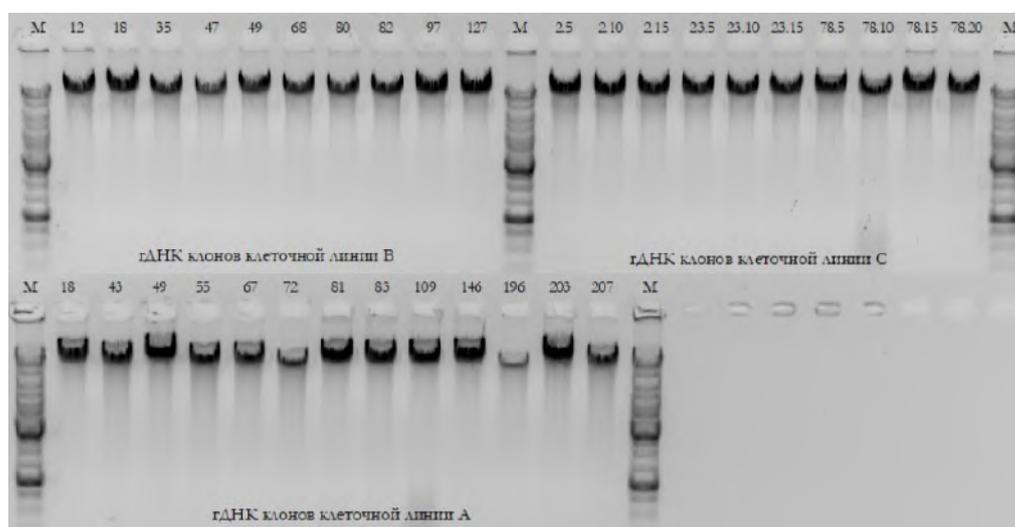


Рисунок. Электрофореграмма выделенной геномной ДНК из всех клонов клеточных линий А, В и С

В ходе исследования были получены данные о продуктивности клонов клеточных линий А и В, а также о числе копий лёгкой и тяжёлой цепей моноклональных антител в геноме, что отображено в таблице 4.

Таблица 4 – Продуктивность и генетические параметры клонов клеточных линий А и В

Клеточная линия	Номер клона	Продуктивность клона на этапе fed-batch, мг/л	Количество копий лёгкой цепи	Количество копий тяжёлой цепи
А	cl 18	451	147±11	52±3
	cl 43	323	86±5	25±2
	cl 49	45	20±3	5±0
	cl 55	367	45±3	26±8
	cl 67	238	25±2	12±7
	cl 72	388	81±5	37±16
	cl 81	507	78±2	37±14
	cl 83	92	22±1	9±2
	cl 109	229	40±19	20±1
	cl 146	401	64±3	18±1
	cl 196	354	50±7	17±2
	cl 203	198	29±2	11±5
cl 207	285	64±7	17±2	

Клеточная линия	Номер клона	Продуктивность клона на этапе fed-batch, мг/л	Количество копий лёгкой цепи	Количество копий тяжёлой цепи
В	cl 12	426	13±2	15±3
	cl 18	539	13±1	10±2
	cl 35	414	7±1	8±0
	cl 47	758	14±0	11±1
	cl 49	662	7±1	7±0
	cl 68	1760	33±3	25±1
	cl 80	930	20±3	22±3
	cl 82	786	15±4	19±4
	cl 97	366	13±1	12±1
cl 127	755	16±2	7±0	

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии прямой зависимости между копийностью трансгенов лёгкой и тяжёлой цепей антитела в геноме и титром секретируемого клоном белка. Так, 81 клон клеточной линии А содержит меньше числа копий генов лёгкой и тяжёлой цепей антитела, чем менее продуктивный 18 клон этой же линии. Высокая копийность трансгенов цепей антитела А для 18 клона вероятно объясняется проведением наибольшего количества раундов введения генетического материала в клетки при его получении, а отсутствие наивысшего значения титра – потенциально возможным встраиванием гена интереса в область гетерохроматина.

Для нескольких клонов клеточной линии В (68, 80, 82 клоны), полученных в ходе одинакового количества раундов введения генетического материала в клетки, наблюдается тенденция повышения титра антитела с увеличением копийности трансгенов. Однако наличие явной зависимости для всех клонов не подтверждается. Так, при схожей разнице титра между клонами 81, 18 и 49, 35 (247 и 248 мг/л, соответственно) отличие копийности трансгенов ЛЦ и ТЦ антитела не является одинаковым (для клонов 81, 18 разница копийности генов лёгкой цепи антитела составляет 2 копии, а тяжёлой – 9, в то время как для клонов 49, 35 отличие наблюдается только по копийности трансгенов тяжёлой цепи – 1 копия). Другим примером, подтверждающим отсутствие предполагаемой зависимости, является следующее наблюдение: продуктивность 49 клона клеточной линии В больше, чем у 97 клона в 1,8 раз, но копийность трансгена ЛЦ меньше в 1,5-2,3 раза, а ТЦ – в 1,6-1,9 раз.

По сравнению с тяжёлой цепью, лёгкая цепь антитела обладает меньшим размером. Ввиду того генетическая конструкция с геном лёгкой цепи имеет меньшую вероятность к деградации нуклеазами в клетке при трансфекции. Исходя из этого в начале исследования нами была выдвинута гипотеза о том, что число копий трансгенов ЛЦ в геноме всегда больше, чем копийность генов ТЦ. Для всех клонов клеточной линии А наблюдается данная зависимость: соотношение числа копий генов ЛЦ больше, чем копий генов ТЦ в 1,3-4,6 раз. Тем не менее, у ряда клонов (12, 35, 80 и 82 клоны) клеточной линии В количество копий генов ТЦ больше, чем копий ЛЦ в 1,1-1,8 раз. Таким образом, выдвинутая гипотеза не подтверждается.

В ходе исследования были получены данные о продуктивности трёх клонов клеточной линии С, а также число копий двух лёгких и двух тяжёлых цепей биспецифических антител в геноме, что отображено в таблице 5. Для того, чтобы проследить за изменением в процессе культивирования клеток титра наработанного антитела и значения копийности трансгенов цепей белка для исследования использовались несколько образцов каждого клона с разных пассажей.

**Таблица 5 – Продуктивность и генетические параметры клонов клеточной линии С**

Клон клеточной линии С	Средний титр белка (fed-batch), мг/л	Пассаж	Средний титр белка (batch), мг/л	Число копий первой ЛЦ	Число копий первой ТЦ	Число копий второй ЛЦ	Число копий второй ТЦ
cl 2	2811	P 5	416	5±0	2±0	4±0	6±0
		P 10	373	3±0	1±0	2±0	2±0
		P 15	93	3±0	1±0	2±0	2±0
cl 23	990	P 5	218	8±0	3±0	3±0	5±0
		P 10	196	8±0	3±0	3±0	5±0
		P 15	142	5±0	2±0	2±0	3±0
cl 78	798	P 5	135	6±0	2±0	3±0	2±0
		P 10	129	6±0	2±0	3±0	2±0
		P 15	93	5±0	1±0	2±0	1±0
		P 20	90	3±0	1±0	1±0	1±0

Полученные результаты для клонов клеточной линии С также демонстрируют отсутствие зависимости между копийностью трансгенов лёгкой и тяжёлой цепей антитела в геноме и титром секретируемого клоном белка. Например, у 23 и 78 клонов данной клеточной линии число копий гена первой ЛЦ антитела С больше, чем у более продуктивного 2 клона. Тем не менее, копийность трансгенов других трёх цепей антитела у 2 клона с пятого пассажа больше либо равна копийности генов соответствующих цепей антитела 23 и 78 клона с этого пассажа.

В ходе исследования было выявлено предположение об оптимальном соотношении лёгких и тяжёлых цепей для получения высокопродуктивных клонов.

Для клонов 2 и 23 со всех пассажей клеточной линии С не подтверждается гипотеза о том, что копияность трансгенов ЛЦ всегда больше копияности генов ТЦ. Так, число копий генов второй тяжёлой цепи антитела С в геноме данных клонов больше копияности генов второй лёгкой и первой тяжёлой цепей.

Результаты исследования также свидетельствуют, что копияность трансгенов первой лёгкой цепи биспецифического антитела всех клонов всех пассажей (кроме копияности первой ЛЦ 2 клона с пятого пассажа) выше копияности генов других трёх цепей. Таким образом, для получения стабильной клеточной линии-продуцента биспецифических антител при проведении трансфекции, вероятно, следует использовать большее количество генетических конструкций, содержащих ген первой лёгкой цепи.

Исходя из полученных в ходе эксперимента данных для всех клонов клеточной линии С наблюдается падение титра белка и снижение числа копий трансгенов всех цепей антитела. Тем не менее, явная зависимость в снижении титра белка и копияности генов не прослеживается. Например, копияность второй тяжёлой цепи второго клона падает от пятого пассажа к десятому на 4 копии, а у 23 клона – не изменяется.

В результате данной работы можно сделать вывод о том, что зависимость между копияностью трансгена лёгкой и тяжёлой цепей антитела в геноме и уровнем продуктивности клеточных линий СНО не прослеживается. Ввиду этого использование копияности в качестве маркера для высокопроизводительного скрининга ограничено, требуется оценка другой генетической характеристики клеток-продуцентов. На текущий момент проводится поиск зависимости между уровнем экспрессии мРНК цепей антитела в клонах клеточных линий, использованных в ходе данной работы, для определения корреляции между параметрами копияности трансгена, уровня экспрессии мРНК и титром белка, нарабатываемого клетками-продуцентами.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке АО «БИОКАД».

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

62.37.00 Прикладная генетическая инженерия

### ЛИТЕРАТУРА

1. Lai T., Yang Y., Ng S. K. Advances in Mammalian cell line development technologies for recombinant protein production // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013. Vol. 6(5). С. 579–603. doi:10.3390/ph6050579.
2. Dobson P. D. [et al.] Cell function profiling to assess clone stability // *Biotechnology and Bioengineering*. 2020. Vol. 7(117). P. 2295–2299. doi: 10.1002/bit.27336.
3. Osterlehner A., Simmeth S., Göpfert U. Promoter methylation and transgene copy numbers predict unstable protein production in recombinant chinese hamster ovary cell lines // *Biotechnology and Bioengineering*. 2011. Vol. 11(108). P. 2670–2681. doi: 10.1002/bit.23216.
4. Borth N. [et al.]. Effect of Increased Expression of Protein Disulfide Isomerase and Heavy Chain Binding Protein on Antibody Secretion in a Recombinant CHO Cell Line // *Biotechnology Progress*. 2005. N 21(1). P. 106–111. doi:10.1021/bp0498241
5. Wilhelm J., Pingoud A., Hahn M. Real-time PCR-based method for the estimation of genome sizes // *Nucleic Acids Research*. 2003. Vol. 10(31). Art. ID. e56.
6. Rupp O. [et al.]. A reference genome of the Chinese hamster based on a hybrid assembly strategy // *Biotechnology and Bioengineering*. 2018. Vol. 115(8). P. 2087–2100. doi:10.1002/bit.26722.

### SUMMARY

#### STUDY OF THE CORRELATION BETWEEN GENETIC CHARACTERISTICS AND PRODUCTIVITY OF CHO CELL LINES USED FOR THE MONOCLONAL ANTIBODIES PRODUCTION

Sergeev A.O.<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0004-1094-5427)

Academic advise: Drozhzhachikh M.S.<sup>2</sup>, the head of the cell lines group

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University

199034, Saint Petersburg, Universitetskaya Emb, 7/9, Russian Federation

<sup>2</sup>JSC «BIOCAD»

198515, Saint Petersburg, Intracity Municipality the Settlement of Strelna, 34-A, Svyazi, Russian Federation

E-mail: alexandrsergeev100@mail.ru

The goal of the study is to search for a correlation between the number of antibody light and heavy chains transgene copies and the level of CHO cell lines productivity. The determination of the copy number of target genes in three productivity cell lines was carried out using the real time polymerase chain reaction method. As a result, the absence of universal correlation between

the copy number of antibody light and heavy chains target genes and the titer of the recombinant protein produced by CHO cells was demonstrated.

**Key words:** *monoclonal antibody, CHO cell line, transgene copy number, cell lines productivity, real time polymerase chain reaction.*

## REFERENCES

1. Lai T., Yang Y., Ng S. K. Advances in Mammalian cell line development technologies for recombinant protein production // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013. Vol. 6(5). С. 579–603. doi:10.3390/ph6050579.
2. Dobson P. D. [et al.] Cell function profiling to assess clone stability // *Biotechnology and Bioengineering*. 2020. Vol. 7(117). P. 2295–2299. doi: 10.1002/bit.27336.
3. Osterlehner A., Simmeth S., Göpfert U. Promoter methylation and transgene copy numbers predict unstable protein production in recombinant chinese hamster ovary cell lines // *Biotechnology and Bioengineering*. 2011. Vol. 11(108). P. 2670–2681. doi: 10.1002/bit.23216.
4. Borth N. [et al.]. Effect of Increased Expression of Protein Disulfide Isomerase and Heavy Chain Binding Protein on Antibody Secretion in a Recombinant CHO Cell Line // *Biotechnology Progress*. 2005. N 21(1). P. 106–111. doi:10.1021/bp0498241
5. Wilhelm J., Pingoud A., Hahn M. Real-time PCR-based method for the estimation of genome sizes // *Nucleic Acids Research*. 2003. Vol. 10(31). Art. ID. e56.
6. Rupp O. [et al.]. A reference genome of the Chinese hamster based on a hybrid assembly strategy // *Biotechnology and Bioengineering*. 2018. Vol. 115(8). P. 2087–2100. doi:10.1002/bit.26722.

УДК 57.084/1

## ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДИКИ ТРАНСФЕРА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ИНСУЛИНА С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛАБОРАТОРНОГО БИОРЕАКТОРА BIOSTAT A И МОДЕЛЬНОЙ КУЛЬТУРЫ *STREPTOMYCES SP*

Сергеева Е.О.<sup>2</sup>, маг. 2 курса обучения, Тостановский Г.С.<sup>2</sup>, студ. 4 курса обучения

Руководители: Колодяжная В.А.<sup>2</sup>, к.б.н., заведующая кафедрой биотехнологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава РФ, Сальников С.М.<sup>1</sup>, начальник ЦПСИ ООО «Герофарм»

<sup>1</sup>ООО «Герофарм»

196608, г. Санкт-Петербург, Пушкинский район, Ячевский проезд, д.4, стр. 1

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** sergeeva.elena@spsru.ru

В статье рассматривается применение модели культуры актиномицета *Streptomyces sp.* для подбора и изучения влияния параметров перемешивания и аэрации, непосредственно влияющих на процессы масштабирования технологии производства инсулина. В процессе ферментации были подобраны оптимальные условия выращивания модельной культуры, которые в дальнейшем могут быть использованы при изучении методики трансфера технологии производства инсулина.

Цель работы – подбор условий культивирования модельной культуры *Streptomyces sp.*, подробное изучение влияния перемешивания и аэрации на активность посевного материала. Обоснование и сопоставление полученных результатов для изучения особенности производства генно-инженерного инсулина, трансфер которого необходимо произвести. В качестве задач необходимо рассмотреть и учесть возможности применения данного анализа с применением модельных культур при изучении методик трансфера технологии.

**Ключевые слова:** *аэрация, перемешивание, трансфер, масштабирование, инсулин, культивирование.*

На сегодняшний день количество разрабатываемых биотехнологических продуктов достаточно велико. Как известно, любая идея о появлении нового лекарственного биотехнологического препарата начинается с поиска молекулы, изучения ее свойств и характеристик, далее подбирается штамм, условия культивирования и очистки продукта, реализация процесса в лабораторных условиях. Однако любая продукция разрабатывается с определенной и единственной целью: удовлетворить потребности людей в улучшении качества здоровья и жизни. Поэтому недостаточно изучать особенности только процессов разработки в лабораторных условиях, необходимо производить продукцию в промышленных масштабах. Изучая методики трансфера, можно утверждать, что данный процесс сложен и многогранен, требует учета множества факторов, например, гидродинамических условий в лабораторном и промышленном биореакторе, характер теплообменных и массообменных процессов. После учета всех факторов начинается внедрение технологии на производство, что сопровождается такими проблемами как: застойные зоны, брызго- и влагоунос, отличие гидродинамических условий в биореакторах. Поэтому для правильного планирования процессов трансфера необходимо учитывать объемный коэффициент массопереноса кислорода  $K_LA$ .

Генно-инженерный инсулин – целевой рекомбинантный белок, получаемый с помощью генно-инженерного штамма *Escherichia Coli*, путем введения рекомбинантной плазмиды, экспрессирующей химерный белок, содержащий

ту или иную N-концевую последовательность, соединенную с полипептидной цепью проинсулина человека. Необходимость N-концевой вставки обусловлена возможной деградацией синтезируемого белка при экспрессии гена проинсулина [1,4].

Центральными объектами при производстве инсулина являются биореактор (ферментер) и генно-инженерный штамм *Escherichia Coli*. Производственный биореактор представляет собой емкостной аппарат с мешалкой и рубашкой, снабженный барботером для подачи воздуха, отражательными перегородками, устройством для пеногашения, а также коммуникациями и трубопроводами для подвода различных сред. *Escherichia Coli* – грамотрицательные палочкообразные бактерии, факультативные анаэробы. Выращивание культуры осуществляют глубинным методом путем ступенчатого наращивания посевного материала.

**Материалы и методы.** С целью наиболее полного изучения методики трансфера было решено использовать модельную культуру *Streptomyces sp.*

В качестве материалов и методов была использована культура актиномицета *Streptomyces sp.*, лабораторный биореактор BIOSTAT A, питательная среда с источником углерода – глюкозой, источником белка – дрожжами.

*Streptomyces sp.* – грамположительные бактерии, имеющие воздушный мицелий, были впервые выделены из почвы. Оптимальный рост микроорганизма поддерживается при температуре 28 °С, значении рН в диапазоне от 6,5 до 8,0. Штамм, использованный в работе, обладает способностью к синтезу фермента холестеролоксидазы [2].

Биореактор BIOSTAT A предназначен для культивирования клеток в лабораторных условиях, оснащен системами контроля и управления процессом ферментации, включая: систему аэрации, охлаждения, контроль с помощью датчиков растворенного кислорода и рН.

В процессе работы осуществлялась подготовка биореактора к процессу ферментации путем приготовления свежей питательной среды, содержащей в качестве источника углерода глюкозу, а в качестве источника белка – дрожжи. Стерилизация питательного субстрата проводилась в лабораторном автоклаве со следующими параметрами: давление 0,75 МПа, температура 117 °С, время выдержки составило 40 минут. После подготовки среды проводили инактивацию дрожжей, погруженных в водопроводную воду, путем выдержки на водяной бане в течение 20 минут. Продуцент *Streptomyces sp.* был засеян в колбу с дрожжами на следующий день, а общее содержимое колбы сразу передано через перистальтический насос в биореактор, где далее были установлены параметры ферментации. Особый интерес представляют собой значения перемешивающего устройства и объем поданного стерильного воздуха.

В основе определения активности посевного материала культуры *Streptomyces sp.*, лежит обесцвечивание пробы посевного материала после добавления 0,01 % метиленового синего. Реакция обесцвечивания является реакцией определения дегидрогеназной активности. Момент обесцвечивания пробы посевного материала принимается за образование голубого кольца на поверхности жидкости.

**Результаты и обсуждение.** Для эксперимента были выбраны три объема питательной среды, на которых проводилась ферментация – 0,6; 0,8 и 1,0 литра.

**Таблица 1 – Зависимость времени обесцвечивания метиленового синего от возраста мицелия, выращенного в 0,6 л питательной среды**

Длительность ферментации, час	Время обесцвечивания предварительной пробы, сек	Время обесцвечивания уточненной пробы, сек
18	1155	915
20	541	359
22	290	172
24	181	101
25	-	100
26	150	76
27	-	188
28	224	222
30	176	143

Во всех трех случаях состав питательной среды идентичен, методика засева в колбу и биореактор не менялась. Время выращивания культуры составило 30 часов. В процессе выращивания продуцента осуществлялась подача пеногасителя и щелочи по датчикам пены и рН.

#### **1. Ферментация *Streptomyces sp.* в 0,6 л питательной среды**

Ферментация в 0,6 л питательной среды проводилась при установленных параметрах оборотов мешалки – 240 об/мин, количество подаваемого стерильного сжатого воздуха – 5300 мл/мин. В результате биосинтеза были получены следующие данные, представленные в таблице 1.

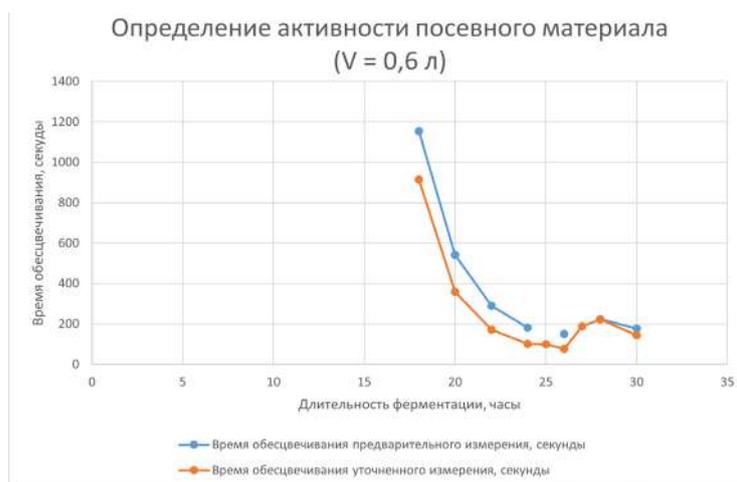


Рисунок 1. График активности посевного материала при объеме среды 0,6 л

Из таблицы 1 и графика 1 можно сделать вывод, что минимальное время обесцвечивания составляет 150 секунд по предварительному измерению и 76 секунд по уточненному измерению на 26 час ферментации. Данные результаты свидетельствуют о том, что процесс выращивания культуры *Streptomyces sp.* необходимо проводить именно до этого момента с целью получения посевного материала с максимальной дегидрогеназной активностью.

## 2. Ферментация *Streptomyces lavendulae* в 0,8 л питательной среды

Ферментация в 0,8 л питательной среды проводилась при установленных параметрах оборотов мешалки – 240 об/мин, количество подаваемого стерильного сжатого воздуха – 5800 мл/мин. В результате биосинтеза были получены следующие данные, представленные в таблице 2.

Таблица 2 – Зависимость времени обесцвечивания метиленового синего от возраста мицелия, выращенного в 0,8 л питательной среды

Длительность ферментации, час	Время обесцвечивания предварительной пробы, сек	Время обесцвечивания уточненной пробы, сек
18	1365	618
20	993	315
22	502	114
24	258	98
25	-	83
26	186	84
27	-	106
28	210	144
30	234	202

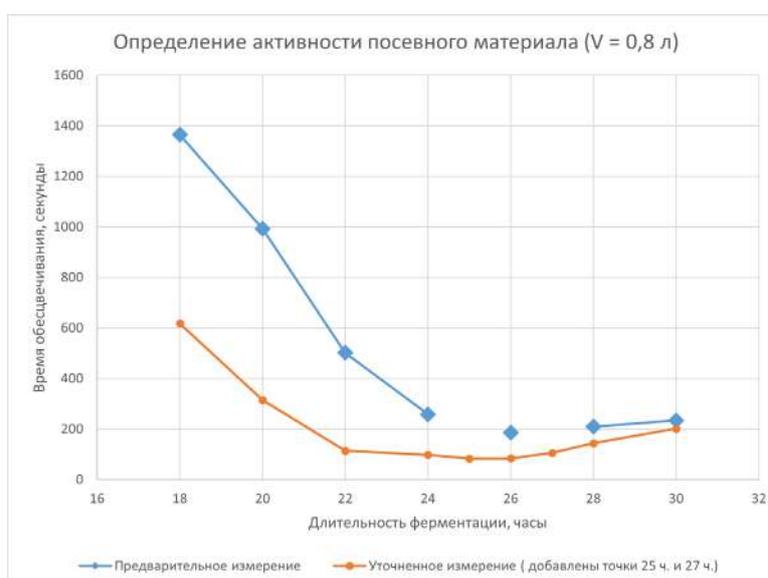


Рисунок 2. График активности посевного материала при объеме среды 0,8 л

Из таблицы 2 и графика 2 можно сделать вывод, что минимальное время обесцвечивания составляет 186 секунд по предварительному измерению на 26 час ферментации, 83 секунды по уточненному измерению на 25 час ферментации и 84 секунды на 26 час ферментации. Данные результаты свидетельствуют о том, что процесс выращивания культуры *Streptomyces sp.* необходимо проводить именно до 25 часа с целью получения посевного материала с максимальной дегидрогеназной активностью.

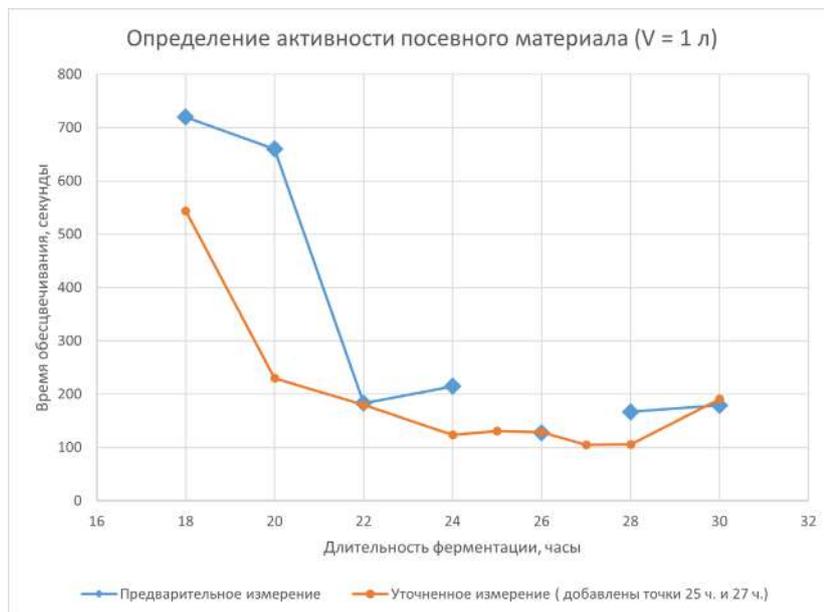
### 3. Ферментация *Streptomyces sp.* в 1 л питательной среды

Ферментация в 1 л питательной среды проводилась при установленных параметрах оборотов мешалки – 240 об/мин, количество подаваемого стерильного сжатого воздуха – 6300 мл/мин. В результате биосинтеза были получены следующие данные, представленные в таблице 3.

**Таблица 3 – Зависимость времени обесцвечивания метиленового синего от возраста мицелия, выращенного в 1,0 л питательной среды**

Длительность ферментации, час	Время обесцвечивания предварительной пробы, сек	Время обесцвечивания уточненной пробы, сек
18	720	544
20	660	230
22	183	180
24	215	124
25	-	131
26	128	129
27	-	105
28	167	106
30	179	191

Из таблицы 3 и графика 3 можно сделать вывод, что минимальное время обесцвечивания составляет 128 секунд по предварительному измерению на 26 час ферментации, 105 секунд по уточненному измерению на 27 час ферментации. Данные результаты свидетельствуют о том, что процесс выращивания культуры *Streptomyces sp.* необходимо проводить именно до 27 часа с целью получения посевного материала с максимальной дегидрогеназной активностью.



**Рисунок 3. График активности посевного материала при объеме среды 1 л**

Суммируя все данные и представленные результаты, можно сделать вывод, что максимальная активность посевного материала культуры *Streptomyces sp.* была достигнута в среднем к 26 часу ферментации. Однако наилучшие результаты были получены при использовании параметров мешалки 240 об/мин и количества подаваемого воздуха, равного 5800 мл/мин. Данный вывод сделан на основе уточненных измерений во время процесса ферментации, которые производились с целью более точного прогнозирования времени выращивания. На производстве необходимо сокращать длительность ферментации с целью экономии теплоносителей, сырья, недопущения износа промышленного оборудования, следовательно, чем меньше время выращивания культуры в ферментере, тем экономичнее производство и тем больше можно получить продукции.

Рассматривая возможность переноса процесса ферментации на производственные масштабы и сопоставления с возможным трансфером технологии производства инсулина, можно сопоставить проведенный эксперимент с актиномицетом

*Streptomyces sp.* и спланировать эксперимент с культурой *Escherichia Coli* в лабораторном биореакторе. Эксперимент с продуцентом инсулина предполагает использование трех объемов идентичных по составу питательных сред и подбор параметров перемешивания и аэрации. С помощью датчика растворенного кислорода можно фиксировать его концентрацию в среде при различных параметрах аэрации и перемешивания, а в дальнейшем по уравнению массопередачи (1) рассчитать скорость потребления кислорода единицей объема среды [4]:

$$Q_{O_2} = K_L a \cdot (C^* - C), \quad (1)$$

где  $Q_{O_2}$  – скорость потребления кислорода единицей объема среды;  
 $K_L a$  – объемный коэффициент массопередачи по кислороду;  
 $C^*$  – концентрация растворенного кислорода при насыщении;  
 $C$  – текущая концентрация растворенного кислорода.

В дальнейшем следует рассмотреть процесс ферментации в двух аппаратах: лабораторном биореакторе и промышленном ферментере. При выращивании одной и той же культуральной жидкости, имеющей одинаковую скорость потребления кислорода на единицу объема, концентрация растворенного кислорода будет зависеть от коэффициента масштабирования  $K_L a$ . Данный показатель используют при переносе технологии из лабораторных условий в промышленные. Для успешного трансфера необходимо соблюдать условие равенства профилей концентраций растворенного кислорода во времени, которые задаются частотой вращения мешалки, ее размерами и конструкцией, разной скоростью аэрации. Поэтому необходимо обеспечить равенство  $K_L a$  в двух аппаратах. Определение данного показателя осуществляется с учетом вышеперечисленных параметров мешалки и подачи воздуха, которые связаны формулой для аппаратов с мешалкой:

$$K_L a = (\alpha + \delta \cdot n_i) \cdot \left(\frac{N}{V}\right)^{0,95} \cdot \left(\frac{F_B}{S}\right)^{0,67}, \quad (2)$$

где  $\alpha$  и  $\delta$  – коэффициенты;  
 $n_i$  – число ярусов мешалки;  
 $N$  – мощность, расходуемая на перемешивание жидкости;  
 $F_B$  – расход воздуха;  
 $S$  – поперечное сечение аппарата.

На производстве генно-инженерного инсулина используется аналогичный метод определения коэффициента масштабирования, поэтому при проведении ферментации в лабораторных условиях необходимо учитывать, что коэффициент массопередачи в промышленном ферментере должен быть меньше или равен коэффициенту массопередачи в лабораторном биореакторе. Процесс ферментации, проведенный на модели *Streptomyces sp.*, был необходим для подбора оптимальных параметров выращивания с целью получения максимального активного посевного материала, следовательно, аналогичный эксперимент можно провести с продуцентом инсулина *Escherichia Coli* путем подбора оптимального расхода воздуха, оборотов мешалки и дальнейшего расчета коэффициента масштабирования [5].

**Заключение.** Таким образом, рассмотрено применение модели культуры актиномицета *Streptomyces sp.* для подбора и изучения влияния параметров перемешивания и аэрации, непосредственно влияющих на процессы масштабирования технологии производства инсулина. В ходе эксперимента подобраны оптимальные условия выращивания модельной культуры, которые в дальнейшем могут быть использованы при изучении методики трансфера технологии производства инсулина. Проведено сопоставление полученных результатов, проанализированы возможности проведения аналогичного эксперимента с продуцентом инсулина *Escherichia Coli* и последующего трансфера данной технологии в промышленные условия.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.09.39 Микроорганизмы – продуценты для биотехнологического производства

62.13.15 Биотехнологические аппараты

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусаров Д. А. Разработка эффективной технологии получения фармацевтических препаратов генно-инженерного инсулина и его аналогов : специальность 03.00.23 «Биотехнология» : автореф. на соиск. уч. степ. канд. хим. наук. Москва, 2009. 27 с.
2. Колодяжная В. А., Топкова О. В., Яковлева Е. П. Регуляция процесса биосинтеза биологически активных веществ. Москва: Кнорус. 2019. 149 с.
3. Балохин С. Д., Гнездилова О. А., Мазовка Д. А., Осинина А. Т. Синтез инсулина путем генной инженерии и применение его в медицине // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2021. N 4(16). С. 41-46.
4. Подход к моделированию, масштабированию и оптимизации работы биореакторов на основании вычислительной гидродинамики / Е. В. Гусева, Р. Р. Сафаров, Н. В. Меньшутина, Ж. Бударан // Программные продукты и системы. 2015. N 4. С. 249-255.
5. Оптимизация условий индукции синтеза проинсулина аспарт в клетках бактериального штамма-продуцента / И. А. Корнаков, З. Р. Хасаншина, Д. А. Сеничкина, А. А. Филипенко, И. С. Лунев, Р. В. Драй // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2023. Т. 23. N 2. С. 219-230.

## SUMMARY

### THE STUDY OF THE METHODOLOGY FOR THE TRANSFER OF INSULIN PRODUCTION TECHNOLOGY USING THE BIOSTAT A LABORATORY BIOREACTOR AND STREPTOMYCES SP MODEL CULTURE

Sergeeva E.O.<sup>2</sup>, 2<sup>nd</sup> year undergraduate student, Tostanovsky G.S.<sup>2</sup>, 4<sup>th</sup> year student

Heads: Kolodyaznaya V.A.<sup>2</sup>, PhD, Head of the Department of Biotechnology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of the Russian Federation,

Salnikov S.M.<sup>1</sup>, Head of the Central Research Institute of Geropharm ISPC LLC

<sup>1</sup>Geropharm LLC

196608, St. Petersburg, Pushkinsky district, Yachevsky proezd, 4, p.1

<sup>2</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

E-mail: sergeeva.elenaspcpu.ru

The article considers the application of the culture model of actinomycete *Streptomyces* sp. to select and study the influence of mixing and aeration parameters that directly affect the scaling processes of insulin production technology. During the fermentation process, optimal conditions for growing a model crop were selected, which can later be used in the study of methods for transferring insulin production technology. The purpose of the work is the selection of conditions for the cultivation of a model culture of *Streptomyces* sp., a detailed study of the effect of mixing and aeration on the activity of the seed material. Substantiation and comparison of the results obtained to study the peculiarities of the production of genetically engineered insulin, the transfer of which must be performed. As tasks, it is necessary to consider and take into account the possibilities of applying this analysis using model cultures when studying technology transfer techniques.

**Key words:** *aeration, mixing, transfer, scaling, insulin.*

## REFERENCES

1. Gusarov D. A. Development of an effective technology for the production of pharmaceuticals of genetically engineered insulin and its analogues: specialty 03.00.23 «Biotechnology»: abstract for candidate of chemical sciences. Moscow, 2009. 27 p. (In Russ)
2. Kolodyaznaya V. A., Topkova O. V., Yakovleva E. P. Regulation of biosynthesis processes of biologically active substances. Moscow: KnoRus. 2019. 149 p. (In Russ)
3. Balokhin S. D. Gnezdilova O. A. Mazovka D. A. Osinina A. T. Synthesis of insulin by genetic engineering and its application in medicine. // Bulletin of the Chelyabinsk state university. education and healthcare. 2021. N 4(16). P. 41-46. (In Russ)
4. Approach to modeling, scaling and optimization of bioreactors based on computational fluid dynamics / E. V. Guseva, R. R. Safarov, N. V. Menshutina, J. Budran // Software products and Systems – 2015. N. 4 (16). P. 249-255. (In Russ)
5. Optimization of conditions for induction of proinsulin aspart synthesis in cells of a bacterial strain producer / I. A. Kornakov, Z. R. Khasanshina, D. A. Senichkina, A. A. Filipenko, I. S. Lunev, R.V. Dry // Biologics. Prevention, diagnosis, treatment. 2023. Vol. 23. N 2. C. 219-230. (In Russ)

УДК 615.332

### ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТ И МЕТАБОЛИТОВ ГЛИКОЛИТИЧЕСКОГО ПУТИ УТИЛИЗАЦИИ ГЛЮКОЗЫ В КАЧЕСТВЕ РЕГУЛЯТОРОВ БИОСИНТЕЗА МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ

Симакова М.С., маг. 2 года обучения

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: simakova.margarita@spcru.ru

Обзор литературных источников, связанных с регуляцией биосинтеза противогрибкового макролидного антибиотика имбрицина и метаболизмом его продуцента *Streptomyces imbricatus*. Проведена оценка перспективности изученных методов регуляции биосинтетической активности продуцента при решении исследовательских задач.

**Ключевые слова:** *имбрицин, регуляция биосинтеза, антибиотики.*

Актиномицеты рода *Streptomyces* являются продуцентами широкого спектра биологически активных веществ, которые могут быть использованы в различных сферах деятельности человека, включая медицину, сельское хозяйство и пищевую промышленность. Однако особое внимание в исследовательской сфере вызывают производимые продуцентами этого рода противогрибковые антибиотики, так как многие микроскопические грибки могут навредить здоровью человека, а также повлиять на свойства получаемых им продуктов вплоть до полной непригодности.

В результате иммуносупрессии, все чаще выявляемой в последние годы, у многих пациентов могут развиваться микозы, в лечении которых большую роль играют полученные микробным синтезом противогрибковые антибиотики. Среди

них можно выделить группу макролидов, отличающихся наличием характерного макроциклического лактонного кольца. Часть из них относится к исключительно антибактериальным (например, эритромицин и его производные), но отличная химическая структура других обуславливает их противогрибковое действие, в частности к этой группе можно отнести полиеновые и неполиеновые макролидные антибиотики.

В настоящее время неполиеновые макролиды являются одним из наименее изученных классов антибиотических веществ, однако их высокая биологическая активность делает их перспективным продуктом для использования в различных областях применения.

Имбрицин – неполиеновый макролидный антибиотик, обладающий противогрибковым действием и имеющий эмпирическую формулу  $C_{57}H_{103}N_3O_{30}$ . Его продуцентом является актиномицет *Str.imbricatus*. Структурная формула на сегодняшний день неизвестна, но существуют основания полагать, что ему может быть близок по структуре азаломицин-F. Механизм действия имбрицина основан на увеличении проницаемости клеточных мембран: клетка погибает из-за чрезмерного выхода жизненно важных компонентов. Антибиотик обладает широким спектром действия, высокой биологической активностью, низкой токсичностью, а также высокой стабильностью и низкой летучестью.

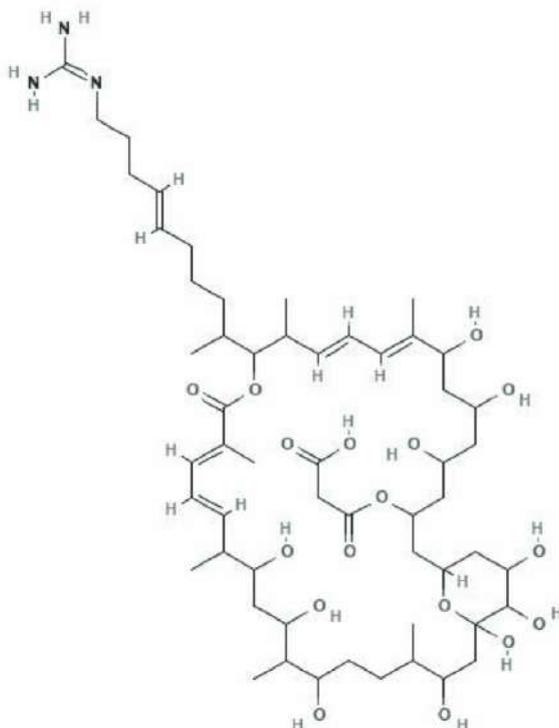


Рисунок. Структурная формула азаломицина-F

Так как главной особенностью строения молекул макролидных антибиотиков (включая имбрицин) является макролактонное кольцо, был изучен механизм его биосинтеза. Его условно разделяют 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.

В недавних исследованиях было показано, что активность получаемого биосинтезом имбрицина сравнительно невысока: среди отобранных штаммов она составляет до 2000 ЕД/мл. Из-за низкой активности продуцент, культивируемый в подобранных условиях, не может рассматриваться для использования в промышленных целях, следовательно, необходимо изучить возможности регуляции биосинтеза имбрицина.

Для повышения биосинтетической активности продуцентов могут быть использованы различные методы: получение новых штаммов, обладающих повышенной активностью, так и подбор наиболее благоприятных условий культивирования для максимизации биосинтеза антибиотика [1]. Так как в работе используется *Str. imbricatus*, штамм 9М, полученный путем индуцированного мутагенеза, рационально использовать метод подбора условий культивирования.

Ранее были проведены исследования, связанные с регуляцией биосинтеза имбрицина данным способом [2]. Они включали в себя изучение влияния различных факторов: физических, химических и биологических. Было показано, что в условиях аэрации происходил активный синтез антибиотика, а количество имбрицина в среде достигало до 4000 ЕД/мл. Особый интерес состоял в изучении влияния некоторых неорганических веществ на активность биосинтеза. Было обнаружено, что присутствие в ферментационной питательной среде солей фосфора не оказывает положительного влияния на биосинтетическую активность продуцента, в то же время, присутствие некоторых солей натрия усиливает выделение имбрицина в среду. Также известно, что регуляцию могут осуществлять специфические органические вещества, синтезируемые самими микроорганизмами – эндогенные соединения [1-3].

В последних исследованиях было уделено внимание роли метаболитов гликолитического пути утилизации глюкозы в биосинтезе имбрицина: было показано, что при определенной концентрации цитрат натрия оказывает значительный положительный эффект на биосинтетическую активность *Str.imbricatus* (увеличение до 140 % по отношению к контролю). Кроме того, было рассмотрено влияние органических источников азота (DL-метионина, L-цистеина, глутамата натрия), в некоторых случаях показавшее увеличение активности биосинтеза имбрицина на 200 % по отношению к контролю.

Исходя из полученных ранее данных, мы можем предположить, что на данный момент наиболее перспективным для исследований способом регуляции биосинтеза имбрицина является изучение совместного влияния метаболитов гликолитического пути утилизации глюкозы и органических источников азота на биосинтез *Str.imbricatus* и возможная комбинация их с другими способами регуляции.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.13.35 Биотехнологическое получение антибиотиков

34.27.19 Рост и культивирование микроорганизмов

31.27.19 Биохимия микроорганизмов

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Колодязная В. А., Топкова О. В., Яковлева Е. П. Регуляция процесса биосинтеза биологически активных веществ. Москва: Кнорус. 2019. 149 с.

2. Топкова О. В., Яковлева Е. П., Колодязная В.А. Активность ферментов углеводного обмена *Streptomyces imbricatus* – продуцента имбрицина в процессе регуляции биосинтеза антибиотика // Антибиотики и химиотерапия. 2010. Т. 55. N 3-4. С. 3-7.

3. Яковлева Е. П. Колодязная В. А., Топкова О. В. Стандартизация состава питательных субстратов при получении противогрибкового антибиотика // Фармация. 2019. Т.68. N 5. С. 22-26.

#### SUMMARY

#### PROSPECTS FOR THE USE OF AMINO ACIDS AND METABOLITES OF THE GLYCOLYTIC GLUCOSE UTILIZATION PATHWAY AS REGULATORS OF MACROLIDE ANTIBIOTIC BIOSYNTHESIS

**Simakova M.S.**, magician 2 years of study

Head: **Topkova O.V.**, PhD. Biol. sciences, assoc.

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** [simakova.margarita@spcpu.ru](mailto:simakova.margarita@spcpu.ru)

A review of literature sources related to the regulation of the biosynthesis of the antifungal macrolide antibiotic imbricin and the metabolism of its producer *Streptomyces imbricatus*. The evaluation of the prospects of the studied methods of regulating the biosynthetic activity of the producer in solving research problems was carried out.

**Key words:** *imbricin, regulation of biosynthesis, antibiotics.*

#### REFERENCES

1. Kolodyazhnaya V. A., Popkova O. V., Yakovleva E. P. Regulation of the biosynthesis process of biologically active substances. Moscow: Knorus. 2019. 149 p.

2. Topkova O. V., Yakovleva E. P., Kolodyazhnaya V.A. Activity of enzymes of carbohydrate metabolism of *Streptomyces imbricatus* – producer of imbricin in the process of regulation of antibiotic biosynthesis // Antibiotics and chemotherapy. 2010. Vol. 55. N 3-4. P. 3-7.

3. Yakovleva E. P. Kolodyazhnaya V. A., Topkova O. V. Standardization of the composition of nutrient substrates in the preparation of an antifungal antibiotic // Pharmacy. 2019. Vol.68. N 5. P. 22-26

УДК 577.151

#### ВЛИЯНИЕ ПРОЛИНА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КАЛУСНОЙ КУЛЬТУРЫ ШАЛФЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО (*SALVIA OFFICINALIS*)

Степкина Д.М., студ. 4 курса

Руководители: **Нечаева Е.А.**, кандидат биологических наук, доцент, **Повыдыш М.Н.**, доктор биологических наук, профессор,

**Пивоварова Н.С.**, кандидат фармацевтических наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** [darya.stepkina@spcpu.ru](mailto:darya.stepkina@spcpu.ru)

В результате проведенных исследований установлены пероксидазная активность и количественное содержание флавоноидов световой каллусной культуры шалфея лекарственного *Salvia officinalis*. разных возрастных периодов в условиях

культивирования на среде с использованием водного раствора пролина. В процессе исследований использовались спектрофотометрические и колориметрические методы количественного определения исследуемых параметров.

**Ключевые слова:** *Шалфей лекарственный, каллус, пролин, пероксидаза, флавоноиды, антиоксидантная система, количественное содержание.*

Антиоксидантная система растений представлена обширной группой веществ, в том числе ферментом пероксидазой. 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 активности может служить основой для оценки устойчивости растений к патогенам еще на ранних стадиях развития растений [1]. Шалфей лекарственный обладает широким спектром фармакологического действия, в том числе по причине присутствия в химическом составе флавоноидов, обладающих различными функциями, в том числе антимикробной и противорадиационной.

На продуктивность растений и биосинтез вторичных метаболитов влияют абиотические факторы, такие как щелочность или низкий уровень pH, которые также могут быть изменены путем введения протеиногенной аминокислоты пролина. По данным предыдущих исследований культивирование каллуса с использованием водного раствора пролина показали, что данная протеиногенная аминокислота снижает уровень активных форм кислорода, что предохраняет культуру тканей от негативных последствий окислительного стресса. Пролин участвует в поддержании осмотического баланса, нарушенного стрессом в условиях дефицита воды, путём повышения концентрации осмотических компонентов культуры. Пролин стабилизирует митохондриальный комплекс переноса электронов II, а также участвует в стабилизации мембран и клеточных белков. Однако экзогенный пролин может оказывать в том числе отрицательное влияние на рост каллусной биомассы. Подобранные концентрации водного раствора пролина могут быть использованы для создания оптимальных условий роста каллусной культуры при воздействии на ткани стрессорных факторов. Кроме того, в течение всего ростового периода в культуре тканей продолжают накапливаться вторичные метаболиты, такие как флавоноиды, содержание которых также является одним из показателей устойчивости каллусной культуры [2,3,4].

**Цель работы:** Изучить влияние добавки пролина в концентрации 0,02 мг/мл и 0,04 мг/мл на изменение активности фермента пероксидазы, а также качественного и количественного содержания флавоноидов в зависимости от возраста в световой каллусной культуре *Salvia officinalis* L.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи:**

1. Освоить методику культивирования световой каллусной культуры *Salvia officinalis* L. в условиях изменения состава питательной среды.

2. Провести оценку активности фермента пероксидазы в каллусной культуре тканей на фоне введения пролина.

3. Провести качественный и количественный анализ флавоноидов в каллусной культуре тканей при различных условиях культивирования.

4. Провести анализ зависимости исследуемых показателей от возраста образцов.

На подготовительном этапе нами была освоена методика выращивания каллуса шалфея лекарственного в световых условиях. Использовалась питательная среда по прописи Мурасиге – Скута, 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 B<sub>1</sub>, пиридоксин – 0,1 мл, никотиновая кислота – 0,5 мл, она же являлась контрольными условиями культивирования. В питательную среду добавляли 10 мл водного раствора пролина концентрацией 0,02 мг/мл, и 0,04 мг/мл соответственно. Исследованию подвергали пробы каллуса через 1, 2 и 3 недели после пересадки и высушенное сырье таких же временных интервалов. Определение активности пероксидазы проводили по методу Новикова Н. Н. «Новый метод определения активности пероксидаз в растениях» (Известия ТСХА. 2016. Выпуск 3. С. 36-46). Количественное определение флавоноидов в высушенном каллусе проводили спектрофотометрическим методом А.А. Мальцевой, Т.А. Брежневой, А.И. Сливкина, А.С. Чистяковой. Способ количественного определения флавоноидов в растительном сырье флуориметрическим методом (RU2475724C2). Качественную реакцию на флавоноиды проводили с 5 % раствором гидрокарбоната натрия [5].

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 контрольного образца [1] и образцов, выращенных при добавлении пролина концентрацией 0,02 мг/мл и 0,04 мг/мл, при экстракции 0,05 М фосфатным буфером (pH 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 %-го 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 %-го раствора пероксида водорода. Концентрацию пероксида водорода выби- рали 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 °С. Ферментативную реакцию проводили в термостате при температуре 37 °С в течение 20 мин. По истечении указанного времени к пробе с активным ферментом приливали 5 мл 10 %-го раствора серной кислоты для инактивации ферментов и прекращения ферментативной реакции. Измерения 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 [1].

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.

Количественное определение флавоноидов в высушенном каллусном сырье проводили спектрофотометрически. 0,5 г измельченного в фарфоровой ступке сырья помещали в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл 40% этилового спирта. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 15 минут с момента закипания содержимого колбы. Колбу охлаждали до комнатной температуры. Извлечение фильтровали через бумажный фильтр в колбу и первые 10 мл извлечения использовали для качественной реакции с 5% раствором гидрокарбоната натрия. Затем 0,5 мл фильтрата помещали в кювету с толщиной слоя 10 мм, прибавляли 1 мл 2% раствора алюминия хлорида и объем раствора доводили 40% этиловым спиртом до метки. Через 30 минут измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 440 нм, используя в качестве сравнения раствор, состоящий из 0,5 мл извлечения, доведенного в кювете до метки 40% этиловым спиртом.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{C \times 50 \times 100}{m} \times \frac{100}{100 - w},$$

где C – содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в 0,5 мл колориметрируемого раствора, найденное по калибровочному графику, в мг/мл;

m – масса сырья в граммах;

w – влажность сырья, % [5].

Качественную реакцию на флавоноиды проводили с 5% раствором гидрокарбоната натрия: к 1 мл фильтрата добавляли 5 к. 5% раствора гидрокарбоната натрия. По характеру окрашивания определяли принадлежность к группе флавоноидов. Затем пробирку нагревали на кипящей водяной бане в течение нескольких минут и наблюдали изменение окраски, по которому судили о правильности отнесения к группе флавоноидов [5].

Значения активности пероксидаз в каллусе представлены на диаграмме (рис. 1). Активность пероксидаз получали в единицах активности в пересчете на кнат.: 1 ед. акт. = 16,67 нкат. Установлено, что в пробах контрольного образца возрастом 2 и 3 недели от момента пересадки активность фермента снижена по сравнению с пробой недельного возраста [1]. В пробах образцов, выращенных на среде с добавкой 0,02 мг/мл и 0,04 мг/мл пролина, на 2 неделе от момента пересадки наблюдается резкое повышение активности пероксидаз. Однако, на 3 недели в образцах в измененных условиях среды наблюдается резкое падение активности фермента по сравнению с 2 неделей роста, в отличие от контрольных образцов 2- и 3-недельного роста.

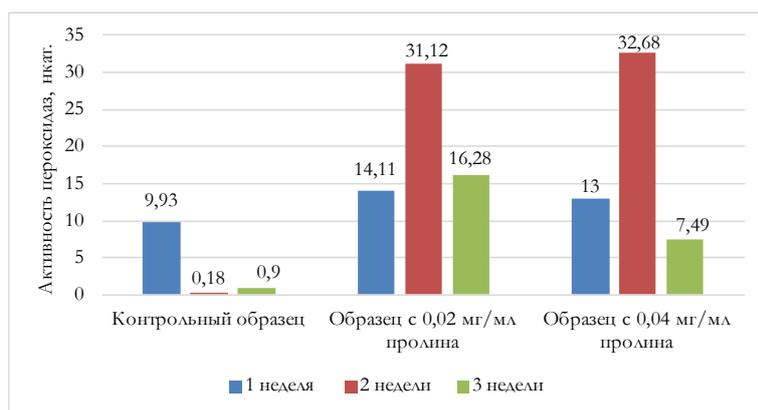


Рисунок 1. Активность пероксидаз в разновозрастном каллусе

Причиной высокой активности пероксидаз на второй неделе роста каллуса, выращенного на модифицированной среде с использованием раствора пролина, может быть повышение синтеза субстратов, в том числе флавоноидов и фенольных соединений. Заметное снижение её активности может говорить о соответствующем снижении синтеза данных соединений. Пролин концентрацией 0,04 мг/мл заметно увеличивает антиоксидантные свойства каллуса на 2 неделе роста по сравнению с контрольной культурой без специальных добавок в питательной среде.

На основании полученных значений оптической плотности исследуемых образцов были произведены расчеты суммы флавоноидов. Процентное содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в разновозрастном каллусе представлено на диаграмме (рис. 2). Максимальное содержание суммы флавоноидов наблюдается при введении в питательную среду раствора пролина – 0,24% и 0,25% на 1 неделе роста с 2 мг/мл пролина и на 3 неделе роста с 4 мг/мл соответственно. В контрольном образце наблюдается плато содержания флавоноидов на 2 и 3 неделях от пересадки. Интересно, что на среде

с концентрацией пролина 2 мг/мл на 2 неделе наблюдается резкий спад содержания флавоноидов, который может объясняться достаточно высокой активностью фермента пероксидаз, так как субстратом для них могут служить флавоноиды.

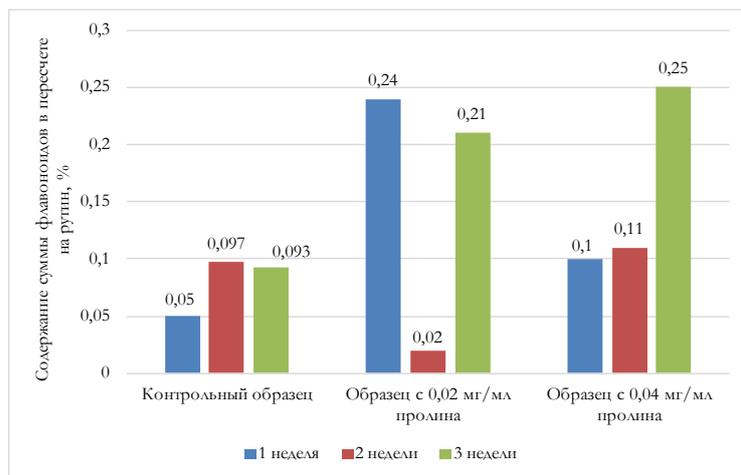


Рисунок 2. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин

Результаты качественного анализа флавоноидов с 5% раствором гидрокарбоната натрия представлены в таблице.

Таблица – Качественное определение флавоноидов в культуре

Возраст образца	Контрольный образец	Образец, выращенный на среде с 0,02 мг/мл пролина	Образец, выращенный на среде с 0,04 мг/мл пролина
1 неделя	<p>Ярко-желтое окрашивание</p>  <p>При нагревании переходящее в светло-рыжее</p>  <p>Присутствуют флавоны, флавонолы и флаваноны</p>	<p>Ярко-лимонное окрашивание</p>  <p>При нагревании переходящее в персиковое</p>  <p>Присутствуют флавоны, флавонолы и флаваноны</p>	<p>Желто-зеленое окрашивание</p>  <p>При нагревании переходящее в персиковое</p>  <p>Присутствуют флавоны, флавонолы и флаваноны</p>
2 недели	<p>Желто-зеленое окрашивание</p>  <p>При нагревании переходящее в персиковое</p>  <p>Присутствуют флавоны, флавонолы и флаваноны</p>	<p>Персиковое окрашивание</p>  <p>При нагревании переходящее в темно-персиковое</p>  <p>Преимущественное присутствие флавонов</p>	<p>Персиковое окрашивание</p>  <p>При нагревании переходящее в темно-персиковое</p>  <p>Преимущественное присутствие флавонов</p>
3 недели	<p>Ярко-персиковое окрашивание</p>  <p>При нагревании переходящее в темно-персиковое</p>  <p>Преимущественное присутствие флавонов и халконов</p>	<p>Яркое желто-зеленое окрашивание</p>  <p>При нагревании зеленеющее</p>  <p>Преимущественное присутствие флаванолов</p>	<p>Яркое желто-зеленое окрашивание</p>  <p>При нагревании зеленеющее</p>  <p>Преимущественное присутствие флаванолов</p>

На 2 неделе при использовании добавки 0,02 мг/мл или 0,04 мг/мл пролина в каллусной культуре наблюдается высокий синтез флавононов, которые на 3 недели претерпевают биосинтез, и на данном временном промежутке лидирующие позиции по содержанию занимают флаванолы. На 3 неделе в контрольном образце наблюдается присутствие хаконов, которые характеризуются темным окрашиванием при проведении качественной реакции.

В ходе исследования были освоены методы определения активности пероксидаз в зависимости от модификации питательной среды с помощью 0,02 и 0,04 мг/мл пролина и возраста световой каллусной культуры *Salvia officinalis*. Был проведен качественный и количественный анализ флавоноидов в высушенном каллусе, выращенном в тех же экспериментальных условиях. В результате полученных данных было установлено, что активность пероксидаз с добавками в питательную среду пролина увеличивается по сравнению с контрольным образцом каллуса, максимальная активность приходится на 2 неделю от пересадки, в последующее время активность пероксидаз снижается. Благодаря количественному анализу флавоноидов было определено, что добавка пролина увеличивает содержание данных вторичных метаболитов приблизительно в 2-2,3 раза. Качественный анализ установил, что при максимальных значениях суммы флавоноидов (на среде с 2 или 4 мг/мл пролином на 3 неделе от пересадки) наблюдается преимущественный биосинтез флаванолов. Определение пероксидазной активности, количественного и качественного анализа флавоноидов может служить основой для подбора условий выращивания наиболее устойчивых каллусных тканей к патогенам и содержащих в себе максимальное количество вторичных метаболитов.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.33.29 Культивирование растительных клеток и тканей

## ЛИТЕРАТУРА

1. Степкина Д. М., Нечаева Е. А., Пovyдыш М. Н. Определение содержания ферментов антиоксидантной системы в каллусной культуре шалфея лекарственного (*Salvia officinalis*) // Молодая фармация – потенциал будущего: итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием: сборник материалов конференции, Санкт-Петербург, 01 марта – 11 марта 2023 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПбХФУ. 2023. С. 898-901
2. Xu J., Yin H., Li X. Protective effects of proline against cadmium toxicity in micropropagated hyperaccumulator, *Solanum nigrum* L. // *Plant Cell Reports*. Vol. 28(2). 325–333. doi:10.1007/s00299-008-0643-5
3. Merwad A.-R. M. A., Desoky E.-S. M., Rady M. M. Response of water deficit-stressed *Vigna unguiculata* performances to silicon, proline or methionine foliar application. // *Scientia Horticulturae*. 2018. Vol. 228. P. 132–144. doi:10.1016/j.scienta.2017.10.008
4. Maggio A., Miyazaki S., Veronese P., Fujita T., Ibeas J. I., Damsz B., Bressan R. A. Does proline accumulation play an active role in stress-induced growth reduction? // *The Plant Journal*. 2002. Vol. 31(6). P. 699–712. doi:10.1046/j.1365-313x.2002.01389.x
5. Ильченко А. С., Пovyдыш М. Н., Нечаева Е. А. Сравнительное исследование фенольных соединений шалфея лекарственного (*Salvia officinalis* L.) в культуре *in vitro* // 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. 176-179

## SUMMARY

### INFLUENCE OF PROLINE ON SOME INDICATORS OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE CALLUS CULTURE OF *SALVIA OFFICINALIS*

Stepkina D.M., 4<sup>th</sup> student

Scientific supervisors: Nechaeva E.A., Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,

Povydysh M.N., Doctor of Biological Sciences, Professor,

Pivovarova N.S., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

E-mail: darya.stepkina@spcpu.ru

As a result of the research, the peroxidase activity, qualitative determination and quantitative determination of the content of flavonoids of the callus culture grown in the light of *Salvia officinalis* L. of different age periods under cultivation conditions using various concentration additives of an aqueous solution of the amino acid proline were established. In the process of research, spectrophotometric and colorimetric methods were used for the quantitative determination of the tested parameters.

**Key words:** *Salvia officinalis* L., callus, proline, peroxidase, flavonoids, antioxidant system, quantitative content.

## REFERENCES

1. Stepkina D. M., Nechaeva E. A., Povydysh M. N. Determination of the content of enzymes of the antioxidant system in the callus culture of *Salvia officinalis* // Young Pharmacy – Potential of the Future: Conference Proceedings of the XIII All Russian Scientific Conference of School Pupils, Students and Postgraduates with International Participation, Saint-Petersburg, March, 01 – March, 11. 2023, Saint-Petersburg: SPCPU. P. 898-901 (In Russ.)

2. Xu J., Yin H., Li X. Protective effects of proline against cadmium toxicity in micropropagated hyperaccumulator, *Solanum nigrum* L. // *Plant Cell Reports*. Vol. 28(2). 325–333. doi:10.1007/s00299-008-0643-5
3. Merwad A.-R. M. A., Desoky E.-S. M., Rady M. M. Response of water deficit-stressed *Vigna unguiculata* performances to silicon, proline or methionine foliar application. // *Scientia Horticulturae*. 2018. Vol. 228. P. 132–144. doi:10.1016/j.scienta.2017.10.008
4. Maggio A., Miyazaki S., Veronese P., Fujita T., Ibeas J. I., Damsz B., Bressan R. A. Does proline accumulation play an active role in stress-induced growth reduction? // *The Plant Journal*. 2002. Vol. 31(6). P. 699–712. doi:10.1046/j.1365-313x.2002.01389.x
5. Ilchenko A. S., Povydysh M. N., Nechaeva E. A. Comparative research phenolic compounds of *Salvia officinalis* L. in culture in vitro // *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. 176-179. (In Russ.)*

УДК 60:615.3

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ВЫРАЩИВАНИЯ ПОСЕВНОГО МАТЕРИАЛА В ФЕРМЕНТАТОРЕ SARTORIUS BIOSTAT A

Тостановский Г.С., студ. 4 курса, Сергеева Е.О., маг. 2 года обучения

Руководитель: Колодязная 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: tostsgs@gmail.com

Приводятся результаты опытно-экспериментальных работ по выращиванию активного посевного материала продуцента холестеролоксидазы *Streptomyces lavendulae* в ферментаторе Sartorius BIOSTAT A как одного из этапов оптимизации отъемно-доливной ферментации. В результате определены параметры культивирования, его продолжительность, показана связь между интенсивностью закисления культуральной жидкости и активностью выращиваемого посевного материала.

**Ключевые слова:** холестеролоксидаза, *Streptomyces lavendulae*, посевной материал, Sartorius BIOSTAT A, ферментация.

Атеросклероз играет ключевую роль среди сердечно-сосудистых заболеваний в современном мире [1]. Это хроническое состояние, при котором на стенках артерий образуются жировые отложения, называемые бляшками. Несмотря на то, что многие аспекты формирования атеросклеротических бляшек остаются неизученными, основная причина связывается с нарушением взаимодействия между системой транспорта липидов и иммунной системой. Повышенное содержание холестерина в кровеносных сосудах приводит к их сужению и утрате их эластичности: по мере роста бляшек артерии становятся узкими и менее гибкими, что ухудшает кровоток и повышает риск возникновения сердечных приступов и инсультов. Возникающие бляшки часто неустойчивы, что может привести к серьезным осложнениям, таким как инфаркт миокарда, инсульт или ишемические поражения органов. Процесс атеросклероза обычно начинается в раннем возрасте и может продолжаться десятилетиями, прежде чем проявятся явные симптомы. Поскольку атеросклероз является основной причиной сердечных заболеваний и инсультов, борьба с этим состоянием является важным аспектом общественного здравоохранения, направленным на снижение общей нагрузки на систему здравоохранения и улучшение качества жизни. Следовательно, своевременная диагностика атеросклероза с использованием надежных тест-систем является критически важной. Для их изготовления применяется фермент холестеролоксидаза, который катализирует окисление холестерина в более удобное для количественного анализа соединение. Эта реакция и лежит в основе оценки содержания холестерина в крови. В настоящий момент данный фермент получают биотехнологическим методом – путем микробиологического синтеза.

Однако в России отсутствует производство этого фермента, поэтому его приходится импортировать [2]. Разработка технологии культивирования продуцента холестеролоксидазы со сравнимой активностью становится актуальной и приоритетной задачей для последующего внедрения на производстве, которое позволит удовлетворить потребность в этом важном биотехнологическом продукте.

Для трансфера этой технологии на крупное производство многообещающе выглядит применение отъемно-доливной ферментации. Она имеет ряд преимуществ перед периодической: выращивание посевного материала непосредственно в аппарате, минуя стадию культивирования на чачалочных колбах, упрощает и удешевляет производство, а также дает широкие возможности для регуляции процесса; отъемно-доливная ферментация позволяет продлить производственный цикл и получить больше целевого продукта.

Важнейшим этапом отъемно-доливной ферментации является получение активного посевного материала, качество которого определяет конечный съем с ферментатора. Необходимо совершить долив питательной среды в момент наибольшей активности продуцента, чтобы обеспечить высокую скорость потребления субстрата и интенсивное деление клеток продуцента.

**Целью** данной работы являлась оптимизация выращивания посевного материала в ферментаторе BIOSTAT A путем опытного подбора параметров культивирования и его продолжительности.

**Материалы и методы.** Продуцент фермента холестеролоксидазы *Streptomyces lavendulae* культивируется в ферментаторе BIOSTAT A производства биотехнологической компании Sartorius. Культура хранится на скопленном агаре при пониженной температуре. Методом смыва спор с поверхности агаризованной питательной среды получают суспензию спор, которая асептично переносится в стерильную дрожжевую суспензию, которая служит компонентом питательной среды. Полученная суспензия асептично подается в ферментатор посредством перистальтического насоса. Ферментатор BIOSTAT A оснащен системой автоматической подачи титрантов (кислоты, щелочи, пеногасителя); системой подачи воздуха; двухъярусной турбинной мешалкой; нагревающим одеялом; чиллером для подачи охлажденной воды в охлаждающий палец и обратный холодильник для выходного воздуха; датчиками температуры, pH и уровня пены. Рабочий объем от 0,6 до 2,0 л. Также BIOSTAT A имеет широкие возможности регуляции процесса ферментации: возможно поддержание определенного уровня pH, температуры, скорости вращения мешалки, уровня пены.

Благодаря ранее проведенным опытам некоторые параметры культивирования были известны [3], а именно: подача воздуха (6300 мл/мин); уровень pH=7; скорость вращения мешалки (240 об/мин); температура (28 °C). Состав питательной среды также был определен заранее: безводная глюкоза; нитрат аммония; карбонат кальция; дрожжи хлебопекарные. В качестве пеногасителя применяется рафинированное подсолнечное масло. В качестве титранта для поддержания pH использовалась 10 % раствор NaOH.

В процессе работы главным образом определялось влияние времени на активность получаемого посевного материала. Оценка производилась путем определения дегидрогеназной активности проб посевного материала из ферментатора. Практически метод заключается в смешении пробы и раствора метиленового синего (0,01 %) в соотношении 5 к 1 и определении времени обесцвечивания красителя. Суть метода заключается в том, что скорость обесцвечивания пропорциональна интенсивности потребления кислорода продуцентом, то есть интенсивности метаболических процессов клеток, что и отражает активность посевного материала. Таким образом, чем активнее посевной материал, тем меньше окажется время обесцвечивания красителя. В соответствии с законами развития периодической культуры, она проходит следующие основные фазы: лаг-фаза, лог-фаза, стационарная фаза, фаза гибели. Последовательно проходя эти фазы, посевной материал будет увеличивать свою активность до максимальной в лог-фазе, а затем уменьшать вследствие израсходования питательных веществ, накопления продуктов метаболизма, ухудшения массообмена и прочих факторов. Наглядно это демонстрирует рисунок 1, который представляет собой зависимость времени обесцвечивания красителя от времени, прошедшего от начала ферментации, идеально подчиняющейся законам периодической культуры.

Для определения дегидрогеназной активности посевного материала в процессе ферментации отбирались пробы. Было известно, что на качалочной колбе посевной материал выращивается 24 часа, потому пробоотбор производился в диапазоне от 18 до 30 часов с интервалом в 2 часа. После получения первичных результатов проводился уточняющий опыт с дополнительным отбором проб около точки с наименьшим временем обесцвечивания красителя.

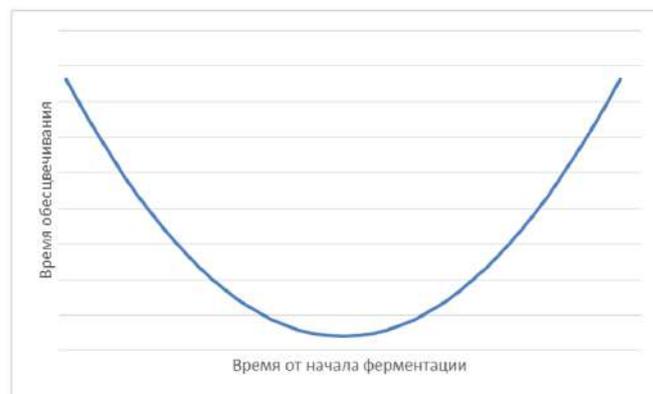


Рисунок 1. Активность «идеальной» периодической культуры

Как показали предшествующие эксперименты [4], объем посевного материала, к которому добавляется новая порция питательной среды, значительно влияет на конечную активность фермента. Потому в данной работе посевной материал выращивался в 3 вариантах объема: 600 мл, 800 мл и 1000 мл. Ранее было установлено, что для приготовления 150 мл посевного материала необходимо совершить смыв с 0,3 поверхности скопленного агара. Для выбранных объемов поверхность смыва составила соответственно 1,2, 1,6 и 2. Для каждого из этих вариантов необходимо было определить время наступления наибольшей активности выращиваемого посевного материала.

Все данные, собираемые ферментатором в процессе культивирования, впоследствии подлежали анализу.

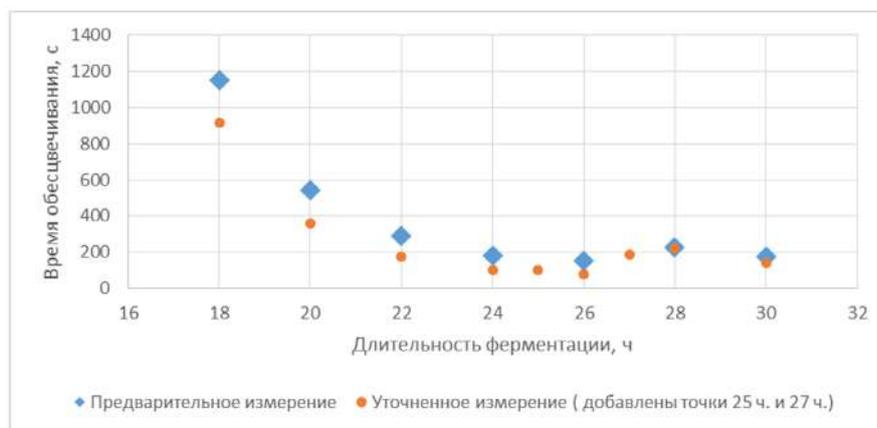
**Результаты и обсуждение.** в процессе проведения экспериментов оказалось, что заранее определенная интенсивность подачи воздуха приводит к значительному влагуносу для объемов 600 и 800 мл вплоть до потери 50 % начального объема. Было принято решение снизить подачу воздуха до 5800 мл/мин для объема 800 мл и до 5300 мл/мин для 600 мл. Пеногаситель хорошо противодействовал пене, его расход за все время ферментации составил 4-5 мл, 2-3 мл и 0,5-1 мл для объемов 1000 мл, 800 мл и 600 мл соответственно. Также было решено уменьшить концентрацию подаваемого раствора NaOH до 0,5 Н для того, чтобы добиться более равномерного изменения уровня pH и частично компенсировать влагунос.

Результаты оценки дегидрогеназной активности проб посевного материала представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Результаты оценки времени обесцвечивания красителя метиленового синего (0,01 %) посевным материалом в зависимости от продолжительности ферментации для объемов 1000, 800 и 600 мл**

Время от начала ф-ии, ч	1000 мл		800 мл		600 мл	
	Время обесц-ия, с					
18	720	544	1365	618	1155	915
20	660	230	993	315	541	359
22	183	180	502	114	290	172
24	215	124	258	98	181	101
25		131		83		100
26	128	129	186	84	150	76
27		105		106		188
28	167	106	210	144	224	222
30	179	191	234	202	176	143

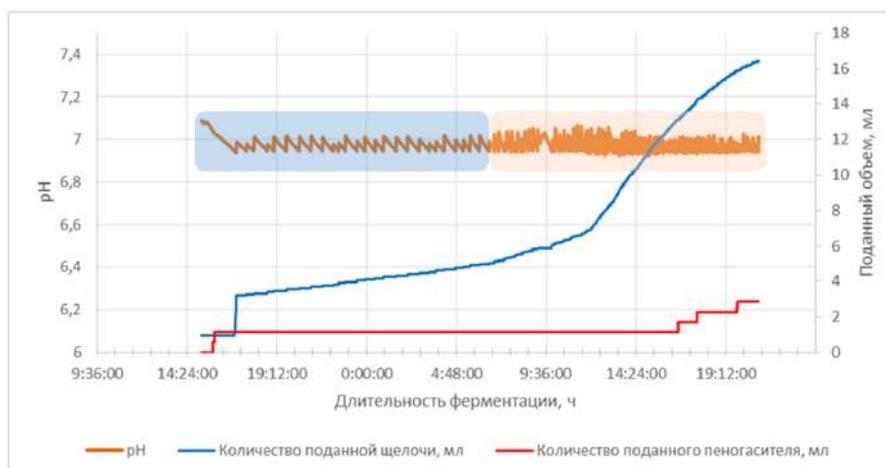
На рисунке 2 представлен пример графической зависимости времени обесцвечивания красителя метиленового синего посевным материалом в зависимости от продолжительности ферментации для объема выращиваемого посевного материала равного 600 мл.



**Рисунок 2. Результаты оценки времени обесцвечивания красителя метиленового синего (0,01 %) посевным материалом в зависимости от продолжительности ферментации для объема 600 мл**

В результате работ оказалось, что для всех 3 объемов время наступления наибольшей активности посевного материала одинаково и составляет 26 часов с момента начала ферментации. Это дает основание высказать предположение о том, что при дальнейшем масштабировании процесса время выращивания посевного материала может сохраняться таким же при дальнейшем увеличении объема.

При анализе данных, полученных в процессе культивирования, было замечено особое явление. На рисунке 3 представлен пример совмещенной зависимости уровня pH, объема поданных титрантов (раствор NaOH и пеногаситель) от прошедшего времени с начала ферментации для объема 800 мл.



**Рисунок 3. Совмещенные зависимости уровня pH, объема поданных титрантов (раствор NaOH и пеногаситель) от прошедшего времени с начала ферментации**

Если обратить внимание на изменение уровня pH можно выделить 2 этапа. Первый этап (выделен синим) характеризуется малой интенсивностью закисления среды продуцентом. После достижения определенного значения pH (7,9) происходит подача небольшого количества щелочи, что приводит к резкому скачку уровня pH, благодаря чему поддерживается оптимальная концентрация ионов водорода в районе pH=7. На первом этапе добавление щелочи происходит редко, поскольку закисление среды происходит медленно. Уменьшение pH происходит вследствие окисления продуцентом субстрата с образованием органических кислот. На первом этапе этот процесс мало интенсивен, то есть метаболическая активность продуцента невысока. Можно предположить, что на этом этапе клетки находятся в лаг-фазе и адаптируются к условиям окружающей среды. Второй этап (выделен оранжевым), напротив, характеризуется высокой интенсивностью закисления среды, то есть высокой метаболической активностью. Можно предположить, что на этом этапе клетки переходят в лог-фазу. Эти 2 фазы имели место во всех проведенных ферментациях.

Количественно оценить интенсивность закисления среды продуцентом можно с помощью данных о количестве поданной щелочи. Чем сильнее происходит закисление, тем больше щелочи за это время будет подано. Об интенсивности подачи щелочи можно судить по тангенсу угла наклона кривой подачи щелочи к оси абсцисс. Для каждого эксперимента была определена почасовая динамика изменения тангенса угла наклона кривой. Пример представлен на рисунке 4 (основан на тех же данных, что и рисунок 3).

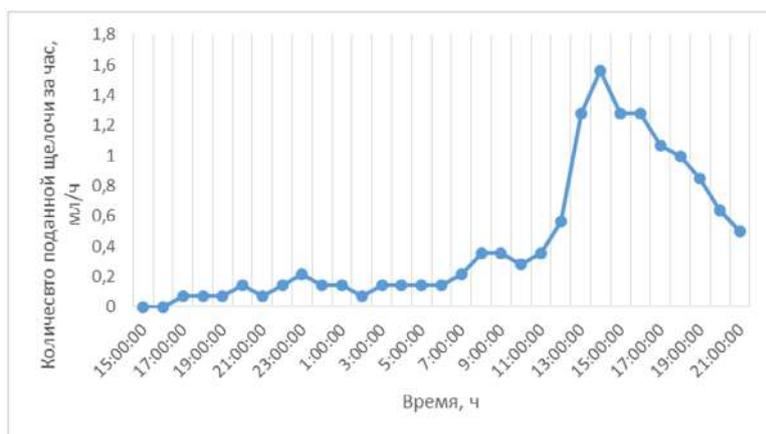


Рисунок 4. Динамика изменения интенсивности подачи титранта NaOH (0,5 Н) во время проведения ферментации

Была выдвинута гипотеза, что время наибольшей активности посевного материала, определенного методом дегидрогеназной активности, будет совпадать со временем наиболее интенсивной подачи щелочи. Результаты определения времени наиболее интенсивной подачи щелочи и их сравнения со временем наибольшей активности посевного материала представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение времени наибольшей активности и наибольшей подачи NaOH

Объем, мл	Точность	Время наибольшей активности, ч	Время наибольшей подачи, ч	Разница, ч
1000	Приб.	26	20	6
1000	Уточн.	26	25	1
800	Приб.	26	23	3
800	Уточн.	26	23	3
600	Приб.	26	34	-8
600	Уточн.	26	25	1

Оценивая результаты, представленные в таблице 2, можно сказать, что 2 результата явно выбиваются из общей тенденции (выделены оранжевым). Большое отклонение в первом случае можно объяснить тем, что в первой ферментации применялся более концентрированный раствор NaOH (10 %), который мог значительно изменить динамику закисления вследствие больших отклонений от оптимального значения pH = 7. Второй выбивающийся результат можно считать грубым промахом. Оставшиеся данные приводят к изменению гипотезы о том, что время наибольшей активности посевного материала, определенного методом дегидрогеназной активности, совпадает со временем наиболее интенсивной подачи щелочи. Можно сделать вывод, что время наибольшей подачи щелочи предшествует времени наступления наибольшей активности на 1-3 часа. Также можно предположить, что к моменту наступления наибольшей активности посевного материала питательные вещества в среде начинают заканчиваться, потому происходит снижение интенсивности подачи щелочи, хотя посевной материал остается высоко активным.

Для подтверждения выдвинутых гипотез требуется провести дальнейшие эксперименты, в которых следует определить динамику изменения остаточных концентраций питательных веществ в культуральной жидкости, получить больше данных о динамике изменения интенсивности подачи щелочи в процессе выращивания посевного материала.

**Заключение.** В результате проведения опытно-экспериментальных работ были определены параметры, позволяющие обеспечить получение активного посевного материала; определено время от начала ферментации, при котором посевной материал обладает максимальной активностью; показана связь между интенсивностью закисления культуральной жидкости и активностью выращиваемого посевного материала.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Дупляков Д. В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Медицина в Кузбассе. 2020. Т. 19. № 2. С. 34-41. DOI 10.24411.
2. Ковтун М. М. Планирование эксперимента для подбора оптимальных условий биосинтеза холестерооксидазы 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 апреля 2022 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ. 2022. С. 517-520.
3. Козлов К. А. Оптимизация процесса биосинтеза холестерооксидазы в лабораторном биореакторе Sartorius BIOSTAT A // Молодая фармация – потенциал будущего : Итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием. Сборник материалов конференции, Санкт-Петербург, 01 марта – 11 марта 2023 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ 2023. С. 792-795.
4. Найденова А. С. Регулируемая ферментация продуцента фермента холестерооксидазы // Инновации в здоровье нации: сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 09–10 ноября 2016 года. Санкт-Петербург: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2016. С. 144-148.

## SUMMARY

### OPTIMIZATION OF THE PRODUCTION OF INOCULUM IN THE SARTORIUS BIOSTAT A FERMENTER

**Tostanovsky G.S.**, 4<sup>th</sup> year student, **Sergeeva E.O.**, 2<sup>nd</sup> year master student

Academic adviser: **Kolodyazhnaya V.A.**, Candidate of Biological Science, senior lecturer,

Head of the Department of Biotechnology

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** tostsgs@gmail.com

The results of experimental work on the cultivation of active inoculum of *Streptomyces lavendulae* cholesterol oxidase producer in the Sartorius BIOSTAT A fermenter as one of the stages of optimization of fed-batch fermentation are presented. As a result, the parameters of cultivation and its duration were determined, and the relationship between the intensity of acidification of the culture fluid and the activity of the cultivated inoculum was shown.

**Keywords:** *cholesterol oxidase, Streptomyces lavendulae, inoculum, Sartorius BIOSTAT A, fermentation.*

## REFERENCES

1. Chaulin A. M., Grigoryeva Y. V., Duplyakov D. V. Modern concepts of the pathophysiology of atherosclerosis. Part 1. The role of lipid metabolism disorders and endothelial dysfunction (literature review) // Medicine in Kuzbass. 2020. Vol. 19, No. 2. – P. 34-41. – DOI 10.24411. (In Russ.)
2. Kovtun M. M. The experiment planning for the optimal conditions choosing of the cholesterol oxidase biosynthesis in the EVIO-LAB laboratory bioreactor // Young Pharmacy – the Potential of the Future: collection of materials of the XII All-Russian Scientific Conference of Students and Postgraduates with international participation, Saint Petersburg, March 14-18, 2022 Saint-Petersburg: SPCPU, 2022. P. 517-520. (In Russ.)
3. Kozlov K. A. Optimization of the process of cholesterol oxidase biosynthesis in a laboratory bioreactor Sartorius BIOSTAT A // Young Pharmacy – the Potential of the Future: Results of the competitive program of scientific works of the XIII All-Russian Scientific Conference of schoolchildren, students and postgraduates with international participation. collection of conference materials, Saint Petersburg, March 01-11, 2023. Saint-Petersburg: SPCPU, 2023. P. 792-795. (In Russ.)
4. Naydenova A. S. Regulated fermentation of cholesterol esterase enzyme producer / A. S. Naydenova, V. A. Kolodyazhnaya // Innovations in the Health of the Nation: collection of materials of the IV All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, Saint Petersburg, November 09-10, 2016. Saint Petersburg: State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. P. 144-148. (In Russ.)

## ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ АБИЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ, ПОЛУЧЕННОЙ ИЗ ОТХОДОВ ЯНТАРНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Федотова А.А., маг. 2 курса обучения, Шумилова А.А., маг. 1 курса 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  
 E-mail: fedotova.aleksandra@spcpcu.ru

Установлена антимикробная активность абиетиновой кислоты, содержащейся в экстракте, полученном из янтарной пудры (отхода янтарной промышленности). В качестве тест-культур микроорганизмов были выбраны: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, а также культура дрожжей *Candida albicans*. Показано наличие антимикробной активности экстракта, содержащего абиетиновую кислоту в отношении культур *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*.

**Ключевые слова:** янтарная пудра, экстракт, антимикробная активность, абиетиновая кислота.

Растущая резистентность бактерий к антибиотикам представляет серьезную проблему для современной антибиотикотерапии. Это явление происходит, когда бактерии развивают способность выживать при воздействии антибиотиков, которые ранее были эффективными [1]. Резистентность может возникать из-за неправильного использования антибиотиков у людей и животных, а также из-за развития случайных мутаций, либо в результате передачи между различными видами бактерий генов устойчивости, кодирующих резистентность. Это усложняет лечение инфекций и увеличивает риск распространения опасных инфекций. Поэтому исследование антимикробной активности биологически активных веществ (БАВ) является одной из важных задач современного времени, так как помогает оценить их потенциальное применение в области медицины, фармацевтики и пищевой промышленности.

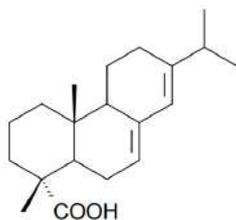


Рисунок. Структурная формула абиетиновой кислоты

Абиетиновая кислота является одним из основных компонентов смолы сосновых деревьев, обладает рядом полезных эффектов. Согласно ряду литературных источников различными группами ученых доказано наличие антимикробной активности абиетиновой кислоты в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и др [2]. Исследования также показывают способность абиетиновой кислоты проявлять синергетический эффект взаимодействия кислоты с оксациллином, заключающийся в повышении чувствительности метициллин-резистентного штамма *Staphylococcus pseudintermedius* к оксациллину [3]. Несмотря на то, что механизм антимикробного действия этого биологически активного вещества (БАВ) еще до конца не изучен, существует ряд литературных данных, указывающих на две примечательные гипотезы. Во-первых, абиетиновая кислота может нарушать механизм эффлюксной помпы, которая, в свою очередь, регулирует экспорт попавших в клетку бактерии лекарственных препаратов [4]. Тем самым, возможно, может быть решена проблема принудительного выведения микроорганизмом из своей клетки антибиотика. Во-вторых, синергетический эффект абиетиновой кислоты с антибиотиками по отношению к множественно резистентным штаммам бактерий обусловлен взаимодействием кислоты с мембраной бактериальной клетки. Такое взаимодействие потенциально вызывает изменение проницаемости мембраны [4]. Таким образом, исследование возможности использования абиетиновой кислоты в качестве потенциального антибактериального агента является актуальным.

**Целью** данной работы является исследование антимикробной активности абиетиновой кислоты в отношении четырех тест-культур: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*.

Были поставлены следующие **задачи**:

- Проверить органический растворитель (экстрагента) в отношении заявленных тест-культур на предмет ингибирующего действия;
- Провести проверку антимикробной активности экстракта в отношении культур, используя метод диффузии из лунок в агар;
- Оценить возможность синергического действия антибиотика и абиетиновой кислоты на культуру клеток *Staphylococcus aureus*.

**Материалы и методы.** Объект исследования: экстракт абиетиновой кислоты, полученный из янтарной пудры.

**Оборудование:** Одноразовые шприцевые фильтры Minisart High Flow (Sartorius, Германия) с диаметром пор 0,22 мкм.

**Тест-культуры:** *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*.

**Таблица 1 – Основные характеристики тест-культур**

Название микроорганизма/дрожжей	Окраска по Граму	Способность образовывать споры	Патогенность
<i>Staphylococcus aureus</i>	Г (+)	-	Условно-патогенный
<i>Bacillus subtilis</i>	Г (+)	+	Непатогенный
<i>Escherichia coli</i>	Г (-)	-	Условно-патогенный
<i>Candida albicans</i>	-	-	Условно-патогенный

**Были использованы растворы:** 30 % раствор ацетона в фосфатном буферном растворе с pH = 8,0, 0,05 % раствор хлоргексидина биглюконата.

**Были использованы питательные среды для роста тест-культур:** мясо-пептонный агар (МПА) – для культур микроорганизмов, среда Сабуро – для культуры дрожжей.

Проверка антимикробной активности экстрактов проводилась с использованием **метода диффузии из лунок в агар**. Данный метод широко используется для оценки антимикробной активности экстрактов. Отличие данного метода заключается в том, что в асептических условиях в толще агара делаются «лунки» диаметром от 6 до 8 мм с помощью стерильного бура или наконечника. В них помещается раствор полученного экстракта и контроль (чистый растворитель), который диффундирует в толщу агара и подавляет рост микроорганизма.

**Прочие материалы:** амоксициллин 250 мг (в форме тригидрата), капсулы.

#### Результаты и обсуждение

##### 1.1. Оценка ингибирующего действия органического растворителя (экстрагента) в отношении исследуемых культур

В качестве экстрагента был использован 30 % раствор ацетона в фосфатном буферном растворе с pH=7,5-8,5, в котором проводилась оценка ингибирующего действия растворителя на выбранные культуры.

Результаты проверки растворителя представлены в таблице 2.

**Таблица 2 – Результаты оценки ингибирующего действия в отношении тест-культур**

Тест-культура	Отсутствие ингибирующего действия
<i>Staphylococcus aureus</i>	+
<i>Bacillus subtilis</i>	+
<i>Escherichia coli</i>	+
<i>Candida albicans</i>	+

Как видно из таблицы выше экстрагент не проявляет ингибирующего действия в отношении выбранных культур, что говорит о возможности достоверно оценить антимикробную активность экстрактов, полученных с его использованием.

##### 1.2. Оценка антимикробной активности экстрактов, полученных из янтарной пудры

Для оценки антимикробной активности полученные экстракты, содержащие абнетиновую кислоту, подвергались стерильной фильтрации с помощью одноразовых шприцевых фильтров Minisart High Flow (Sartorius, Германия) с диаметром пор 0,22 мкм. Другие способы стерилизации экстракта были недоступны в силу термоллабильности соединений, входящих в его состав. Полученные экстракты помещались в лунки на чашки Петри, предварительно засеянные суспензиями культур *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и *Candida albicans* соответственно. Чашки Петри термостатировались при температуре 35 °С для культур микроорганизмов и 25 °С для культуры дрожжей. В качестве контроля использовался раствор 0,05 % хлоргексидина биглюконата.

Результаты представлены в таблице 3.

**Таблица 3 – Результаты оценки антимикробной активности экстрактов в отношении выбранных тест-культур**

Тест-культура	Наличие антимикробной активности	Диаметр зоны задержки роста, мм
Контроль	+	20±1,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	10±0,5
<i>Bacillus subtilis</i>	+	10±0,5
<i>Escherichia coli</i>	-	-
<i>Candida albicans</i>	-	-

Из представленной таблицы видно, что экстракт обладает антимикробной активностью в отношении двух культур микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*. Отсутствие антимикробной активности в отношении *Escherichia coli* предположительно связано со специфическим строением клеточной стенки. Из литературных источников также известно, что ацетиленовые производные абнетиновой и дегидроабнетиновой кислот с остатком пирролидина способны ингибировать рост гриба *Candida albicans* [5], тем не менее, полученные данные показывают отсутствие антимикробной активности непосредственно у экстракта, содержащего абнетиновую кислоту.

### 1.3. Синергический эффект абиетиновой кислоты и амоксициллина в отношении культуры *Staphylococcus aureus*

#### 1.3.1. Подбор оптимальной концентрации антибиотика

Производился подбор оптимальной концентрации антибиотика с использованием метода последовательных разведений для того, чтобы зоны ингибирования роста культуры микроорганизма были грамотно идентифицированы.

Результаты серии последовательных разведений и характер их ингибирующего действия на культуру представлены в таблице 4.

**Таблица 4 – Результаты подбора оптимальной концентрации антибиотика**

Концентрация антибиотика, мг/мл	Характер роста культуры на чашке Петри
2,5	Отсутствие роста культуры на всей чашке
0,5	Отсутствие роста культуры на всей чашке
0,25	Отсутствие роста культуры на всей чашке
0,125	Отсутствие роста культуры на всей чашке
0,0625	Обширная зона роста, непригодная для идентификации
0,031	Зона роста пригодная для идентификации

Таким образом, для последующих опытов, направленных на исследование синергического действия антибиотика и экстракта, содержащего абиетиновую кислоту, была выбрана концентрация антибиотика равная 0,031 мг/мл.

#### 1.3.2. Исследование синергического действия антибиотика и экстракта в отношении культуры *Staphylococcus aureus*

Для исследования синергического действия антибиотика и экстракта из янтарной пудры, содержащего абиетиновую кислоту, был использован метод диффузии из лунок в агаризованную питательную среду. В качестве предварительной обработки экстракты также подвергались стерильной фильтрации с использованием шприцевых фильтров Minisart High Flow (Sartorius, Германия) с диаметром пор 0,22 мкм. После чего экстракт и антибиотик с подобранной концентрацией смешивались в соотношении 1:1, затем помещались в лунки на чашке Петри, предварительно засеянные культурой *Staphylococcus aureus*. Чашки термостатировались при температуре 35 °С в течение 24 часов. В качестве контроля зоны отсутствия роста был взят раствор антибиотика без добавления экстракта.

На чашках Петри были видны отчетливые зоны отсутствия роста культуры. На контрольной чашке диаметр зоны отсутствия роста был приблизительно равен 30 мм, в то время как на чашке с антибиотиком и экстрактом зона отсутствия роста составила 32-35 мм.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что тенденция синергического действия антибиотика и экстракта наблюдается. Тем не менее, для достоверности получаемых результатов, требуется более детальный подбор концентраций антибиотика и абиетиновой кислоты, входящей в состав экстракта из янтарной пудры, и их соотношения. Также в дальнейшие планы исследования входит использование другой лекарственной формы антибиотика для получения лучших результатов.

**Заключение.** В ходе работы был подобран органический растворитель (экстрагент), который показал отсутствие ингибирующего действия в отношении тест-культур. Проверка антимикробной активности экстракта, содержащего абиетиновую кислоту, показала наличие антимикробной активности в отношении культур *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*. Оценка возможности синергического действия антибиотика и абиетиновой кислоты на культуру клеток *Staphylococcus aureus* показала позитивную тенденцию, которая, тем не менее, нуждается в более детальном изучении.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.09.99 Прочие виды биотехнологического сырья

62.41.99 Другие методы анализа

## ЛИТЕРАТУРА

1. Устойчивость к противомикробным препаратам // Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (Дата обращения: 09.02.2024)
2. Antioxidant, antibacterial and antiacetylcholinesterase activities of abietic acid from *isodon wightii* (Benth) H. Hara / M. G. Ramnath, R. Thirugnanasampandan, M. Sadasivam, P. S. Mohan // *Free Radicals and Antioxidants*. 2015. Vol. 5(1). P. 1-5. doi.org/10.5530/fra.2015.1.12.
3. Synergistic effect of abietic acid with oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* / E. Buommino, A. Vollaro, F.P. Nocera [et al.] // *Antibiotics* (Basel). 2021. Vol. 10(1), P. 2-12. doi.org/10.3390/antibiotics10010080
4. Antibacterial effect and evaluation of the inhibitory effect against efflux pump in *Staphylococcus aureus* by abietic acid: In vitro and in silico assays / M. G. de Lima Silva, L. Y. Santos da Silva, T. Sampaio de Freitas, J. E. Rocha // *Process Biochemistry*. 2022. Vol. 122(2). P. 363-372. doi.org/10.1016/j.procbio.2022.10.010.
5. Третьякова Е. В., Салимова Е. В., Парфенова Л. В. Синтез, антимикробная активность и противогрибковая активность ацетиленовых производных смоляных кислот // *Биоорганическая химия*. 2019. Т. 45. N 6. С. 650-657.

## SUMMARY

### STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ABIETIC ACID OBTAINED FROM WASTE OF THE AMBER INDUSTRY

**Fedotova A.A.**, 2<sup>nd</sup> year master student, **Shumilova A.A.**, 1<sup>st</sup> year master student  
Scientific supervisor: **Glazova N.V.**, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation  
**E-mail:** fedotova.aleksandra@spcpu.ru

The antimicrobial activity of abietic acid contained in an extract obtained from amber powder (a waste product from the amber industry) has been established. The following microorganisms were selected as test cultures: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, as well as a culture of the yeast *Candida albicans*. The presence of antimicrobial activity of the extract containing abietic acid against the cultures of *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis* was shown.

**Key words:** *amber powder, extract, antimicrobial activity, abietic acid.*

## REFERENCES

1. Antimicrobial resistance // World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (Accessed: 02/09/2024). (In Russ.)
2. Antioxidant, antibacterial and antiacetylcholinesterase activities of abietic acid from *isodon wightii* (Benth) H. Hara / M. G. Ramnath, R. Thirugnanasampandan, M. Sadasivam, P. S. Mohan // *Free Radicals and Antioxidants*. 2015. Vol. 5(1). P. 1-5. doi.org/10.5530/fra.2015.1.12.
3. Synergistic effect of abietic acid with oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* / E. Buommino, A. Vollaro, F. P. Nocera [et al.] // *Antibiotics* (Basel). 2021. Vol. 10(1), P. 2-12. doi.org/10.3390/antibiotics10010080
4. Antibacterial effect and evaluation of the inhibitory effect against efflux pump in *Staphylococcus aureus* by abietic acid: In vitro and in silico assays / M. G. de Lima Silva, L. Y. Santos da Silva, T. Sampaio de Freitas, J. E. Rocha // *Process Biochemistry*. 2022. Vol. 122(2). P. 363-372. doi.org/10.1016/j.procbio.2022.10.010.
5. Tretyakova E. V., Salimova E. V., Parfenova L. V. Synthesis and antimicrobial and antifungal activity of resin acid acetylene derivatives // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 45. N 6. P. 650-657. (In Russ.)

УДК 57.087

### СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ОЦЕНКИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОК

**Хайруллина С.Н.**, маг. 1 года обучения  
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:** sofija.hairullina@spcpu.ru

Обзор современных способов оценки жизнеспособности культур клеток. Произведена оценка существующих методов оценки жизнеспособности клеток, а также изучены основные принципы работы и преимущества современных анализаторов жизнеспособности клеток, используемых в клеточных системах млекопитающих.

**Ключевые слова:** *культуры клеток, жизнеспособность, камера Горяева, гемоцитометры, электрический импеданс, проточный цитометр.*

В последнее время основной проблемой, с которой сталкиваются при использовании автоматических счетчиков клеток – это то, что при определении числа клеток и доли жизнеспособных клеток в популяции показания значительно отличаются от полученных при использовании камеры Горяева. Это очень важно учитывать в исследованиях, в которых требуется большая концентрация клеток, а также особенно важно иметь более точный и в то же время экспрессный метод определения жизнеспособности клеток. **Целью** данной работы является изучение основных доступных в настоящее время анализаторов жизнеспособности, которые применяются к клеточным системам млекопитающих. Для достижения поставленной цели нам необходимо решить следующие **задачи**:

- изучить основные принципы работы и преимущества современных анализаторов жизнеспособности клеток, используемых в клеточных системах млекопитающих,
- сравнить различные методики оценки жизнеспособности клеток с целью выявления достоинств и недостатков каждого метода.

Как известно, точная информация о числе клеток позволяет правильно посчитать посевную дозу при культивировании клеток млекопитающих, позволяет прогнозировать темп роста культуры. Также немаловажным параметром при пересеве клеточных культур и использование их в анализах является жизнеспособность клеток – способность поддерживать

состояние, необходимое для выполнения ими специфических функций и реализаций митотического потенциала. Для определения доли жизнеспособных клеток в популяции во многих лабораториях традиционно используют камеры Горяева, предварительно смешав клеточную суспензию с 0,4 %-ым раствором трипановым синим в соотношении 1:10. С помощью микроскопа считают окрашенные и неокрашенные клетки [1, 2].

Для подсчета клеток и определения параметра жизнеспособности можно также использовать автоматические счетчики. Для этого клеточную суспензию смешивают с раствором трипановым синим в соотношении 1:1 и наносят в камеру одноразовой или многоразовой счетной пластины, затем данную пластину вставляют в счетчик [1]. В процессе измерения с экрана счетчика получают следующую информацию: общее число клеток в 1 мл, число неокрашенных (живых) клеток, долю жизнеспособных клеток (%), дату и время измерения, гистограмму распределения клеток по размерам в выбранном диапазоне и фотографию содержимого счетной пластины [1].

Существующие на сегодняшний день счетчики клеток работают на трех основных принципах.

**Таблица – Три основных принципа, по которым работают счетчики клеток.**

Тип счетчика ячеек	Принцип
Цитометр изображения	<i>Визуализация.</i> Цифровые изображения получаются из образца клеток, расположенного в небольшой камере внутри предметного стекла или кассеты. Алгоритмы обрабатывают изображения и идентифицируют клетки.
Проточный цитометр	<i>Рассеяние лазерного света и флуоресценция.</i> Когда клетки проходят через одну трубку за другой, лучи лазерного света освещают клетку. То, как рассеивается свет, дает информацию о размере клеток и их внутренних характеристиках.
Счетчик ячеек на основе импеданса	<i>Электрический импеданс.</i> Ячейки в растворе электролита пропускают по одному через небольшое отверстие, окруженное двумя электродами. По мере их прохождения регистрируются изменения напряжения, указывающие количество и размер клеток.

Существует несколько типов приборов для подсчета клеток [3, 4, 5]. Но наиболее распространёнными являются гемоцитометры, которые представляют собой предметное стекло с счетной камерой, на которой выгравирована сетка, используемая для подсчета клеток при просмотре под микроскопом [6]. Идентификация клеток в гемоцитометре происходит с помощью светопольной микроскопии. Жизнеспособность определяют по принципу исключения трипанового синего; при этом трипановый синий окрашивает нежизнеспособные или мертвые клетки, но исключает жизнеспособные клетки. Затем под микроскопом подсчитывают как жизнеспособные, так и нежизнеспособные клетки.

Гемоцитометр уже довольно давно является доминирующим и эталонным методом подсчета клеток и остается популярным сегодня из-за своей низкой стоимости, но имеет некоторые общие проблемы [7]. Гемоцитометр адекватно работает с клетками, которые легко визуализировать и подсчитать, такими как клетки Jurkat или клетки яичника китайского хомячка (CHO) [6, 8]. Но со многими адгезионными клетками или с образцами клеток с низкой жизнеспособностью, со значительным количеством клеточного дебриса возникают сложности, так как такие клетки труднее визуализировать и подсчитать невооруженным глазом [6, 9, 10]. К недостаткам, в свою очередь, можно отнести неточность и субъективность, трудоемкость и большую трату времени, высокую вариативность между операторами.

Старейшим автоматизированным методом подсчета клеток, разработанным Уоллесом Коултером и запатентованным в 1953 году, является электрический импеданс [11, 12, 13]. Принцип работы заключается в том, что клетки вместе с жидкостью и электрическим током пропускаются через очень маленькое отверстие, называемое апертурой. Вокруг апертуры с обеих сторон расположены электроды, которые создают «зону чувствительности». Когда ячейка проходит через апертуру, машина обнаруживает изменение напряжения и регистрирует его как импульс напряжения [11]. Затем прибор подсчитывает количество импульсов напряжения, чтобы определить общее количество клеток в образце.

Наиболее распространенная ошибка данных счетчиков клеток заключается в том, что в случае попадания более одной клетки в зону чувствительности прибор ошибочно считает это за одну частицу [6, 11]. Это называется ошибкой совпадения и требует дальнейшего разведения образца клеток перед повторным подсчетом. В связи с этим следует иметь в виду, что данный тип счетчиков чаще всего применяют для подсчета клеток суспензионных культур [8]. Поскольку эти инструменты подсчитывают ячейки одну за другой, адгезионные и сложные типы клеток не могут быть подсчитаны этими инструментами. Кроме того, у прибора могут возникнуть проблемы с образцами первичных клеток, которые часто загрязнены эритроцитами [7]. Преимущество данного счетчика – экспрессный метод подсчета клеток, не нужно окрашивать образцы [11].

Одним из высокопроизводительных клеточных анализаторов, предоставляющих данные о нескольких параметрах клеток, является проточный цитометр [14]. Принцип работы его основан на рассеивании лазерного света. После того, как машина получает образец, клетки по одной проходят через тонкую трубку, где они встречают лазерный свет. Затем свет рассеивается в разных направлениях, предоставляя информацию о внутренних и внешних характеристиках клеток [14, 15]. Внутри цитометра изображения находятся микроскопы, камеры и источники света, используемые для визуализации образца клетки. Образец клеток распределяется по тонкой камере внутри предметного стекла или кассеты, которая помещается внутри прибора [14]. Затем цитометр делает несколько изображений диспергированного образца клеток. Его программное обеспечение идентифицирует живые и мертвые клетки, обеспечивая расчет количества, жизнеспособности и концентрации клеток.

В отличие от импедансных счетчиков клеток и проточных цитометров, автоматизированные цитометры обычно требуют минимальной подготовки проб или вообще не требуют ее [6]. Некоторые из них могут подсчитывать агрегированные клетки и отличать неклеточные частицы от клеток в образце [14].

При использовании визуального цитометра используют различные типы красителей клеток: флуоресцентные красители, такие как акридинный оранжевый (АО), йодид пропидия или 4,6-диамидино-2-фенилиндола (DAPI) [14, 15, 16]. В том случае, когда образец клеток млекопитающих загрязнен эритроцитами, применяется счетчик клеток с использованием флуоресцентных красителей, чтобы отличить ядродержащие клетки от безъядерных [14].

Преимущество данного счетчика заключается в том, что он является воспроизводимым; доступна автоматизированная технология с возможностью бесконтактного управления; подсчитывает и анализирует гетерогенные образцы.

К недостаткам, в свою очередь, можно отнести необходимость ежедневной калибровки и очистки, время запуска и выключения, громоздкий и дорогой; из-за обширной жидкостной системы они также время от времени засоряются, их ремонт может оказаться дорогостоящим, требует особого ухода, а покупка красителей и реагентов может увеличить общую стоимость использования счетчика клеток.

Произведенный обзор позволяет утверждать, что различия между представленными на рынке анализаторами жизнеспособности клеток в основном заключаются в методах окрашивания, подготовке проб, динамическом диапазоне прибора (концентрации клеток, которые он может подсчитать) и точности подсчета клеток. Хотя некоторые способы оценки жизнеспособности могут быть явно более эффективными в измерении, но технические и практические соображения могут ограничивать их применение. Ожидается, что с ростом необходимости в автоматизации процессов в биопроизводстве будет увеличиваться спрос на автоматические счетчики клеток. В целом, счетчики клеток на основе изображений оказываются более мобильными, компактными и экономичными по сравнению с проточными цитометрами. Это делает их более доступными и удобными для различных лабораторных и производственных ситуаций. Таким образом, можно сделать вывод, что автоматические счетчики клеток на основе изображений будут играть все более значительную роль в современных биологических исследованиях и производстве.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.33.02 Общие проблемы

62.41.99 Другие методы анализа

62.33.31 Культивирование клеток и тканей человека и животных

## ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьёва А. М., Александрова С. А. Оценка показаний автоматизированного счетчика клеток // Цитология. 2020. Т. 62. № 7. С. 522-532.
2. Герасимов И. В., Попандоупо А. Г. Оценка жизнеспособности клеток по их морфометрическим параметрам на примере культивируемых фибробластов. Цитология. 2007. Т. 49. № 3. С. 204-209.
3. Стельмах А. В., Бабич И. И. Использование автоматического счетчика частиц lupu-ii для оценки численности клеток морских микроводорослей и их размеров в культурах // Системы контроля окружающей среды. 2020. № 3. С. 90-95.
4. Брянцева Ю. В. 10.2. Морфологический критерий для оценки состояния микроводорослей // Микроводоросли Черного моря: проблемы сохранения биоразнообразия и биотехнологического использования. Севастополь: ЭКОСИ-Гидрофизика. 2008. С. 291–300.
5. Определение концентрации клеток дрожжевых и плесневых грибов в ходе фармацевтического анализа / Н. Г. Сахно, О. В. Гунар, Г. М. Булгакова, Е. С. Новик // Успехи медицинской микологии. 2016. Т. 15. С. 86-89.
6. Логинова И. Н. Особенности исследований на современных анализаторах крови // Биотехнические, медицинские, экологические системы и робототехнические комплексы-Биомедсистемы-2017: сборник трудов XXX Всероссийской научно-технической конференции студентов, молодых ученых и специалистов, Рязань, 06–08 декабря 2017 года. Рязань: ИП Коняхин А.В. (Book Jet), 2017. С. 392-395.
7. Кравчишина М. Д., Шевченко В. П. Первые определения гранулометрического состава взвеси Белого моря // Доклады академии наук. Федеральное государственное бюджетное учреждение» Российская академия наук». 2005. Т. 400. № 3. С. 387-391
8. Надыкта В. Д., Щербакова Е. В., Ольховатов Е. А. Технология порошкообразных пищевых добавок // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2017. № 131. С. 659-671.
9. Хайдуков С. В., Зурочка А. В. Проточная цитометрия как современный метод анализа в биологии и медицине // Медицинская иммунология. 2007. Т. 9. № 4-5. С. 373-378.
10. Оценка жизнеспособности клеток на бионосителе при помощи конфокальной микроскопии / А. Т. Волова, П. Е. Тимченко, В. П. Захаров, В. В. Болтовская, М. А. Тертерян, В. В. Россинская, Е. В. Тимченко // Морфологические ведомости. 2011. № 3. С. 22-26.
11. Применение проточной цитометрии для оценки жизнеспособности сперматозоидов человека / В. В. Евдокимов, А. А. Харламова, Д. Т. Айбатов, А. С. Ерохин, В. Б. Туровецкий // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 3. С. 48-50.
12. Славянская Т. А., Авдонкина Н. А., Сальникова С. В. Оптимизация условий получения жизнеспособной первичной культуры клеток уротелиальной карциномы // Аллергология и иммунология. 2016. Т. 17. № 3. С. 176-179.
13. Выбор оптимального метода детекции жизнеспособности клеточных культур для тестов на пролиферативную активность и цитотоксичность / А. Н. Афанасьева, В. Б. Сапарова, Т. А. Сельменских, И. Е. Макаренко // Лабораторные животные для научных исследований. 2021. № 2. С. 16-24.

14. Оценка жизнеспособности культивируемых эмбриональных клеток печени *in vitro* / С. А. Лепехова, Л. В. Зарицкая, А. Г. Каргин, Е. В. Батунова, О. А. Гольдберг, Е. В. Коваль, О. Н. Постовая // Байкальский медицинский журнал. 2012. Т. 114. N 7. С. 33-35.

15. Исследование жизнеспособности культивируемых клеток человека в суспензии / О. С. Роговая, О. С. Петракова, И. Г. Гвазава, М. А. Борисов, А. В. Васильев // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2016. N 3. С. 44-48.

16. Ступин Д. Д. Оценка жизнеспособности одиночных клеток и клеточных популяций *in vitro* с помощью импедансной спектроскопии во временном представлении // Журнал технической физики. 2018. Т. 88. N 9. С. 1427-1432.

## SUMMARY

### MODERN METHODS OF ASSESSING CELL VIABILITY

**Khairullina S.N.**, mag. 1 year of study

Supervisor: **Топкова О.В.**, PhD. Biol. sciences, assoc.

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** sofija.hairullina@spcpcu.ru

An overview of modern methods for assessing the viability of cell cultures. The evaluation of existing methods for assessing cell viability was carried out, as well as the basic principles of operation and advantages of modern cell viability analyzers used in mammalian cell systems were studied.

**Key words:** *cell cultures, viability, Goryaev chamber, hemocytometers, electrical impedance, flow cytometer.*

## REFERENCES

1. Solovyova A.M., Alexandrova S. A. Evaluation of the readings of an automated cell counter // Cytology. 2020. Vol. 62. N 7. pp. 522-532.
2. Gerasimov I. V., Popandopulo A. G. Assessment of cell viability by their morphometric parameters on the example of cultured fibroblasts. Cytology. 2007. Vol. 49. N 3. pp. 204-209.
3. Stelmakh L. V., Babich I. I. Using the luna-ii automatic particle counter to estimate the number of marine microalgae cells and their sizes in cultures // Environmental control Systems. 2020. N 3. pp. 90-95.
4. Bryantseva Yu. V. 10.2. Morphological criterion for assessing the state of microalgae // Microalgae of the Black Sea: problems of biodiversity conservation and biotechnological use. Sevastopol: ECOSI-Hydrophysics. 2008. pp. 291-300.
5. Determination of the concentration of yeast and mold fungi cells during pharmaceutical analysis / N. G. Sakhno, O. V. Gunar, G. M. Bulgakova, E. S. Novik // Successes of medical mycology. 2016. Vol. 15. pp. 86-89.
6. Loginova I. N. Features of research on modern blood analyzers // Biotechnical, medical, ecological systems and robotic complexes-Biomedsystems-2017: proceedings of the XXX All-Russian Scientific and Technical Conference of Students, young Scientists and specialists, Ryazan, December 06-08, 2017. Ryazan: IP Konyakhin A.V. (Book Jet), 2017. pp. 392-395.
7. Kravchishina M. D., Shevchenko V. P. The first definitions of the granulometric composition of the White Sea suspension // Reports of the Academy of Sciences. Federal State Budgetary Institution «Russian Academy of Sciences». 2005. Vol. 400. N 3. pp. 387-391
8. Nadykta V. D., Shcherbakova E. V., Olkhovator E. A. Technology of powdered food additives // Polythematic network electronic scientific journal of the Kuban State Agrarian University. 2017. N. 131. pp. 659-671.
9. Khaydukov S. V., Zurochka A.V. Flow cytometry as a modern method of analysis in biology and medicine // Medical Immunology. 2007. Vol. 9. N 4-5. pp. 373-378.
10. Assessment of cell viability on a biological carrier using confocal microscopy / L. T. Volova, P. E. Timchenko, V. P. Zakharov, V. V. Boltovskaya, M. A. Terteryan, V. V. Rossinskaya, E. V. Timchenko // Morphological bulletin. 2011. N 3. pp. 22-26.
11. Application of flow cytometry to assess the viability of human spermatozoa / V. V. Evdokimov, L. A. Kharlamova, D. T. Aibatov, A. S. Erokhin, V. B. Turovetsky // Experimental and clinical urology. 2012. N 3. pp. 48-50.
12. Slavyanskaya T. A., Avdonkina N. A., Salnikova S. V. Optimization of conditions for obtaining viable primary cell culture of urothelial carcinoma // Allergology and immunology. 2016. Vol. 17. N 3. pp. 176-179.
13. Choosing the optimal method for detecting the viability of cell cultures for tests for proliferative activity and cytotoxicity / A. N. Afanasyeva, V. B. Saparova, T. A. Selmenskikh, I. E. Makarenko // Laboratory animals for scientific research. 2021. N 2. pp. 16-24.
14. Evaluation of the viability of cultured embryonic liver cells *in vitro* / S. A. Lepekhova, L. V. Zaritskaya, A. G. Kargin, E. V. Batunova, O. A. Goldberg, E. V. Koval, O. N. Postovaya // Baikal Medical Journal. 2012. Vol. 114. N 7. pp. 33-35.
15. The study of the viability of cultured human cells in suspension / O. S. Rogovaya, O. S. Petrakova, I. G. Gvazava, M. A. Borisov, A.V. Vasiliev // Bulletin of the Moscow University. Series 16. Biology. 2016. N 3. pp. 44-48.
16. Stupin D. D. Evaluation of the viability of single cells and cell populations *in vitro* using impedance spectroscopy in time representation // Journal of Technical Physics. 2018. Vol. 88. N 9. pp. 1427-1432.

## ВЛИЯНИЕ КОСМЕТИЧЕСКИХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ЭФИРНЫЕ МАСЛА, НА ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МИКРОБИОТЫ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

Хейфец Д.К., студ. 2 курса, Марочкина М.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: hejfec.darya@spcru.ru

Эфирные масла с доказанной антимикробной активностью входят в состав многих парфюмерно-косметических и лекарственных средств для наружного применения. На коже человека постоянно обитают микроорганизмы, имеющие существенное значение для ее нормального функционирования. Целью данного исследования было изучение влияния косметических средств и лекарственного препарата, содержащих эфирные масла, на представителей нормальной микробиоты кожи. Установлено, что Масло Дыши® и раствор «Фитофиллипт» ингибируют рост большинства выделенных с кожи штаммов бактерий родов *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Kocuria*, *Corynebacterium*. Следует избегать частого и длительного применения этих продуктов на здоровой коже из-за риска развития дисбиоза. Дыши® гель согревающий для детей не ингибировал исследованные штаммы, что подтверждает безопасность его местного использования.

**Ключевые слова:** эфирное масло, антимикробная активность, наружное применение, микробиота кожи, дисбиоз.

Кожа человека является не только механическим и химическим барьером между окружающей и внутренней средой макроорганизма, но и местом постоянного обитания многих микробов, среди которых преобладают грамположительные бактерии – в первую очередь, представители родов *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium*. Также на коже выявляются грибы (в частности, родов *Malassezia* и *Candida*) и отдельные грамотрицательные бактерии. Представители нормобиоты кожи вносят существенный вклад в защиту от патогенных микробов и обеспечение колонизационной резистентности. Кроме того, они способны активировать клетки иммунной системы, стимулировать выработку антимикробных пептидов кератиноцитами, участвуют в отделении клеток рогового слоя эпидермиса, поддержании необходимого значения pH, способствуют (через активацию определенных рецепторов кератиноцитов) сохранению целостности кожного барьера [1]. Стойкое нарушение качественного и/или количественного состава постоянной микробиоты кожи может спровоцировать развитие патологических процессов, включая атопический дерматит, акне, розацеа и др.

Эфирные масла – сложные смеси летучих метаболитов растений, для которых описаны разнообразные проявления биологической активности: антиоксидантное, противовоспалительное, обезболивающее, спазмолитическое, противоопухолевое действие и другие биологические эффекты. Отдельно стоит отметить антимикробную активность в отношении ряда бактерий, грибов и вирусов, которая доказана как для суммарных эфирных масел многих растений, так и для их отдельных компонентов [2].

Эфирные масла широко используются в производстве парфюмерно-косметической продукции, а также входят в состав ряда лекарственных препаратов, в том числе для наружного применения. В связи с этим представляло интерес выяснить, способны ли подобные продукты (при использовании их в соответствии с инструкцией по применению) ингибировать микроорганизмы, постоянно обитающие на коже человека.

**Целью** данного исследования было изучение влияния некоторых лекарственных препаратов и парфюмерно-косметических средств, содержащих эфирные масла, на представителей нормальной микробиоты кожи взрослых здоровых людей. В задачи работы входили: анализ литературы по теме; выделение ряда штаммов типичных представителей нормобиоты кожи рук; оценка активности некоторых косметических и лекарственных средств в отношении выделенных штаммов; выявление рисков применения подобных средств, связанных с возможностью развития дисбиотических состояний.

В качестве объектов исследования были выбраны два парфюмерно-косметических средства: Масло Дыши® (ООО «Биосфера», Россия) и согревающий гель для детей Дыши® (ООО «Веда», Россия). Также был использован лекарственный препарат «Фитофиллипт» (АО «Флора Кавказа», Россия) – раствор для приема внутрь, местного и наружного применения 1 %. Масло Дыши® представляет собой масло для ингаляций (или ароматерапии) и местного применения, в состав которого входят масло мятное (*Oleum Menthae*, без ментола, 35,45 %), масло эвкалиптовое (*Oleum Eucalypti*, 35,45 %), масло каепутовое (*Oleum Cajuputi*, 18,5 %), левоментол (4,1 %), масло винтергринное (масло гаультерии лежачей, *Oleum wintergreen*, 3,7 %), масло можжевельное (*Oleum Juniperi*, 2,7 %), масло гвоздичное (*Oleum Caryophylli*, 0,1 %). Дыши® согревающий гель для детей содержит эфирные масла эвкалипта, мяты, лаванды, пихты, масло терпентиновое, левоментол. «Фитофиллипт» (на основе эвкалипта листьев экстракта) – противомикробное средство растительного происхождения, содержащее, кроме смеси хлорофиллов, компоненты эфирного масла эвкалипта.

Типичных представителей резидентной микробиоты кожи выделяли с рук трех взрослых здоровых людей методом смыва стерильным физиологическим раствором с последующим посевом на мясо-пептонный агар (МПА). Для предотвращения попадания в смыв представителей транзитной микробиоты руки предварительно (за 1 ч) подвергали гигиеническому мытью водой с мылом. Посевы инкубировали при температуре  $36 \pm 1$  °C в течение 48 ч, после чего изучали макроморфологию выросших колоний, выбирали наиболее типичные различающиеся по макроморфологии колонии и проводили микроскопию материала из этих колоний с окраской по методу Грама. Полученные чистые культуры

отсеивали в пробирки на скопленный МПА и использовали как тест-культуры для оценки антимикробного действия средств, содержащих эфирные масла. Основываясь на результатах микроскопического исследования и оценке отдельных физиолого-биохимических свойств, ориентировочно определяли принадлежность выделенных штаммов к определенному роду, представители которого есть в составе резидентной микробиоты кожи здорового человека.

Антимикробную активность включенных в данное исследование косметических и лекарственных средств определяли методом диффузии в агар. В стеклянные чашки Петри диаметром 90 мм, установленные на столе со строго горизонтальной поверхностью, заливали по 20 мл расплавленной и охлажденной до температуры  $42,5 \pm 2,5$  °С плотной питательной среды (МПА – для бактерий, агара Сабуро – для грибов). После застывания среды на ее поверхность наносили 0,1 мл подготовленной взвеси клеток тест-микроорганизма с концентрацией  $10^7$  КОЕ/мл. Кроме выделенных с кожи штаммов, антимикробную активность определяли также в отношении типичных штаммов ряда бактерий и грибов: *Corynebacterium glutamicum* ОН-1, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* NCTC 885-653 и *Aspergillus brasiliensis* ATCC 9642. Далее в чашках в толще питательного агара с помощью стерильного сверла вырезали лунки диаметром 6 мм, в которые вносили равные объемы испытуемых косметических средств и лекарственного препарата. В центр каждой чашки на поверхность засеянной среды дополнительно помещали диск с химиотерапевтическим лекарственным средством (НИЦФ, Россия): с канамицином (в случае грамположительных бактерий), с полимиксином (в случае грамотрицательных бактерий) или с клотримазолом (для грибов). Посевы бактерий и *S. albicans* инкубировали при температуре  $36 \pm 1$  °С в течение 18-24 ч, *A. brasiliensis* – при температуре  $22,5 \pm 2,5$  °С в течение 72 ч, после чего измеряли диаметры зон угнетения роста микроорганизмов. Эксперименты проводились в 4-кратной повторности, Результаты обрабатывали согласно стандартной методике с использованием критерия Стьюдента.

На первом этапе работы были произведены поиск и анализ научной литературы, посвященной составу и биологической активности (с акцентом на антимикробную активность) эфирных масел. Особое внимание было уделено тем эфирным маслам и отдельным компонентам, которые входят в состав включенных в данное исследование парфюмерно-косметических средств и лекарственного препарата «Фитофиллипт». Результаты представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Основные компоненты некоторых эфирных масел, входящих в состав парфюмерно-косметических и лекарственных средств**

Эфирное масло и его растительный источник	Основные биологически активные компоненты и их содержание в эфирном масле
Эвкалиптовое ( <i>Eucalyptus globulus</i> Labill.)	1,8-цинеол (57 %), $\alpha$ -фелландрен (16 %), $\alpha$ -пинен (13 %)
Лавандовое ( <i>Lavandula angustifolia</i> Mill.)	линалоол (22-45 %), линалилацетат (25-47 %)
Терпентиновое ( <i>Abies sibirica</i> Ledeb.)	$\alpha$ -пинен (более 60 %)
Пихтовое ( <i>Pinus sylvestris</i> L.)	борнилацетат (20-35 %), камфен (15-26 %), $\alpha$ -пинен (10-22 %)
Мягное ( <i>Mentha piperita</i> L.)	L-ментол (34 %), изоментилацетат (30 %), п-ментон (16 %)
Можжевельное ( <i>Juniperus communis</i> L.)	$\alpha$ -пинен (25-45 %), сабинен (4-20 %), мирцен (3-22 %)
Гвоздичное ( <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr.& Perry)	эвгенол (75-85 %), эвгенилацетат (8-15 %), $\beta$ -карнофилен (2-7 %)
Винтергриновое ( <i>Gaultheria procumbens</i> L.)	Метилсалицилат (более 95 %)
Каепутовое ( <i>Melaleuca cajuputi</i> Powell)	1,8-цинеол (40-60 %), $\alpha$ -терпинол (4-18 %), $\alpha$ -пинен (3-12 %)

Обращает на себя внимание тот факт, что практически для всех эфирных масел, представленных в таблице 1, и их как основных, так и минорных компонентов есть данные о наличии антимикробного действия в отношении широкого спектра бактерий (грамположительных, в меньшей степени грамотрицательных), дрожжей и мицелиальных грибов [2, 3].

Поскольку компоненты средств для наружного применения могут оказывать достаточно выраженное воздействие на представителей микробиоты кожи [4], было высказано предположение о том, что содержащие эфирные масла лекарственные препараты и парфюмерно-косметическая продукция могут при нерациональном использовании вызвать нарушение экологического баланса микробиома кожи, тем более что Масло Дыши® и раствор «Фитофиллипт» в соответствии с инструкцией по применению позиционируются как антимикробные средства.

Для оценки чувствительности к активным компонентам отобранных для данного исследования лекарственного препарата и косметических средств с кожи рук трех взрослых здоровых людей были выделены 18 штаммов бактерий, различавшихся по макро- и микроморфологии (таблица 2). Для подтверждения родовой принадлежности изолятов также были изучены некоторые их физиолого-биохимические особенности (каталазная и коагулазная активности, наличие цитохромоксидазы, способность расти на средах, содержащих высокие концентрации натрия хлорида, способность к ферментации маннита, росту на агаре Симмонса с цитратом).

**Таблица 2 – Характеристика выделенных штаммов представителей микробиоты кожи**

Номер штамма	Макроморфология	Микроморфология	Вероятная родовая принадлежность
M1	Колонии светло-желтого цвета, с ровным краем, непрозрачные, выпуклые, поверхность гладкая, блестящая	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются поодиночке, парами, в тетрадах, реже – в скоплениях типа «виноградной грозди»	<i>Staphylococcus sp.</i>

Номер штамма	Макроморфология	Микроморфология	Вероятная родовая принадлежность
М2	Колонии бежевого цвета, с ровным краем, непрозрачные, выпуклые, поверхность гладкая, блестящая	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются преимущественно в скоплениях типа «виноградной грозди»	<i>Staphylococcus sp.</i>
М3	Колонии коричневатого-желтого цвета, с ровным краем, непрозрачные, слабовыпуклые, поверхность гладкая, блестящая	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются поодиночке, парами и в скоплениях типа «виноградной грозди»	<i>Staphylococcus sp.</i>
М5	Колонии светло-розового цвета, со слабо волнистым краем, прозрачные, слабовыпуклые, поверхность гладкая, блестящая	Прямые или слегка изогнутые грамположительные палочки, некоторые с булабовидными утолщениями на концах, одиночные, в парах (располагаются в виде буквы V) или параллельно друг другу	<i>Corynebacterium sp.</i>
I	Колонии золотисто-желтого цвета, с ровным краем, непрозрачные, выпуклые, поверхность гладкая, блестящая	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются в скоплениях типа «виноградной грозди»	<i>Staphylococcus sp.</i>
II	Колонии светло-желтого цвета, с ровным краем, непрозрачные, выпуклые, поверхность блестящая, гладкая	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются поодиночке, парами, в скоплениях типа «виноградной грозди»	<i>Staphylococcus sp.</i>
III	Колонии белого цвета, с ровным краем, непрозрачные, выпуклые, поверхность блестящая, гладкая	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются преимущественно поодиночке, парами, редко – в скоплениях типа «виноградной грозди»	<i>Staphylococcus sp.</i>
IV	Колонии светло-бежевого цвета, с ровным краем, непрозрачные, выпуклые, поверхность блестящая, гладкая	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются поодиночке, парами, в скоплениях типа «виноградной грозди»	<i>Staphylococcus sp.</i>
V	Колонии серовато-белого цвета, с ровным краем, непрозрачные, выпуклые, поверхность блестящая, гладкая	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются поодиночке, парами, в скоплениях типа «виноградной грозди»	<i>Staphylococcus sp.</i>
К1	Колонии лимонно-желтого цвета, с ровным краем, непрозрачные, выпуклые, поверхность складчатая	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются поодиночке, парами, в тетрадах	<i>Micrococcus sp.</i>
К2	Колонии лимонно-желтого цвета, с ровным краем, непрозрачные, выпуклые, поверхность с ярко выраженной складчатостью	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются поодиночке, парами, в тетрадах, пакетами	<i>Micrococcus sp.</i>
К3	Колонии коричневатого-желтого цвета, с ровным краем, непрозрачные, выпуклые, поверхность блестящая, гладкая	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются поодиночке, парами, в скоплениях типа «виноградной грозди»	<i>Staphylococcus sp.</i>
К4	Колонии серого цвета, с ровным краем, непрозрачные, слабовыпуклые, поверхность блестящая, гладкая	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются поодиночке, парами, в скоплениях типа «виноградной грозди»	<i>Staphylococcus sp.</i>
К6	Колонии белого цвета, с ровным краем, непрозрачные, выпуклые, поверхность блестящая, гладкая	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются преимущественно поодиночке, парами, редко – в скоплениях типа «виноградной грозди»	<i>Staphylococcus sp.</i>
К7	Колонии очень светлого лимонно-желтого цвета, точечные, с ровным краем, непрозрачные, слабовыпуклые, поверхность блестящая, гладкая	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются поодиночке, парами, в тетрадах	<i>Micrococcus sp.</i>
К8	Колонии лимонно-желтого цвета, с ровным краем, непрозрачные, выпуклые, поверхность блестящая, гладкая	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются поодиночке, парами, в тетрадах	<i>Micrococcus sp.</i>
К10	Колонии серовато-бежевого цвета, со слегка волнистым краем, прозрачные, слабовыпуклые, поверхность блестящая, гладкая	Прямые или слегка изогнутые тонкие грамположительные палочки, некоторые с булабовидными утолщениями на концах, одиночные, в парах (располагаются в виде буквы V), редко параллельно друг другу	<i>Corynebacterium sp.</i>
К11	Колонии серовато-белого цвета, с ровным краем, непрозрачные, выпуклые, поверхность блестящая, гладкая	Грамположительные кокки шаровидной формы, клетки располагаются поодиночке, парами, в тетрадах или пакетами	<i>Kocuria sp.</i>

Антимикробную активность Масла Дыши® , согревающего геля для детей Дыши® и раствора «Фитофиллигт» в отношении указанных в таблице 2 штаммов и некоторых типичных штаммов грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium glutamicum*), грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*), дрожжей (*Candida albicans*) и микцелиальных грибов (*Aspergillus brasiliensis*) определяли методом диффузии в агар. Исследуемые продукты помещали

в лунки, вырезанные в толще засеянной соответствующим микроорганизмом питательной среды. После термостатирования измеряли (при наличии) диаметры зон ингибирования роста тест-микроорганизма каждым из продуктов. Результаты представлены в таблице 3.

**Таблица 3 – Ингибирование роста представителей микробиоты кожи косметическим и лекарственным средствами для наружного применения**

Штамм	Диаметр зоны ингибирования роста, мм		
	масло	раствор	препарат сравнения
Представители рода <i>Staphylococcus</i>			
<i>Staphylococcus sp.</i> M1	12,3±1,5	18,0±4,3	26,0±1,3
<i>Staphylococcus sp.</i> M2	14,5±0,7	10,0±0,5	25,0±1,3
<i>Staphylococcus sp.</i> M3	15,5±0,8	–	34,0±1,7
<i>Staphylococcus sp.</i> I	9,3±0,8	10,0±1,0	24,5±1,2
<i>Staphylococcus sp.</i> II	15,8±0,8	17,0±2,1	29,5±1,5
<i>Staphylococcus sp.</i> III	9,3±1,6	11,0±3,1	24,5±1,2
<i>Staphylococcus sp.</i> IV	14,0±1,1	15,8±1,6	29,0±1,5
<i>Staphylococcus sp.</i> V	18,5±2,1	12,5±0,9	30,0±1,5
<i>Staphylococcus sp.</i> K3	33,0±1,7	16,3±0,8	36,0±1,8
<i>Staphylococcus sp.</i> K4	13,3±0,8	16,8±0,8	32,5±1,6
<i>Staphylococcus sp.</i> K6	13,3±1,5	12,3±2,0	27,0±1,4
Представители рода <i>Micrococcus</i>			
<i>Micrococcus sp.</i> K1	25,5±1,9	16,3±2,3	15,5±0,8
<i>Micrococcus sp.</i> K2	22,5±1,1	13,5±0,7	16,0±0,8
<i>Micrococcus sp.</i> K7	36,5±1,6	13,8±2,0	24,0±1,2
<i>Micrococcus sp.</i> K8	15,2±2,4	12,0±2,0	14,0±1,0
Представитель рода <i>Kocuria</i>			
<i>Kocuria sp.</i> K11	17,3±0,9	14,3±2,0	19,5±1,0
Представители рода <i>Corynebacterium</i>			
<i>Corynebacterium sp.</i> K10	12,3±0,8	–	16,5±1,5
<i>Corynebacterium sp.</i> M5	–	12,8±2,4	22,5±1,1
Тест-микроорганизмы сравнения			
<i>Corynebacterium glutamicum</i> ОН-1	17,8±0,8	18,8±2,7	32,5±1,6
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	21,3±2,0	13,8±1,5	33,0±1,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	–	–	11,0±1,0
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 9642	14,3±1,5	–	11,0±1,0
<i>Candida albicans</i> NCTC 885-653	23,5±3,2	–	23,0±1,2

Примечание: «–» – зона ингибирования роста отсутствует. Масло – Масло Дыши®, раствор – «Фитофиллинт» раствор для приема внутрь, местного и наружного применения 1 %. Дыши® согревающий гель для детей антимикробную активность в условиях эксперимента не проявил. Препараты сравнения: канамицин – для грамположительных бактерий, полимиксин – для *P. aeruginosa*, клотримазол – для грибов.

Данные приведенные в таблице 3, свидетельствуют о том, что и Масло Дыши®, и раствор «Фитофиллинт» выражено ингибируют рост подавляющего большинства включенных в данное исследование штаммов грамположительных кокков родов *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Kocuria* и одного из двух штаммов бактерий рода *Corynebacterium*, выделенных с кожи человека. Только один штамм стафилококков (*Staphylococcus sp.* M3) оказался нечувствительным к «Фитофиллинту». Все проверенные штаммы были чувствительны к препарату сравнения (канамицину – для грамположительных бактерий, полимиксину – для грамотрицательных бактерий), причем активность содержащего эфирное масло парфюмерно-косметического или лекарственного средства в ряде случаев незначительно отличалась от активности антибиотика, а в отношении микрококков – превосходила ее. Способность Масла Дыши® и раствора «Фитофиллинт» подавлять жизнедеятельность представителей резидентной микробиоты кожи четко указывает на риск развития дисбиоза при нерациональном (частом, длительном) наружном их применении. Однако надо отметить, что дрожжи *C. albicans* (на примере типичного штамма), которые входят в состав микробиоты кожи в небольших количествах, проявили чувствительность к компонентам Масла Дыши® на уровне их чувствительности к клотримазолу. Это, в свою очередь, указывает на низкую вероятность развития кандидозов на фоне частого наружного применения данного косметического средства, например,

для точечного массажа (в соответствии с инструкцией по применению). В то же время раствор «Фитофиллипт» рост кандиды не подавлял.

На фоне дисбиотического состояния кожа становится более доступной для заселения транзиторными микроорганизмами (бактериями, грибами), в том числе патогенными и условно-патогенными [1,4,6]. Грамотрицательная бактерия *P. aeruginosa*, носительство которой на коже возможно, особенно у лиц с иммунодефицитами, оказалась нечувствительной к обоим этим продуктам. Различия в чувствительности к эфирным маслам у бактерий, имеющих разный состав и строение клеточных стенок, отмечались ранее в научной литературе, при этом грамотрицательные бактерии, как правило, либо проявляли большую устойчивость, либо оказывались вообще не чувствительны к суммарным эфирным маслам или их отдельным компонентам [2,3,5].

Мицелиальные грибы рода *Aspergillus* как транзиторные микробы могут выявляться на коже, особенно сухой [6]. В отношении типичного штамма *A. brasiliensis* Масло Дыши® оказалось даже более активным, чем клотримазол, но раствор «Фитофиллипт» активности не проявил. Однако надо заметить, что в инструкции по применению «Фитофиллипта» особо подчеркивается его именно противостафилококковая активность, поэтому отсутствие действия против грибов и грамотрицательных бактерий было ожидаемо.

Следует подчеркнуть, что раствор «Фитофиллипт» показан к применению наружно (причем в разведении) не у здоровых людей, а преимущественно в комплексной терапии инфекционных заболеваний и для профилактики послеоперационных осложнений, то есть против патогенной и условно-патогенной микробиоты. Тем не менее стоит иметь в виду, что представители резидентной микробиоты кожи к этому раствору также чувствительны. При длительном (2-3 недели) применении раствора наружно нормобиота в местах нанесения может пострадать, поэтому данный препарат надо использовать исключительно по назначению и соблюдая дозировку.

Дыши® гель согревающий в условиях нашего исследования не оказывал подавляющего воздействия ни на один из включенных в него штаммов бактерий или грибов. В соответствии с инструкцией по применению этот гель предназначен для разогревающего растирания детей, а это подразумевает, что компоненты в его составе не должны оказывать деструктивного воздействия на кожные покровы или провоцировать развитие дисбиоза. Результаты нашей работы указывают на безопасности данного препарата для основных представителей нормобиоты кожи человека.

В целом, наиболее выраженное антимикробное действие было отмечено для косметического средства Масло Дыши®, в котором концентрация эфирных масел наибольшая. Хотя это средство предназначается преимущественно для обеззараживания вдыхаемого воздуха, и соответственно, наиболее эффективно в борьбе с простудными респираторными заболеваниями и для снижения риска их осложнений, среди прочих способов его применения указана возможность нанесения на кожу для точечного массажа, в том числе для детей старше 1 года. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что многократное применение Масла Дыши® местно может увеличивать риск развития локального дисбиоза кожи.

Таким образом, следует избегать частого и длительного наружного применения Масла Дыши® и раствора «Фитофиллипт» на здоровой коже, поскольку существует риск развития дисбиоза. В то же время Дыши® гель согревающий для детей не проявляет ингибирующего действия ни на один из исследованных штаммов бактерий, что подтверждает безопасность его местного использования.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.27.00 Микробиология

34.27.23 Экология микроорганизмов

76.03.43 Медицинская микробиология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ito Y. [et al.] Dissecting skin microbiota and microenvironment for the development of therapeutic strategies // Current Opinion in Microbiology. 2023. Vol. 74. Art. 102311. doi.org/10.1016/j.mib.2023.102311
2. Wińska K.. [et al.] Essential oils as antimicrobial agents – Myth or Real Alternative? // Molecules. 2019. Vol. 24. Art. 2130. doi:10.3390/molecules24112130
3. Пухов А. А. Эфирные масла с антимикробными и противовирусными свойствами для медицинской практики // Поликлиника. 2022. N 1. С. 76–79.
4. Carvalho M. J. [et al.] Skin microbiota and the cosmetic industry // Microbial Ecology. 2023. Vol.86(1). P. 86–96. doi.org/10.1007/s00248-022-02070-0
5. Yang S. [et al.] The missing piece: recent approaches investigating the antimicrobial mode of action of essential oils // Evolutionary Bioinformatics. 2021. Vol. 17. P. 1-6. doi:10.1177/117693432093839
6. Swaney M. H. [et al.] Living in your skin: microbes, molecules, and mechanisms // Infection and Immunity. 2021. Vol. 89. N 4. Art. e00695-20. doi: 10.1128/IAI.00695-20

## SUMMARY

### INFLUENCE OF COSMETICS AND MEDICINES CONTAINING ESSENTIAL OILS ON HUMAN SKIN MICROBIOTA

**Kheyfets D.K.**, 2<sup>nd</sup> year student, **Marochkina M.A.**, 2<sup>nd</sup> 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:** hejfec.darya@spcpcu.ru

Essential oils are included in a number of cosmetics and medicinal products for external use. The most widely used essential oils have proven antimicrobial activity. Human skin is inhabited by many resident microorganisms that are essential for the normal functioning of the skin. The aim of this study was to investigate the effect of certain cosmetics and medicine containing essential oils on representatives of the normal microbiota of the skin. It has been established that Dyshi® oil and «Fitofillipt» solution inhibit the growth of overwhelming majority of bacteria strains of the genera *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Kocuria* and *Corynebacterium* isolated from the skin in this study. Therefore, frequent and prolonged topical use of these products on healthy skin should be avoided because of a risk of developing dysbiosis. At the same time, Dyshi® warming gel for children did not exhibit antimicrobial effect on any of the bacterial strains under investigation which confirms the safety of its external use.

**Key words:** *essential oils, antimicrobial activity, external use, skin microbiota, dysbiosis.*

## REFERENCES

1. Ito Y. [et al.] Dissecting skin microbiota and microenvironment for the development of therapeutic strategies // *Current Opinion in Microbiology*. 2023. Vol. 74. Art. 102311. doi.org/10.1016/j.mib.2023.102311
2. Wińska K. [et al.] Essential oils as antimicrobial agents – Myth or Real Alternative? // *Molecules*. 2019. Vol. 24. Art. 2130. doi:10.3390/molecules24112130
3. Pukhov A. A. Essential oils with antimicrobial and antiviral properties for medical practice // *Polyclinic*. 2022. N 1. P. 76–79. (In Russ.)
4. Carvalho M. J. [et al.] Skin microbiota and the cosmetic industry // *Microbial Ecology*. 2023. Vol.86(1). P. 86–96. doi.org/10.1007/s00248-022-02070-0
5. Yang S. [et al.] The missing piece: recent approaches investigating the antimicrobial mode of action of essential oils // *Evolutionary Bioinformatics*. 2021. Vol. 17. P. 1-6. doi:10.1177/117693432093839
6. Swaney M. H. [et al.] Living in your skin: microbes, molecules, and mechanisms // *Infection and Immunity*. 2021. Vol. 89. N 4. Art. e00695-20. doi: 10.1128/IAI.00695-20

УДК 543.544

### ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОЦЕНТНОГО СОДЕРЖАНИЯ ПУСТЫХ И ПОЛНЫХ КАПСИДОВ В ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ПРЕПАРАТЕ НА ОСНОВЕ АДЕНОАССОЦИИРОВАННОГО ВИРУСНОГО ВЕКТОРА МЕТОДОМ ИОНООБМЕННОЙ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

**Холодаева С.В.**<sup>1,2</sup>, маг. 2 года обучения

Руководители: **Попкова А.В.**<sup>2</sup>, руководитель отдела физико-химических исследований департамента сервисной поддержки фармацевтической разработки «БИОКАД»,

**Шевелькова А.В.**<sup>2</sup>, руководитель группы сопровождения генотерапевтических препаратов отдела физико-химических исследований департамента сервисной поддержки фармацевтической разработки «БИОКАД»

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

<sup>2</sup> АО «БИОКАД»

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А, Российская Федерация

**E-mail:** holodaeva.sofya@spcpcu.ru

В результате работы была проведена валидация методики определения процентного содержания пустых и полных капсидов в генотерапевтическом препарате на основе аденоассоциированного вирусного вектора методом ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии. С целью обеспечения достоверности и точности результатов методики были проверены такие параметры, как специфичность, предел количественного определения, линейность, правильность, повторяемость, внутрилабораторная прецизионность, робастность и стабильность. Показано, что полученные результаты проверки валидационных параметров удовлетворяют подобранным критериям приемлемости.

**Ключевые слова:** *валидация, ионообменная высокоэффективная жидкостная хроматография, аденоассоциированные вирусный вектор.*

На сегодняшний день генная терапия – это одно из самых перспективных направлений развития биотехнологий. Однако общее количество препаратов генной терапии, одобренных для медицинского применения, незначительно, при этом в настоящее время в мире зарегистрировано более 3700 клинических испытаний генотерапевтических препаратов (ГТП) в 204 странах мира [1]. Вероятно, данная проблема связана с тем, что регуляторная наука и система допуска лекарств на рынок серьезно отстает от передовых разработок в области генной терапии. В связи с этим, большое значение имеет разработка методов характеристики генотерапевтических препаратов.

Аденоассоциированные вирусные (AAV) системы представляют наибольший интерес для исследователей в последние годы. Возможной причиной этого является их меньшая иммуногенность по сравнению с вирусными векторами других типов [2]. Однако до сих пор остаются актуальными проблемы, связанные с эффективностью и безопасностью применения ГТП на основе AAV.

Одним из критических показателей качества ГТП на основе AAV является соотношение пустых/полных капсидов. Не содержащие генома пустые капсиды AAV являются побочными продуктами при производстве, которые потенциально влияют на безопасность и эффективность препарата [3]. Таким образом, наличие и количество пустых капсидов AAV необходимо характеризовать во время разработки процесса [4].

Ионообменная хроматография представляет собой эффективный метод разделения, который позволяет рассчитать относительную долю пустых и полных капсидов в образцах генотерапевтического препарата. Принцип разделения заключается в разнице поверхностных зарядов полных и пустых капсидов. Пустые капсиды, в которых отсутствует инкапсулированная ДНК, имеют меньший отрицательный заряд, чем заполненные капсиды, что приводит к их менее плотному связыванию с анионообменной колонкой и элюированию в первую очередь в условиях низкого солевого градиента [5]. Данный аналитический метод контроля качества ГТП можно применять на ранних стадиях разработки, при оптимизации и масштабировании технологии производства, а также при серийном выпуске продукции.

В системе обеспечения и контроля качества фармацевтической продукции валидация аналитических методов анализа играет важную роль, так как дает уверенность в надежности методики, обеспечивая достоверность результатов анализа, и подтверждает соответствие продукции установленным стандартам качества. Валидация аналитических методов способствует установлению оптимальных условий проведения анализов, что в свою очередь повышает эффективность и надежность процесса контроля качества, и поэтому является требованием регуляторных органов для регистрации лекарственного средства и его выпуска на рынок.

Таким образом, валидация аналитических методов, контролируемых критических показатели качества, является необходимой и актуальной задачей в направлении характеристики генотерапевтических препаратов на основе аденоассоциированных вирусов.

**Целью** данной работы является валидация методики определения процентного содержания пустых и полных капсидов в генотерапевтическом препарате на основе аденоассоциированного вирусного вектора методом ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи**:

Определить значимые характеристики методики, осуществить подбор критериев приемлемости, разработать план валидации.

Выполнить экспериментальную проверку и провести оценку параметров валидации.

В качестве объекта исследования использовали рекомбинантный вирусный вектор в виде субстанции-раствора. В качестве стандартного образца (СО) использовали рекомбинантный вирусный вектор того же серотипа и терапевтического назначения, что и исследуемый образец.

Определение процентного содержания пустых и заполненных капсидов проводили методом ионообменной ВЭЖХ в режиме градиентного элюирования. Для хроматографирования использовали высокоэффективный жидкостной хроматограф с флуориметрическим детектором. В качестве неподвижной фазы использовали монолитную хроматографическую колонку с сильным анионообменным сорбентом размером 5,2×4,95 мм. Хроматографические условия разделения были установлены в ходе разработки методики.

Содержание полных и пустых капсидов рассчитывали методом внутренней нормализации по формуле:

$$P = \frac{S \times 100}{\Sigma S},$$

где P – содержание капсидов, %;

S – площадь пика, FU×min;

ΣS – сумма площадей пиков, FU×min.

Критерии пригодности хроматографической системы были определены в ходе разработки методики:

1) На хроматограммах раствора вспомогательных веществ отсутствуют пики в области выхода целевых пиков, наблюдаемые на хроматограммах раствора проверки пригодности хроматографической системы (ППХС) и испытуемого раствора;

2) Соотношение сигнал/шум, рассчитанное для основного пика, на хроматограмме раствора проверки чувствительности хроматографической системы (ПЧХС) составляет не менее 10. Измерение размаха фонового шума проводится во временном интервале, включающем в себя время удерживания рассматриваемого вещества, при этом продолжительность временного интервала, в котором проводится измерение шума, должна не менее чем в 5 раз превышать ширину на половине высоты для пика ПЧХС;

3) Относительное стандартное отклонение площади основного пика, рассчитанное по трем последовательным хроматограммам раствора ППХС, составляет не более 5,0 %;

- 4) Относительное стандартное отклонение времени удерживания основного пика, рассчитанное по трем последовательным хроматограммам раствора ППХС, составляет не более 2,0 %;
- 5) Эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по основному пику на хроматограммах раствора ППХС, составляет не менее 2000 теоретических тарелок;
- 6) Относительное стандартное отклонение площади основного пика, рассчитанное по всем хроматограммам раствора ППХС, составляет не более 5,0 %;
- 7) Относительное стандартное отклонение времени удерживания основного пика, рассчитанное по всем хроматограммам раствора ППХС, составляет не более 2,0 %;
- 8) Разрешение между пиком пустых и пиком полных капсидов, рассчитанное по трем последовательным хроматограммам раствора ППХС. При невыполнении данного требования, оценивают отношение «пик-долина» между пиками пустых и полных капсидов, рассчитанное по трем последовательным хроматограммам раствора ППХС.

Выполнение критериев пригодности системы – это необходимое условие успешного прохождения процедуры валидации, но еще недостаточное [6].

Оценка валидационных характеристик проводилась по показателям: специфичность, предел количественного определения, линейность, правильность, повторяемость, внутрिलाбораторная прецизионность, робастность и стабильность.

Специфичность. Доказательством специфичного определения пустых и полных капсидов в образцах генотерапевтического препарата рекомбинантного аденоассоциированного вирусного вектора является отсутствие влияния вспомогательных компонентов образца и неидентифицируемых примесей на количественное определение основных веществ.

Предел количественного определения (ПКО). Предел количественного определения методики был установлен при разработке. В ходе валидации найденное экспериментальное значение было подтверждено с помощью анализа шести последовательных независимых растворов образца в концентрации, соответствующей найденному ПКО.

Линейность. Для оценки линейности и диапазона применения методики, были приготовлены исследуемые растворы путем разбавления исходного раствора рекомбинантного аденоассоциированного вирусного вектора раствором вспомогательных веществ в различных концентрациях, что соответствовало 1 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 100 % и 150 % от рабочей концентрации методики.

Правильность. Правильность методики подтверждали открываемостью концентрации в диапазоне от 90 % до 110 %. Открываемость рассчитывали по формуле:

$$R = \frac{X_{\text{найденно}}}{X_{\text{взято}}} \times 100 \%,$$

где  $X_{\text{найденно}}$  – найденная концентрация определяемого вещества в модельном растворе, %;

$X_{\text{взято}}$  – заданная концентрация в модельном растворе, %.

Повторяемость. Повторяемость методики была проверена путем анализа шести независимо приготовленных испытуемых растворов с установленной рабочей концентрацией, полученных одним аналитиком на одной системе ВЭЖХ.

Внутрिलाбораторная прецизионность. Внутрिलाбораторная прецизионность выполнялась на шести вновь независимо приготовленных испытуемых растворах, полученных другим аналитиком в другой день, с использованием той же системы ВЭЖХ.

Робастность. Робастность методики была определена для оценки влияния небольшого, но преднамеренного изменения условий анализа. Для оценки устойчивости метода испытуемый раствор анализировали согласно исходной методике и измененным методикам, пределы изменения которых указаны в таблице 1.

**Таблица 1 – Пределы изменения ключевых параметров системы при исследовании устойчивости методики**

Изменяемый параметр	Варианты значений изменяемого параметра	
Скорость потока ПФ	- 10 % (методика Б)	+ 10 % (методика В)
Объем инъекции	- 20 % (Методика Г)	+ 20 % (Методика Д)
Колонка	Серия 1 (Методика Е)	Серия 2 (Методика Ж)
рН ПФ	- 0,1 (Методика З)	+ 0,1 (Методика И)

Рассчитывали относительную разницу содержания пустых и полных капсидов, полученных по исходной и измененным методикам.

Стабильность. Стабильность испытуемого раствора исследовали при хранении в автосамплере при температуре 4 °С сразу после приготовления, через 4, 6, 8, 12, 24 и 36 ч. Рассчитывали относительную разницу содержания пустых и полных капсидов, полученных до и после хранения.

В ходе валидации методики были определены все валидационные параметры и подтверждено их соответствие принятым критериям приемлемости.

Специфичность. На хроматограмме раствора вспомогательных веществ (рис. 1) не обнаружены пики в области предполагаемого времени выхода пиков пустых и полных капсидов, которые присутствуют на хроматограмме испытуемого раствора (рис. 2). На хроматограмме СО также идентифицированы два пика (рис. 3). Времена удерживания пиков на хроматограмме испытуемого раствора совпадают с временами удерживания пиков на хроматограмме СО. На хроматограмме СО пустых капсидов, наблюдается четкий пик, время выхода которого совпадает с временем выхода пустых капсидов на хроматограмме СО и испытуемого раствора (рис. 4). Следовательно, второй пик соответствует пику полных капсидов. Полученные хроматограммы подтверждают специфичность методики.

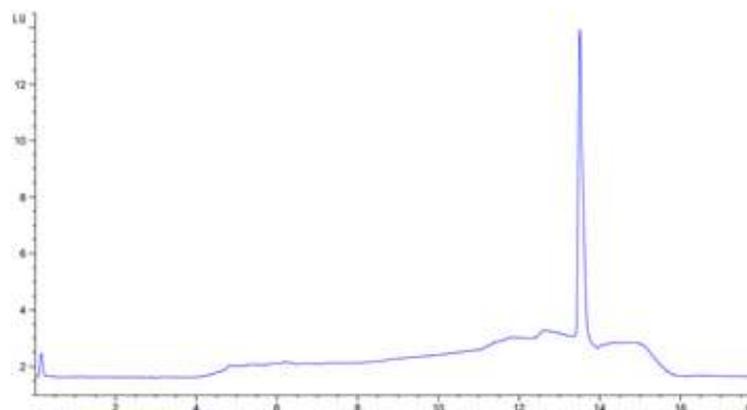


Рисунок 1. Типичная хроматограмма РВВ

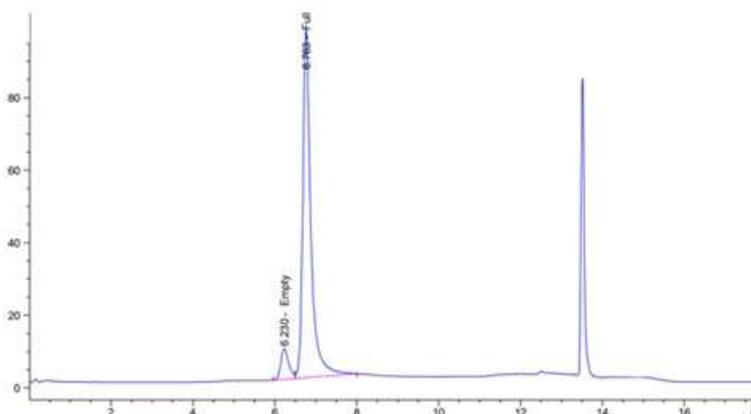


Рисунок 2. Типичная хроматограмма испытуемого раствора

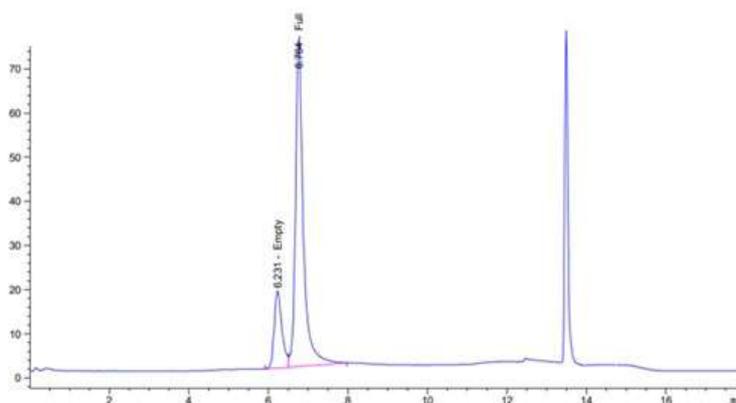


Рисунок 3. Типичная хроматограмма раствора СО

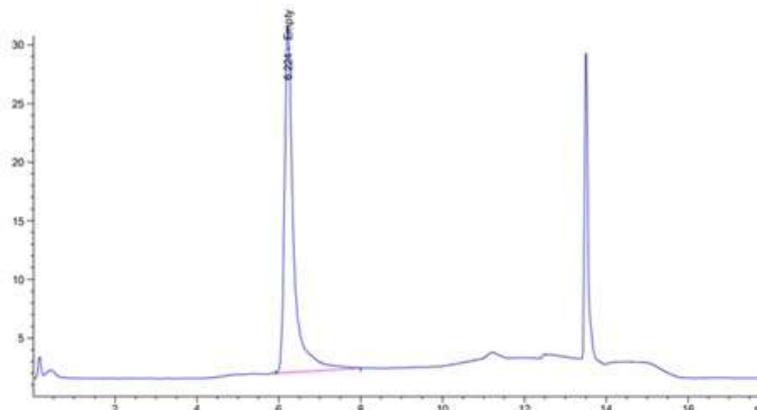


Рисунок 4. Типичная хроматограмма раствора СО пустых капсулов

Предел количественного определения. Было установлено, что RSD площади основного пика для шести последовательных заколов раствора ПКО составляет 6,2 %, что соответствует установленным критериям приемлемости.

Таблица 2 – Результаты оценки по параметру «Предел количественного определения»

Повтор	Площадь, FU×min		Время выхода, мин		Содержание, %		Высота пика полных капсидов, FU	Сигнал/шум
	Пустые	Полные	Пустые	Полные	Пустые	Полные		
1	3,0	8,3	6,22	6,76	26,5	73,5	0,67	27,76
2	2,6	8,0	6,23	6,76	24,5	75,5	0,64	26,74
3	3,3	8,9	6,23	6,76	27,0	73,0	0,68	27,22
4	2,6	7,8	6,23	6,76	25,0	75,0	0,61	25,07
5	2,2	7,5	6,24	6,76	22,7	77,3	0,60	24,78
6	2,8	8,5	6,23	6,76	24,8	75,2	0,68	28,41
Среднее	2,8	8,2	6,23	6,76	25,1	74,9	0,65	26,66
SD	0,4	0,5	0,01	0,00	1,53	1,6	0,04	1,46
RSD, %	13,8	6,2	0,1	0,0	6,1	2,1	6,15	5,5

Также для каждого одиночного закола соотношение сигнал/шум на хроматограммах раствора ПКО превышает 10, что удовлетворяет принятый критерий приемлемости. Шум определяли по хроматограмме РВВ в области выхода основных пиков. Соотношение сигнал/шум рассчитывали по формуле:

$$\frac{S}{N} = \frac{2 \times H}{Noise'}$$

где S/N – соотношение сигнал/шум;

H – высота пика;

Noise – шум.

Линейность. Результаты испытания линейности методики приведены в таблице 3. На рисунке 5 приведен график линейной зависимости площади пика полных капсидов от концентрации аналита в растворе.

Таблица 3 – Результаты анализа растворов для исследования «Линейности»

Конц. раствора, вч/мл	Площадь пика полных капсидов, FU×min			Среднее	SD	RSD, %
	Раствор 1	Раствор 2	Раствор 3			
7,50×1012	2082,2	2086,9	2096,5	2088,5	7,3	0,3
5,00×1012	1355,9	1358,0	1369,0	1361,0	7,0	0,5
2,50×1012	660,8	660,1	668,8	663,2	4,8	0,7
2,00×1012	524,0	524,6	530,2	526,3	3,4	0,6
1,50×1012	394,2	393,4	397,4	395,0	2,1	0,5
1,00×1012	259,2	260,0	264,4	261,2	2,8	1,1
5,00×1011	128,5	128,9	130,3	129,2	0,9	0,7
5,00×1010	12,2	11,3	12,1	11,9	0,5	4,2

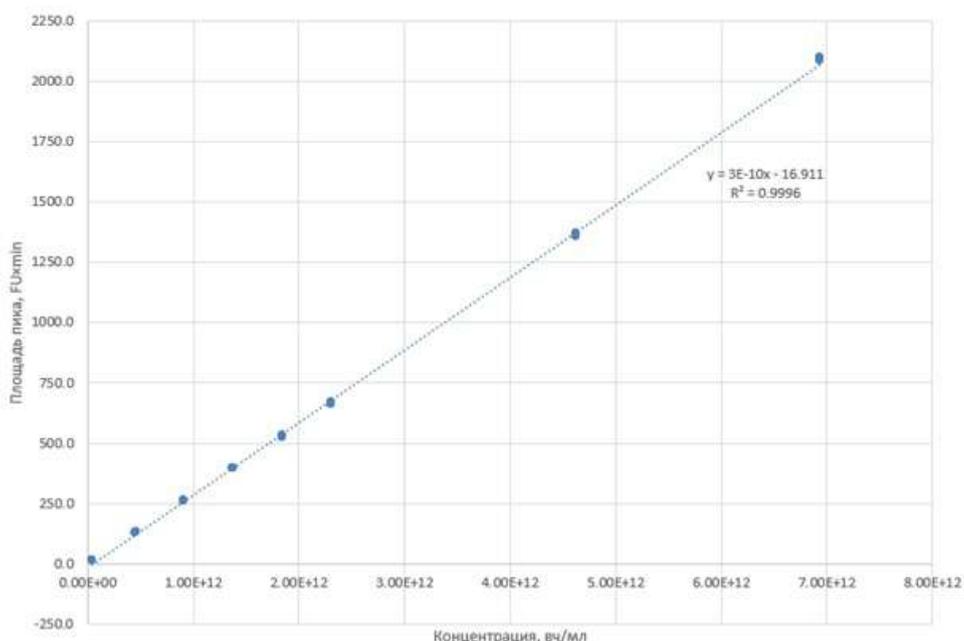


Рисунок 5. График линейной зависимости площади пика полных капсидов от концентрации вирусных частиц в растворе

Уравнение регрессии для данной зависимости имеет вид:  $y=3 \times 10^{-10} - 16,911$ . Значение коэффициента корреляции составляет 0,9996, а значение  $y$ -intercept – 1,24 %, что соответствует установленным критериям приемлемости. Полученные результаты свидетельствуют о линейной зависимости в выбранном диапазоне концентраций.

Правильность. Расчет открываемости модельных растворов приведен в таблице 4.

**Таблица 4 – Результаты оценки по параметру «Правильность»**

Конц., вч/мл	Содержание полных капсидов, %	Конц. полных капсидов, вч/мл	Площадь полных капсидов, FU×min	Рассчитанная конц. полных капсидов, вч/мл	Открываемость, %	Среднее, %
2,00×1012 (стандарт)	92,4	1,85×1012	526,3	н/п	н/п	н/п
2,50×1012	92,4	2,31×1012	660,8	2,32×1012	100,38	100,76
	92,4	2,31×1012	660,1	2,32×1012	100,28	
	92,4	2,31×1012	668,8	2,35×1012	101,60	
1,00×1012	91,7	9,17×1011	259,2	9,10×1011	99,22	100,18
	91,9	9,19×1011	260,0	9,13×1011	99,29	
	91,0	9,10×1011	264,4	9,28×1011	102,02	
5,00×1010	82,4	4,12×1010	12,2	4,28×1010	103,92	99,24
	85,6	4,28×1010	11,3	3,97×1010	92,69	
	84,0	4,20×1010	12,1	4,25×1010	101,11	

Средние значения открываемости концентрации находятся в диапазоне от 99,24 до 100,76 %, что не превышает рекомендуемых значений.

Диапазон. Диапазон экспериментальных данных, удовлетворяющих линейной модели, в интервале концентраций от 1 до 150 % можно рассматривать как аналитическую область методики.

Повторяемость. Анализируя результаты определения повторяемости, было обнаружено, что RSD содержания полных и пустых капсидов, рассчитанное по хроматограммам шести испытуемых растворов, составляет 0,03 % и 0,3 % соответственно, что удовлетворяет установленным критериями приемлемости (табл. 5).

**Таблица 5 – Результаты оценки по параметру «Повторяемость»**

Повтор	Площадь, FU×min		Время выхода, мин		Содержание, %	
	Пустые	Полные	Пустые	Полные	Пустые	Полные
1	110,3	1295,0	6,21	6,75	7,85	92,15
2	113,6	1340,4	6,21	6,75	7,81	92,19
3	110,4	1294,2	6,21	6,75	7,86	92,14
4	109,9	1294,5	6,21	6,75	7,82	92,18
5	108,9	1283,2	6,21	6,75	7,82	92,18
6	108,2	1279,4	6,21	6,75	7,80	92,20
Среднее	110,2	1297,8	6,21	6,75	7,8	92,2
SD	1,9	21,9	6,21	6,75	0,0	0,0
RSD, %	1,7	1,7	6,21	6,75	0,30	0,03

Методика дает удовлетворительную сходимость результатов.

Внутрилабораторная прецизионность. Значение RSD содержания пустых и полных капсидов для серии измерений второго аналитика не превышает 0,2 % и 0,02 %, соответственно (табл. 6).

**Таблица 6 – Результаты оценки по параметру «Внутрилабораторная прецизионность»**

Повтор	Площадь, FU×min		Время выхода, мин		Содержание, %	
	Пустые	Полные	Пустые	Полные	Пустые	Полные
1	123,2	1500,3	6,16	6,69	7,59	92,41
2	121,2	1474,1	6,16	6,69	7,60	92,40
3	120,9	1465,3	6,16	6,69	7,62	92,38
4	121,9	1474,7	6,15	6,68	7,64	92,36
5	120,2	1461,1	6,15	6,68	7,60	92,40
6	119,6	1450,4	6,15	6,68	7,62	92,38

Повтор	Площадь, FU×min		Время выхода, мин		Содержание, %	
	Пустые	Полные	Пустые	Полные	Пустые	Полные
Среднее	121,2	1471,0	6,2	6,7	7,6	92,4
SD	1,3	16,9	0,0	0,0	0,0	0,0
RSD, %	1,1	1,2	0,0	0,0	0,2	0,02

Значимые отличия между средними значениями содержания пустых и полных капсулов, полученные двумя аналитиками, не выявлены (табл. 7).

**Таблица 7 – Результаты сравнения испытаний «Повторяемость» и «Внутрилабораторная прецизионность»**

Повтор	Площадь, FU×min		Время выхода, мин		Содержание, %	
	Пустые	Полные	Пустые	Полные	Пустые	Полные
1.1	110,3	1295,0	6,21	6,75	7,85	92,15
1.2	113,6	1340,4	6,21	6,75	7,81	92,19
1.3	110,4	1294,2	6,21	6,75	7,86	92,14
1.4	109,9	1294,5	6,21	6,75	7,82	92,18
1.5	108,9	1283,2	6,21	6,75	7,82	92,18
1.6	108,2	1279,4	6,21	6,75	7,80	92,20
2.1	123,2	1500,3	6,16	6,69	7,59	92,41
2.2	121,2	1474,1	6,16	6,69	7,60	92,40
2.3	120,9	1465,3	6,16	6,69	7,62	92,38
2.4	121,9	1474,7	6,15	6,68	7,64	92,36
2.5	120,2	1461,1	6,15	6,68	7,60	92,40
2.6	119,6	1450,4	6,15	6,68	7,62	92,38
Среднее	115,7	1384,4	6,2	6,7	7,7	92,3
SD	5,9	92,4	0,0	0,0	0,1	0,1
RSD, %	5,1	6,7	0,5	0,5	1,5	0,12

Полученные результаты удовлетворяют критерию приемлемости, что подтверждает внутрилабораторную прецизионность методики.

Робастность. Расчет относительной разницы содержания пустых и полных капсулов, полученных по исходной и измененным методикам, представлен в таблице 8.

**Таблица 8 – Результаты оценки по параметру «Робастность»**

Методика	Содержание, %		Относительная разница, %	
	Пустые капсулы	Полные капсулы	Пустые капсулы	Полные капсулы
А	7,62	92,38	н/п	н/п
Б	7,58	92,42	0,57	0,05
В	7,52	92,48	1,33	0,11
Г	7,76	92,24	1,82	0,15
Д	7,27	92,73	4,58	0,38
Е	7,64	92,36	0,19	0,02
Ж	7,31	92,69	4,10	0,34
З	7,44	92,56	2,39	0,20
И	7,21	92,79	5,46	0,45

Как видно из представленных результатов, относительная разница содержания пустых и полных капсулов составляет не более 4,58 %. Результаты соответствуют критериям приемлемости, робастность методики подтверждена.

Стабильность. Расчет относительной разницы содержания пустых и полных капсулов, полученных до и после хранения, представлен в таблице 9.

**Таблица 9 – Результаты оценки по параметру «Стабильность»**

Время хранения	Площадь пика, FU×min		Содержание, %		Относительная разница содержания, %	
	Пустые капсиды	Полные капсиды	Пустые капсиды	Полные капсиды	Пустые капсиды	Полные капсиды
0	126,2	1595,6	7,33	92,67	н/п	н/п
4	124,6	1577,2	7,32	92,68	0,04	0,003
6	123,1	1586,9	7,20	92,80	1,77	0,14
8	121,1	1557,9	7,21	92,79	1,59	0,13
12	122,0	1538,7	7,35	92,65	0,29	0,02
24	118,9	1454,5	7,59	92,41	3,14	0,25
36	113,1	1405,2	7,45	92,55	1,64	0,13
Среднее	121,3	1530,9	7,35	92,65	н/п	н/п
SD	4,3	72,9	0,0	0,0	н/п	н/п
RSD, %	3,6	4,8	1,9	0,1	н/п	н/п

Как видно из полученных результатов, относительная разница содержания пустых и полных капсидов соответствует критериям приемлемости. Однако при исследовании пригодности хроматографической системы через 36 часов после хранения испытуемого раствора RSD площади основного пика, рассчитанное по всем хроматограммам стандартного раствора, превысило 5 %. Следовательно, срок годности испытуемого раствора составил 24 ч.

Пригодность системы. В каждый из дней, когда проводились валидационные испытания, оценивали пригодности хроматографической системы. Во время валидации все критерии приемлемости пригодности хроматографической системы были достигнуты, ни один параметр не вышел за пределы диапазона допустимых значений. Следовательно, хроматографическая система является пригодной для целей анализа, а результаты, полученные во время валидации, можно считать достоверными.

В результате работы была успешно проведена валидации методики для контроля соотношения пустых/полных капсидов в препарате на основе аденоассоциированного вирусного вектора методом ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Методика подтверждена результатами определения таких валидационных параметров, как специфичность, предел количественного определения, линейность, правильность, диапазон, повторяемость, внутрилабораторная прецизионность, робастность и стабильность.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке АО «БИОКАД».

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.01.00 Общие вопросы биотехнологии

62.01.81 Измерения, испытания, контроль и управления качеством

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Солдатов А. А., Авдеева Ж. И., Горенков Д. В., Хантимирова Л. М., Гусева С. Г., Меркулов В. А. Проблемные аспекты разработки и регистрации генотерапевтических препаратов // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2022. Т. 22(1). С. 6-22. doi: 10.30895/2221-996X-2022-22-1-6-22.

2. 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 // Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 2014. Vol. 1(9). Art. 20139. doi: 10.1038/mtm.2013.9.

3. Безбородова О. А., Немцова Е. Р., Якубовская Р. И., Каприн А. Д. Генная терапия — новое направление в медицине // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2016. Т. 5. N 2. С. 64-72. doi: 10.17116/onkolog20165264-72

4. Wang C., Mulagapati S. H. R., Chen Z., Du J., Zhao X., Xi G., Chen L., Linke T., Gao C., Schmelzer A. E., Liu D. Developing an Anion Exchange Chromatography Assay for Determining Empty and Full Capsid Contents in AAV6.2 // Mol Ther Methods Clin Dev. 2019 Vol. 15. P. 257-263 doi:10.1016/j.omtm.2019.09.006.

5. Frenkel R., Tribby D., Boumajny B., Larson N., Sampson M., Barney C., Bergelson S., Sosis Z., Yeung B. ACUVRA: Anion-Exchange Chromatography UV-Ratio Analysis-A QC-Friendly Method for Monitoring Adeno-Associated Virus Empty Capsid Content To Support Process Development and GMP Release Testing // AAPS J. 2022. Vol. 25(1). Art. 3. doi: 10.1208/s12248-022-00768-0.

6. Сычев К. Оформление методик высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в соответствии с международными рекомендациями // Аналитика. 2012. N 2(3). С. 60-68.

## SUMMARY

### VALIDATION OF THE METHOD FOR DETERMINATION THE PERCENTAGE OF EMPTY AND FULL CAPSIDS IN A GENE THERAPY DRUG BASED ON AN ADENOASSOCIATED VIRAL VECTOR BY ION EXCHANGE HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

**Kholodaeva S.V.**<sup>1,2</sup>, 2<sup>nd</sup> year MS student

Academic advisers: **Popkova A.V.**<sup>2</sup>, Head of Physical and Chemical Assay Division of Pharmaceutical Development Support Department «BIOCAD»,

**Shevelkova A.V.**<sup>2</sup>, Head of Gene Therapeutics Support Unit of Physical and Chemical Assay Division of Pharmaceutical Development Support Department «BIOCAD»

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>JSC «BIOCAD»

198515, St. Petersburg, Settlement Strelna, Svyazi St., 34, litera a, Russian Federation

**E-mail:** holodaeva.sofya@spcpu.ru

As a result of the study, the validation of the method for determination the percentage of empty and full capsids in a gene therapy drug based on an adeno-associated viral vector by ion exchange high-performance liquid chromatography was carried out. To ensure the reliability and accuracy of the results of the method, such parameters as specificity, limit of quantitative determination, linearity, accuracy, repeatability, precision, robustness and stability were checked. It was shown that the obtained results of validation parameters satisfy the selected acceptance criteria.

**Key words:** *validation, ion exchange high-performance liquid chromatography, adeno-associated viral vector.*

## REFERENCES

1. Soldatov A. A., Avdeeva Zh. I., Gorenkov D. V., Khantimirova L. M., Guseva S. G., Merkulov V. A. Challenges in development and authorisation of gene therapy products // *Biological Products: Prevention, diagnosis, treatment.* 2022. Vol. 22(1). P. 6-22. doi: 10.30895/2221-996X-2022-22-1-6-22. (In Russ.)
2. 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 // *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2014. Vol. 1(9). Art. 20139. doi: 10.1038/mtm.2013.9.
3. Bezborodova O. A., Nemtsova E. R., Iakubovskaia R. I., Kaprin A. D. Gene therapy is a new area in medicine // *P. A. Herzen Journal of Oncology.* 2016. Vol. 5(2). P. 64-72. doi: 10.17116/onkolog20165264-72. (In Russ.)
4. Wang C., Mulagapati S. H. R., Chen Z., Du J., Zhao X., Xi G., Chen L., Linke T., Gao C., Schmelzer A. E., Liu D. Developing an Anion Exchange Chromatography Assay for Determining Empty and Full Capsid Contents in AAV6.2 // *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019 Vol. 15. P. 257-263 doi:10.1016/j.omtm.2019.09.006.
5. Frenkel R., Tribby D., Boumajny B., Larson N., Sampson M., Barney C., Bergelson S., Sobic Z., Yeung B. ACUVRA: Anion-Exchange Chromatography UV-Ratio Analysis-A QC-Friendly Method for Monitoring Adeno-Associated Virus Empty Capsid Content To Support Process Development and GMP Release Testing // *AAPS J.* 2022. Vol. 25(1). Art. 3. doi: 10.1208/s12248-022-00768-0.
6. Sychev K. Design of high-performance liquid chromatography (HPLC) methods in accordance with international recommendations // *Analytics.* 2012. N 2(3). P. 60-66. (In Russ.)

УДК 57:57.085.23

### СОЗДАНИЕ СТАБИЛЬНОЙ ПРЕПАКУЮЩЕЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ НЕК293 ДЛЯ НАРАБОТКИ RAAV

**Шайтанова К.А.**<sup>1</sup>, маг. 2 года обучения

Научный руководитель: **Перепелкина М.П.**<sup>2</sup>, PhD, доцент ФБТ ИТМО,

руководитель отдела поддержки разработки ДРГП

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Национальный исследовательский университет ИТМО»

197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49, лит. А, Российская Федерация

<sup>2</sup>АО «Биокад»

198515, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи., 34-А, Российская Федерация

**E-mail:** ksenia.shaytanova@niuitmo.ru

В ходе проведения исследовательской работы на основе клеточной линии НЕК293 был получен ряд кандидатов для создания стабильной препакующей линии-производителя аденоассоциированных вирусных векторов, содержащей гены вируса-хелпера и необходимые для регуляции экспрессии генов системы индукции. Для получения линии использовались методы лентивирусной трансдукции и трансфекции, а также проточная цитометрия в качестве аналитики. Итогом работы стал отбор наиболее продуктивных моноклонов, обеспечивающих индуцибельность экспрессии генов, необходимых для наработки rAAV.

**Ключевые слова:** генная терапия, клеточная линия-продуцент, препакующая линия, вирусные векторы, системы индукции, аденоассоциированные вирусы, трансфекция, трансдукция.

Генная терапия – это передовое направление в биотехнологии и медицине, позволяющее решить проблемы широкого спектра заболеваний от онкологических до офтальмологических. Она представляет собой совокупность биотехнологических и медицинских методов, которые позволяют регулировать, заменять, восстанавливать и удалять генетические дефекты, а также придавать клеткам новые свойства [1].

Условно подходы генной терапии подразделяют на *in vivo* и *ex vivo* в зависимости от того, как вносятся изменения в генетический аппарат соматических клеток – посредством модифицированных клеток, вводимых пациенту, или же в самом организме человека.

Введение реципиенту модифицированных *in vitro* изолированных стволовых или же прогениторных клеток представляет собой подход *ex vivo*. В связи с большим количеством делений в данном случае важна стабильность экспрессии целевого гена. Примером подхода *ex vivo* может служить терапия химерным антигенным рецептором Т-клеток (CAR-T) [2].

Прямая доставка терапевтического гена с внесением непосредственно в организм человека представляет собой подход *in vivo*. В данном случае целевой ген переносится с помощью неинтегрирующихся вирусных векторов, обеспечивая длительную экспрессию гена внутри организма пациента. Долговременная экспрессия гена интереса обеспечивается тем, что клетки, на которые зачастую направлена генная терапия *in vivo* (медленно делящиеся или постмитотические), не подвержены активному делению [3]. Примером *in vivo* подхода является AAV-опосредованный перенос генов при наследственной дистрофии сетчатки, вызванной аутосомно-рецессивной мутацией в гене *RPE65* (врожденный амавроз Лебера) [4].

Одним из наиболее привлекательных с точки зрения генной терапии является аденоассоциированный вирусный вектор. Несмотря на ограничения (низкая емкость вектора) частота его использования обеспечивается такими характеристиками, как широкий тропизм, низкая иммуногенность, способность инфицировать как делящиеся, так и не делящиеся клетки, отсутствие патогенности для человека, а также долгосрочная стабильная экспрессия трансгенов и неинтеграбельность.

Используется несколько стратегий наработки аденоассоциированных вирусных векторов, среди которых можно выделить ко-трансдукцию вирусом-хелпером, трехплазмидную трансфекцию, а также создание стабильной клеточной линии продуцента. При ко-трансдукции вирусом хелпером используются плаزمиды, содержащая ген интереса, и плаزمиды, несущие гены *rep* и *cap*. Метод транзитной трансфекции является наиболее часто встречающимся. В данном случае используются три плазмиды, несущие *rep/cap*, геном rAAV и гены герпесвируса человека 1/6 типа либо аденовирусные хелперные гены. Главная отличительная характеристика этой стратегии заключается в том, что нативный вирус заменен на рекомбинантную плазмиду, содержащую гены вируса-хелпера. Несмотря на частоту использования данного способа наработки rAAV, к его недостаткам относятся сложность масштабирования и высокая стоимость материалов.

Решением этих проблем может стать другая стратегия получения аденоассоциированных вирусных векторов – создание стабильной клеточной линии-продуцента, в геном которой интегрированы все необходимые для наработки гены. Одним из вариантов доставки генов в клетки и дальнейшего получения данной линии является лентивирусная трансдукция. Промежуточными стадиями в данном случае являются препакующая линия (содержит часть необходимых генов: гены вируса-хелпера и/или *rep*), а также пакующая клеточная линия (дополнительно интегрированы гены *cap*).

Несмотря на большой ряд преимуществ использования стабильной линии-продуцента, существует и ограничивающий фактор – гены хелперного вируса и *rep* токсичны для клеток, вызывая нарушения клеточного цикла и дальнейший апоптоз [5]. Для решения этого вопроса используются различные системы индукции, позволяющие регулировать экспрессию этих генов. В качестве индуктора могут выступать условия внешней среды (нагрев), химические соединения (флоретин, кумат), а также антибиотики (тетрациклин, доксициклин). Также системы индукции разделяются по механизму действия: репрессорные (TetR, CumR), где подавление экспрессии достигается путем связывания молекулы репрессора с оператором, а при добавлении индуктора стимулируется экспрессия гена, активаторные (Tet-On, Tet-Off), где индуктор напрямую воздействует на экспрессию гена. Также известны химерные системы индукции на основе белок-белковых взаимодействий.

Актуальность данной работы обусловлена тем, что создание индуцибельной препакующей клеточной линии, как одного из этапов получения линии-продуцента rAAV, позволит решить ряд проблем, а именно снизить вероятность вариативности результатов, уменьшить риски кросс-контаминации при наработке и улучшить экономическую эффективность при масштабировании производства за счет снижения количества плазмид.

**Цель** работы заключается в получении препакующей клеточной линии, экспрессирующей часть генов, необходимых для наработки аденоассоциированных векторов.

#### **Задачи:**

1. Проведение трансдукции лентивирусными препаратами для интеграции систем индукции в клетки НЕК293;
2. Оценка работоспособности встроенной системы индукции в трансфекции;
3. Проведение трансдукции лентивирусными препаратами и трансфекции плазмидами, содержащими гены вируса-хелпера;
4. Моноклонирование и экспансия полученных клеток НЕК293, содержащих интегрированные гены вируса-хелпера;
5. Оценка продуктивности полученных моноклонов с интеграцией генов вируса-хелпера в наработке rAAV.

**Материалы и методы.** Основой для получения препакующей клеточной линии послужили клетки эмбриональной почки человека НЕК293, поскольку они содержат в себе часть хелперных генов.

Интеграцию целевых генов проводили путем лентивирусной трансдукции с применением протамин сульфата. Для этого в заранее (за 5 часов) засеянный клетками НЕК293 6-луночный планшет (плотность 20000 кл/см<sup>2</sup>) внесли трансдуцирующую

смесь (ростовая среда, двукратный раствор антибиотика-антимикотика, протамина сульфат) и лентивирусный препарат. Затем планшет поместили в CO<sub>2</sub>-инкубатор (37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>), на следующие сутки провели замену полной ростовой среды.

По истечении срока инкубации произвели сбор трансдуцированных клеток и провели моноклонирование полученного пула на клеточном сортере (Sony Biotechnology, Япония). Далее проводилась экспансия полученных моноклонов. Культивирование проводили в планшетах для адгезионных культур с постепенным переводом клеток в больший формат для дальнейшего перевода клеток в суспензию (колбы 125 мл, объем культуральной жидкости 30 мл). Также параллельно проводилась закладка клеточного банка в криохранилище и детекция встройки целевых генов.

Для проведения проверки полученных моноклонов в трансфекции использовали коммерческий набор Lipofectamine 3000 Transfection Reagent. Трансфекционную смесь приготовили согласно инструкции производителя и внесли расчётное количество смеси в заранее подготовленный 6-луночный планшет (засеянный за 24 часа) с плотностью 20000 кл/см<sup>2</sup>. Далее планшет инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе с заданными параметрами и провели замену полной ростовой среды через 24 часа после проведения трансфекции.

В качестве анализа эффективности проведенной трансфекции использовали метод проточной цитометрии, основанный на детекции оптических сигналов флуоресценции и светорассеивания. Контролем послужили клетки изотипа НЕК293, а для оценки жизнеспособности исследуемых клонов – пропидий йодид (PI). Анализ проводили через 72 часа после постановки трансфекции. Для этого клетки были сняты с адгезионной подложки с помощью коммерческого раствора для диссоциации TrypLE. Затем после центрифугирования (800g, 5 минут) и удаления супернатанта клеточный осадок ресуспендировали в 100 мкл рабочего раствора PI. После 5 минут инкубации в темном месте добавили 500 мкл раствора Хенкса и повторили центрифугирование. Далее полученный клеточный осадок ресуспендировали в 200 мкл раствора Хенкса и перенесли в 96-луночный планшет. Оценку эффективности трансфекции проводили с помощью проточного цитофлуориметра .

**Результаты и обсуждение.** Для интеграции целевых генов индуцибельной системы была проведена лентивирусная трансдукция клеточной линии НЕК293. В качестве позитивного и негативного контролей использовали клетки, трансдуцированные препаратом на основе LV с GFP и интактные НЕК293. Согласно данным проточной цитометрии контрольных образцов постановка трансдукции прошла успешно (рис. 1).



Рисунок 1. Данные проточной цитометрии для контрольных образцов (клетки НЕК293 и клетки, трансдуцированные лентивирусным препаратом с GFP)

По истечении 72 часов после проведения трансдукции провели моноклонирование полученного пула на клеточном сортере с дальнейшей экспансией и постепенным переводом клеток в планшеты с большей площадью поверхности. По достижении формата 6-луночного планшета моноклоны проверяли в трансфекции плазмидой, содержащей последовательность GFP под индуцибельным промотором, на наличие встройки и индукции исследуемого белка с помощью проточной цитометрии (рис. 2).

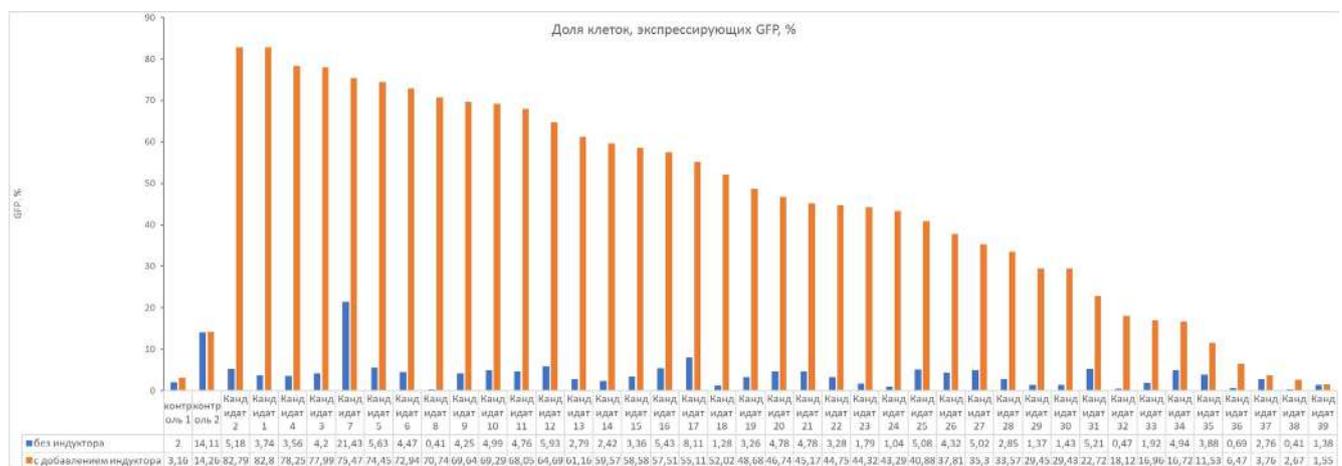


Рисунок 2. Проверка кандидатов с интеграцией выбранной системы индукции в трансфекции плазмидой GFP. Данные проточной цитометрии

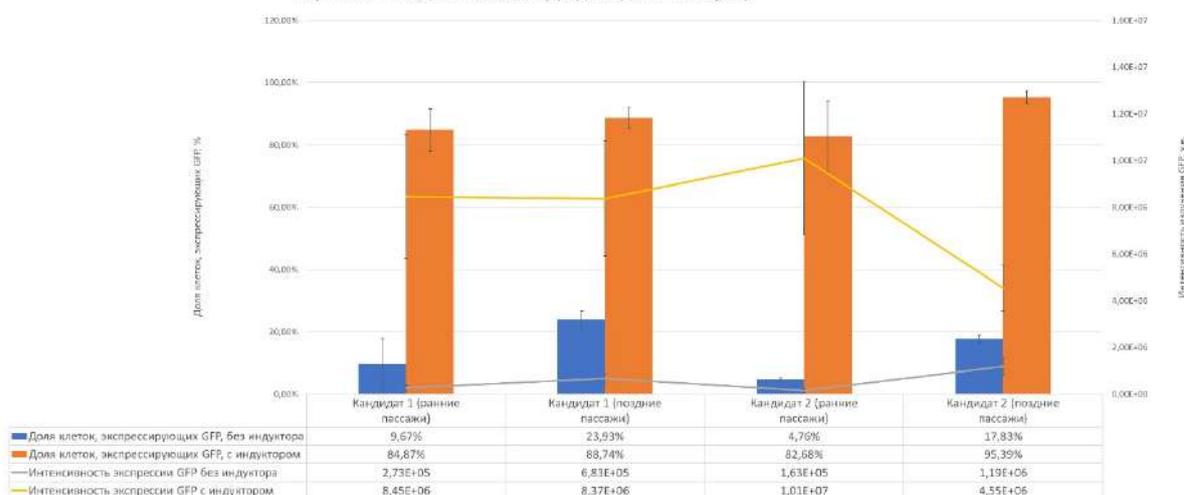
По результатам проточной цитометрии из 39 моноклонов было отобрано 6 лидерных кандидатов с лучшими показателями индукции при добавлении индуктора (табл. 1).

**Таблица 1 – Список моноклонов, отобранных по результатам проточной цитометрии (среднее по 3 повторам) после трансфекции плазмидой, содержащей последовательность GFP**

Номер моноклона	Доля клеток, экспрессирующих GFP, %		Уровень экспрессии белка GFP (mean), у.е.	
	Без индуктора	С добавлением индуктора	Без индуктора	С добавлением индуктора
Кандидат 1	9,67%	84,87%	2,73E+05	8,45E+06
Кандидат 2	4,76%	82,68%	1,63E+05	1,01E+07
Кандидат 3	13,65%	83,95%	3,32E+05	7,81E+06
Кандидат 4	8,54%	74,78%	1,45E+05	5,61E+06
Кандидат 5	10,23%	82,06%	3,11E+05	8,58E+06
Кандидат 6	11,10%	84,77%	1,80E+05	1,03E+07

Для дальнейшей проверки стабильности были выбраны 2 лучших по оцениваемым параметрам моноклона (Кандидат 1 и Кандидат 2), которые велись до 30 пассажа. Затем был поставлен повтор трансфекции плазмидой, содержащей последовательность GFP под индуцибельным промотором (рис. 3).

Проверка стабильности 2 выбранных моноклонов с интеграцией индуцибельной системы на ранних и поздних пассажах (среднее для 3 повторов)



**Рисунок 3. Проверка на стабильность лидерных кандидатов с интеграцией выбранной системы индукции в трансфекции плазмидой, содержащей последовательность GFP (среднее по 3 повторам)**

Согласно полученным данным, кандидат 1 продемонстрировал более стабильную индукцию экспрессии белка GFP после трансфекции с внесением индуктора как на ранних, так и поздних пассажах (табл. 2).

**Таблица 2 – Данные проточной цитометрии по сравнению стабильности выбранных кандидатов (среднее по 3 повторам) после трансфекции плазмидой, содержащей последовательность GFP**

Номер моноклона	Доля клеток, экспрессирующих GFP, %		Уровень экспрессии белка GFP (mean), у.е.	
	Без индуктора	С добавлением индуктора	Без индуктора	С добавлением индуктора
Кандидат 1 (ранние пассажи)	9,67 %	84,87 %	2,73E+05	8,45E+06
Кандидат 1 (поздние пассажи)	23,93 %	88,74 %	6,83E+05	8,37E+06
Кандидат 2 (ранние пассажи)	4,76 %	82,68 %	1,63E+05	1,01E+07
Кандидат 2 (поздние пассажи)	17,83 %	95,39 %	1,19E+06	4,55E+06

По результатам сравнительного эксперимента был выбран и заложен в клеточный банк лидерный моноклон, который послужил основой создания препакующей клеточной линии для наработки аденоассоциированных вирусных векторов.

С целью интеграции генов хелперного вируса и *ref* были проведены серии трансдукций лидерной моноклональной линии лентивирусными препаратами. Далее полученный пул был моноклонирован и на данный момент продолжают работы по характеристике моноклонов-кандидатов в наработке аденоассоциированных вирусных векторов.

**Заключение.** Таким образом, в ходе выполнения работы была получена клеточная линия с интеграцией компонента системы индукции с доказанной стабильностью, которая послужила основой для создания препакующей линии для наработки аденоассоциированных вирусных векторов. Дальнейшие работы по оценке продуктивности полученных кандидатных моноклонов, содержащих гены хелперного вируса и *ref*, в наработке rAAV продолжают.

#### 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. Regulatory considerations for gene therapy products in the US, EU, and Japan / Halioua-Haubold C. L., Peyer J. G., Smith J. A. [et al.] // *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2017. Vol. 90 (4). P. 683–693.
2. Lin H. [et al.] Advances in universal CAR-T cell therapy // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. Art. 744823. doi.org/10.3389/fimmu.2021.744823
3. Anguela X. M., High K. A. Entering the modern era of gene therapy // *Annual review of medicine*. 2019. Vol. 70. P. 273-288. doi.org/10.1146/annurev-med-012017-043332
4. Cideciyan A. V. [et al.] Human RPE65 gene therapy for Leber congenital amaurosis: persistence of early visual improvements and safety at 1 year // *Human Gene Therapy*. 2009. Vol. 20(9). P. 999-1004. doi.org/10.1089/hum.2009.086
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.org/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

Shaytanova K.A.<sup>1</sup>, second year undergraduate

Supervisor: **Perpelkina M.P.**<sup>2</sup>, PhD, assistant professor, Head of Development Support for the DRGP

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «National Research University ITMO»

197101, St. Petersburg, Kronverksky pr., 49, lit. A, Russian Federation

<sup>2</sup>JSC «Biocad»

198515, Saint Petersburg, Intracity Municipality the Settlement of Strelna, ul. Svyazi, d. 34-A, Russian Federation

**E-mail:** ksenia.shaytanova@niuitmo.ru

In this study a number of candidates for creating a stable prepackaging cell line of adeno-associated viral vectors were obtained. To achieve this helper virus genes and genes of the induction system necessary for the regulation of gene expression were integrated in the genome of HEK293 cell line. Lentiviral transduction was used to integrate the target genes. Transfection and flow cytometry were used for monoclonal characterization. The monoclonal with the highest level of rAAV production that showed the increase of target gene expression upon induction were selected for the future studies.

**Key words:** *gene therapy, producer cell line, prepackaging line, viral vectors, induction systems, adenoassociated viruses, transfection, transduction.*

### REFERENCES

1. Regulatory considerations for gene therapy products in the US, EU, and Japan / Halioua-Haubold C. L., Peyer J. G., Smith J. A. [et al.] // *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2017. Vol. 90 (4). P. 683–693.
2. Lin H. [et al.] Advances in universal CAR-T cell therapy // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. Art. 744823. doi.org/10.3389/fimmu.2021.744823
3. Anguela X. M., High K. A. Entering the modern era of gene therapy // *Annual review of medicine*. 2019. Vol. 70. P. 273-288. doi.org/10.1146/annurev-med-012017-043332
4. Cideciyan A. V. [et al.] Human RPE65 gene therapy for Leber congenital amaurosis: persistence of early visual improvements and safety at 1 year // *Human Gene Therapy*. 2009. Vol. 20(9). P. 999-1004. doi.org/10.1089/hum.2009.086
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.org/10.1128/JVI.74.20.9441-9450.2000

УДК 61:615.074

#### РАЗРАБОТКА МЕТОДА АНИОНООБМЕННОЙ ВЭЖХ ДЛЯ КОНФОРМАЦИОННОГО АНАЛИЗА ПЛАЗМИДНОЙ ДНК В ПРОИЗВОДСТВЕ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Шилинг Е.А.<sup>1</sup>, маг. 2 года обучения (ORCID: 0009-0009-9877-4293)

Руководители: **Иванова Е.А.**<sup>2</sup>, руководитель Группы наработки пДНК, **Прокофьев А.В.**<sup>1</sup>, к.б.н., доцент НОЦ МКТ

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

<sup>2</sup>JSC BIOCAD

198515, Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, Российская Федерация

**E-mail:** shiling.evgenij@spcpu.ru

Препараты генной терапии – одно из наиболее перспективных направлений развития фармакологии. Наиболее популярный вектор для доставки генотерапевтического агента – аденоассоциированный вирус (AAV). При этом эффективность

наработки вируса зависит от конформации используемых для этого плазмидных ДНК. Анионообменная ВЭЖХ (АО ВЭЖХ) считается одним из наиболее доступных и при этом точных способов анализа изоформ пДНК. Однако на сегодняшний день не было разработано методики, позволяющей проводить подобный анализ для плазмид размером свыше 5500 пар нуклеотид, в то время как для наработки AAV используются пДНК размером до 12000 пар нуклеотид. В данном исследовании показан потенциал АО ВЭЖХ, в частности хроматографических колонок TSKgel DNA-NRP и MONO Q 5/50 GL, для разделения конформаций пДНК размером 5500–11500 пар нуклеотид.

**Ключевые слова:** ВЭЖХ, АО ВЭЖХ, плазмидная ДНК, конформационный анализ, генотерапевтические препараты, AAV, TSKgel DNA-NRP, MONO Q 5/50 GL.

Для доставки рекомбинантных нуклеиновых кислот в целевые клетки пациента используют несколько видов векторов, наиболее популярный среди которых – вирусный. В большинстве случаев вирусным вектором выступают авирулентные вирусы группы AAV. Они не патогенны, обладают высокой экспрессией и могут заражать эукариотические клетки в разные фазы клеточного цикла. При использовании AAV препараты получают с помощью транзientной трансфекцией. Для этого в клетку вводят три плазмидных ДНК (пДНК) [1]:

1) Плазмиду, содержащую трансген – терапевтический агент, который будет упакован в вирус и доставлен в клетки. Размер: до 5000 пар нуклеотид.

2) Плазмиду, содержащую тер- и сар-гены AAV, необходимые для синтеза белков капсида и его последующей сборки. Размер: в среднем 6000–8000 пар нуклеотид.

3) Плазмиду, содержащую хелперные гены, используемые для наработки рекомбинантных частиц AAV. Размер: в среднем 10000–12000 пар нуклеотид.

Плазмидная ДНК может существовать в трех основных изоформах: суперскрученная (SC), кольцевая открытая (OC) и линейная (L). Содержание SC-формы в препарате пДНК для трансфекции эукариотических клеток с целью наработки генотерапевтических препаратов в R&D-отделах не регламентируется нормативными документами. Однако некоторые требования изложены в ОФС 1.7.1.0013.18 «ДНК вакцины». Согласно документу, ДНК-содержание продукты для генной терапии должны содержать не менее 80 % суперскрученной ДНК.

Для конформационного анализа пДНК рекомендуют использовать анионообменную ВЭЖХ (АО ВЭЖХ) как один из наиболее точных методов [2]. Анализ основан на полианионной природе молекулы пДНК. При увеличении pH раствора анионные группы становятся менее ионизированными, уменьшается общий заряд молекулы пДНК. А при уменьшении pH раствора – наоборот. Заряд пДНК не зависит от ионной силы раствора, но зависит ее стабильность в растворенном виде. При повышении ионной силы раствора увеличивается электростатическое взаимодействие между молекулой плазмиды и окружающими ее ионами.

Учитывая это и то, что у различных конформаций пДНК суммарный заряд по-разному распространен на поверхности молекулы, можно заключить, что АО ВЭЖХ пригодна для конформационного анализа плазмид.

**Цель исследования** – разработать метод анионообменной ВЭЖХ для определения количества (%) суперскрученной формы плазмидных ДНК, участвующих в транзientной трансфекции.

#### **Задачи исследования:**

1. На основе литературного поиска определить стартовые методики.
2. Апробировать найденные стартовые методики.
3. Модифицировать методики так, чтобы получить условия анализа, позволяющие провести разделение основных конформаций плазмидных ДНК указанных размеров.

**Материалы и методы.** В качестве объектов исследования использовались три пДНК:

- образец #1: около 5500 пар нуклеотид;
- образец #2: около 7500 пар нуклеотид;
- образец #3: около 11500 пар нуклеотид.

Это необходимо, чтобы разрабатываемая методика аналитической ВЭЖХ подходила для анализа всех компонентов транзientной трансфекции. Плазмиды нарабатывались в *E. coli* и выделялись согласно коммерческим протоколам NEB® и QIAGEN. Верификация пДНК проводилась по требованиям ВОЗ.

Для разработки метода АО ВЭЖХ использовались две хроматографические колонки: TSKgel DNA-NRP (совместима с хроматографической системой Agilent 1100) и MONO Q 5/50 GL (совместима с АКТА Pure 150). В данной работе элюирование осуществлялось с помощью изменения ионной силы раствора.

Критерии достижения конечной методики были взяты из Фармакопей Евразийского экономического союза № 100 и ОФС 1.2.1.2.0001 «Хроматография». Среди них, например, фактор асимметрии пика ( $A_s = 0.8–1.8$ ), разрешение между пиками и соотношение сигнал/шум ( $R_s \geq 1.5$ ,  $S/N > 10$  соответственно).

Стартовыми были приняты методики, изложенные в статьях Smith, Noirclerc-Savoie и Во [3, 4, 5]. Методика 1 (таблица 1, слева) для колонки MONO Q 5/50 GL была модернизирована. На хроматограмме в статье Noirclerc-Savoie видно, что регистрация линейного вектора осуществляется на 4 % буфера В, то есть градиент можно начать с 2 %. Также производитель колонки рекомендует скорость потока 0.5–3.0 мл/мин, поэтому для стартовой методики была взята нижняя граница – 0.500 мл/мин. Объем образца для колонки MONO Q 5/50 GL был определен по вместимости петли для хроматографа АКТА Pure 150: 1000 мкл. Стартовая нагрузка образца для колонки MONO Q 5/50 GL была взята такая же, как и для колонки TSKgel DNA-NRP – 2 мкг.

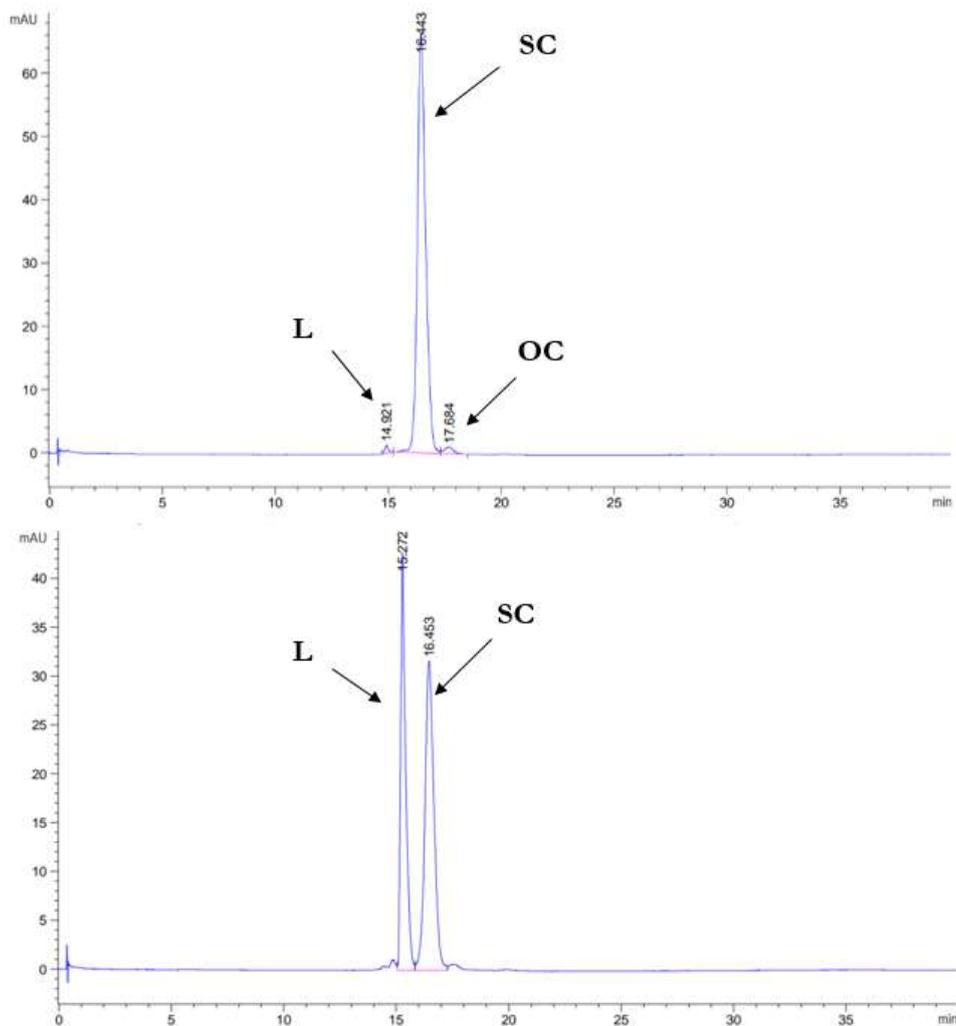
**Таблица 1 – Стартовые методики**

Параметры	Колонки		
	TSKgel DNA-NRP	MONO Q 5/50 GL	
Буфер А	20 mM Tris-HCl	10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, 700 mM NaCl	40 mM Tris-HCl
Буфер В	20 mM Tris-HCl, 1 M NaCl	10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, 2 M NaCl	40 mM Tris-HCl, 2 M NaCl
pH	9.0	8.0	8.0
Нагрузка образца	2 мкг в 10 мкл	100 мкг в 1 мл	—
Скорость потока	1.0 мл/мин	0.500 мл/мин	0.500 мл/мин
Температура	25 °C	25 °C	25 °C
Градиент	от 50 до 70 % буфера В за 10 объемов колонки (CV)	от 2 до 10 % буфера В за 10 CV	от 0 до 50 % буфера В за 10 CV

В данной работе в качестве образца для проверки пригодности хроматографической системы (ППХС) использовалась смесь кольцевой и линейной формы испытуемой пДНК в соотношении концентраций 3:1 соответственно.

**Результаты и их обсуждение.** При модификации методик на колонке TSKgel DNA-NRP варьировались следующие параметры: скорость потока ( $v = [0.75; 1.25]$  мл/мин) и количество объемов колонки, за которые осуществлялся градиент ( $CV = [5.5; 10]$ ). Помимо указанных параметров также варьировалась температура проведения анализа: было использовано три варианта, промаркированные как X1–X3.

Положение пиков конформаций пДНК на хроматограмме испытуемого образца идентифицировались относительно пиков на хроматограммах образцов ППХС (рис. 1). Так, было определено, что раньше всех элюируется ОС-, затем SC- и самой последней – L-формы. Об отсутствии неспецифичных пиков и высоком соотношении сигнал/шум свидетельствуют хроматограммы, полученные при анализе подвижной фазы и растворителя образца (буфер ЕВ). Результаты модификаций методик представлены в таблице 2.



**Рисунок 1. Хроматограммы испытуемого образца (сверху) и образца ППХС (снизу).  
Условия анализа:  $v = 1.250$  мл/мин,  $T = X3$ , линейный градиент (50→70 % буфера В за 10 CV)**

**Таблица 2 – Результаты модификаций методик на колонке TSKgel DNA-NRP. Зеленым цветом выделены значения, соответствующие требованиям ОФС, синим – соответствующие статьям Эпштейна и Емшановой**

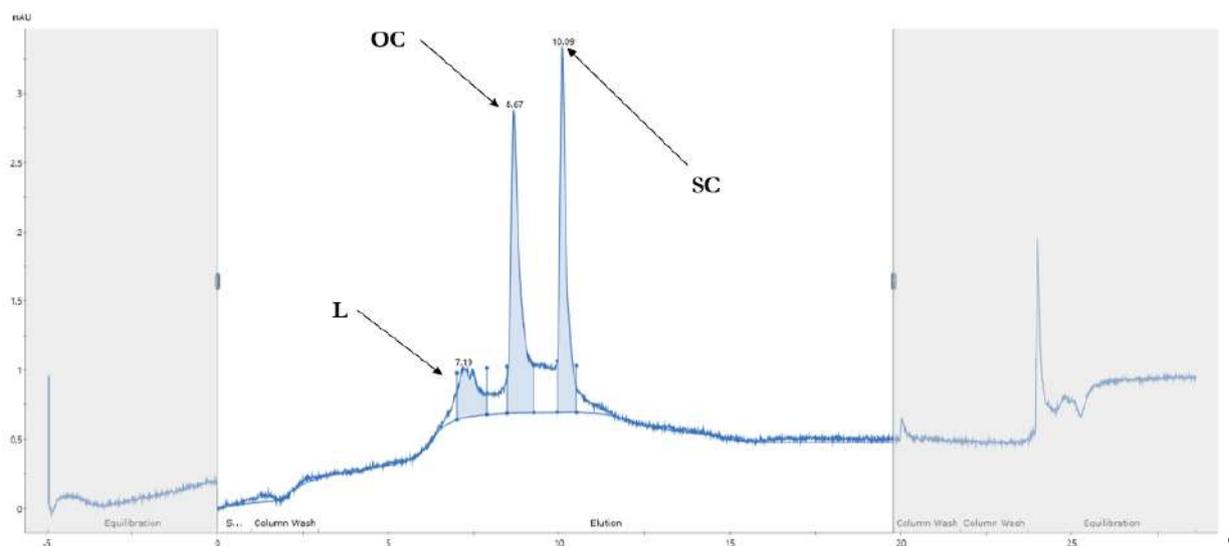
$v$ , мл/мин	$T$ , °C	CV	#	$R_s$ L SC	$R_s$ SC OC	$A_s$ L	$A_s$ SC	$A_s$ OC
1.250	X3	10	1	5.46	3.15	0.918	0.720	1.075
0.750	X3	5.5	2	1.87	4.71	2.756	0.619	1.006
1.250	X1	10	3	0.55	5.23	3.775	0.253	0.571

Стоит учесть, что полученные данные уже близки к требуемым по ОФС. Согласно статьям Эпштейна и Емшановой максимально допустимый диапазон  $A_s$ , в котором возможно определить границы пиков, для анализа лекарственных субстанций находится в пределах от 0.70 до 3.00 [6]. При выборе таких граничных значений вариант методики для образца № 1 соответствует требованиям, а вариант методики для образца № 2 не удовлетворяет требованиям только по значению  $A_s$  для пика суперскрученной.

При модификации методик на колонке MONO Q 5/50 GL варьировались следующие параметры: скорость потока ( $v = [0.50; 1.00]$  мл/мин) и длительность градиента (CV = [6; 10]). Также в ходе работы был увеличен градиент элюирования – от 0 до Y % буфера В.

Сравнение результатов двух модифицированных методик показало, что модификации условий проведения стартовой методики 1 (таблица 1, слева) не позволяют разделить конформации, в то время как модификации стартовой методики 2 (таблица 1, справа) дают разделение на всех трех испытуемых образцах.

Положение пиков конформаций на хроматограмме было определено с помощью анализа предварительно денатурированной пробы (96 °C в течение 20 минут), в которой должно наблюдаться большее содержание ОС-формы (рис. 2). Так, было установлено, что компоненты смеси элюируются в следующей последовательности: сначала L-, затем ОС- и после SC-формы. Результаты модификаций методик представлены в таблице 3.



**Рисунок 2. Хроматограмма частично денатурированного испытуемого образца пДНК № 2. Условия анализа:  $v = 0.500$  мл/мин,  $T = 25$  °C, линейный градиент (0→Y % буфера В за 10 CV)**

**Таблица 3 – Результаты модификаций методик на колонке MONO Q 5/50 GL. Зеленым цветом выделены значения, соответствующие требованиям ОФС, синим – соответствующие статьям Эпштейна и Емшановой**

$v$ , мл/мин	$T$ , °C	CV	#	$R_s$ L <sup>I</sup>  SC <sup>II</sup>	$R_s$ SC OC <sup>III</sup>	$A_s$ L	$A_s$ SC	$A_s$ OC
0.500	25	10	1	3.54	6.76	2.050	2.980	4.070
0.500	25	8	2	3.84	1.47	1.420	1.000	5.880
1.000	25	8	3	3.69	1.59	0.473	0.810	5.800

Если учесть изложенные в статьях Эпштейна и Емшановой требования, полученные на MONO Q 5/50 GL методики удовлетворяют требованиям по всем параметрам, кроме  $A_s$  для ОС- (для всех образцов) и SC-форм (для образца № 3). Вероятно, это связано с тем, что используемая хроматографическая колонка имеет высокую чувствительность и способна детектировать не только основные, но и минорные конформации плазмидной ДНК (рис. 3).

В ходе работы было обнаружено, что нагрузка образца в 2 мкг не позволяет достичь требуемого соотношения сигнал/шум, поэтому масса образца, подаваемая на колонку, была изменена.

Чтобы удостовериться, что в процессе анализа весь испытуемый образец элюируется с колонки, были поставлены анализы с бланковыми образцами (подвижная фаза и буфер ВВ). Как видно из рисунка 4 (сверху), рекомендуемая производителем промывка колонки 1 М NaOH за 2 CV не позволяет полностью очистить сорбент. Изменение объема NaOH обеспечило полное очищение колонки (рис. 4, снизу).

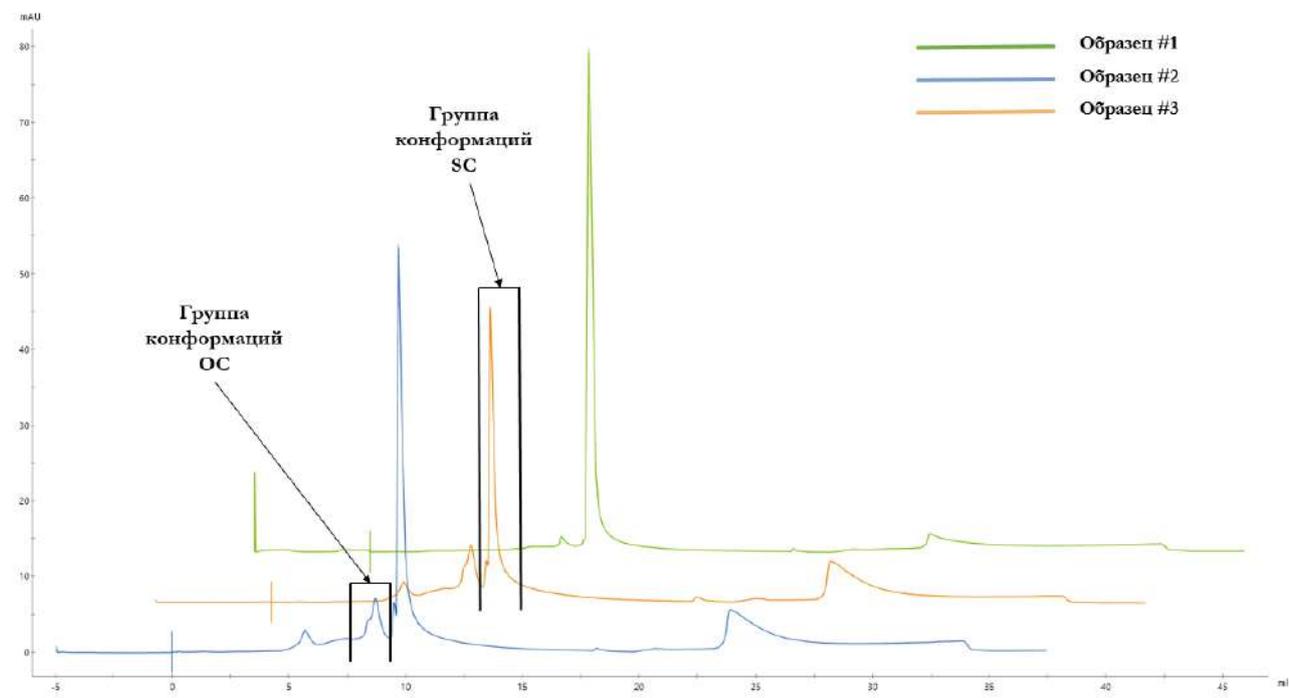


Рисунок 3. Хроматограммы испытуемых образцов всех трех пДНК.  
 Условия анализа:  $v = 0.500$  мл/мин,  $T = 25$  °С, линейный градиент (0→Y % буфера В за 8 CV)

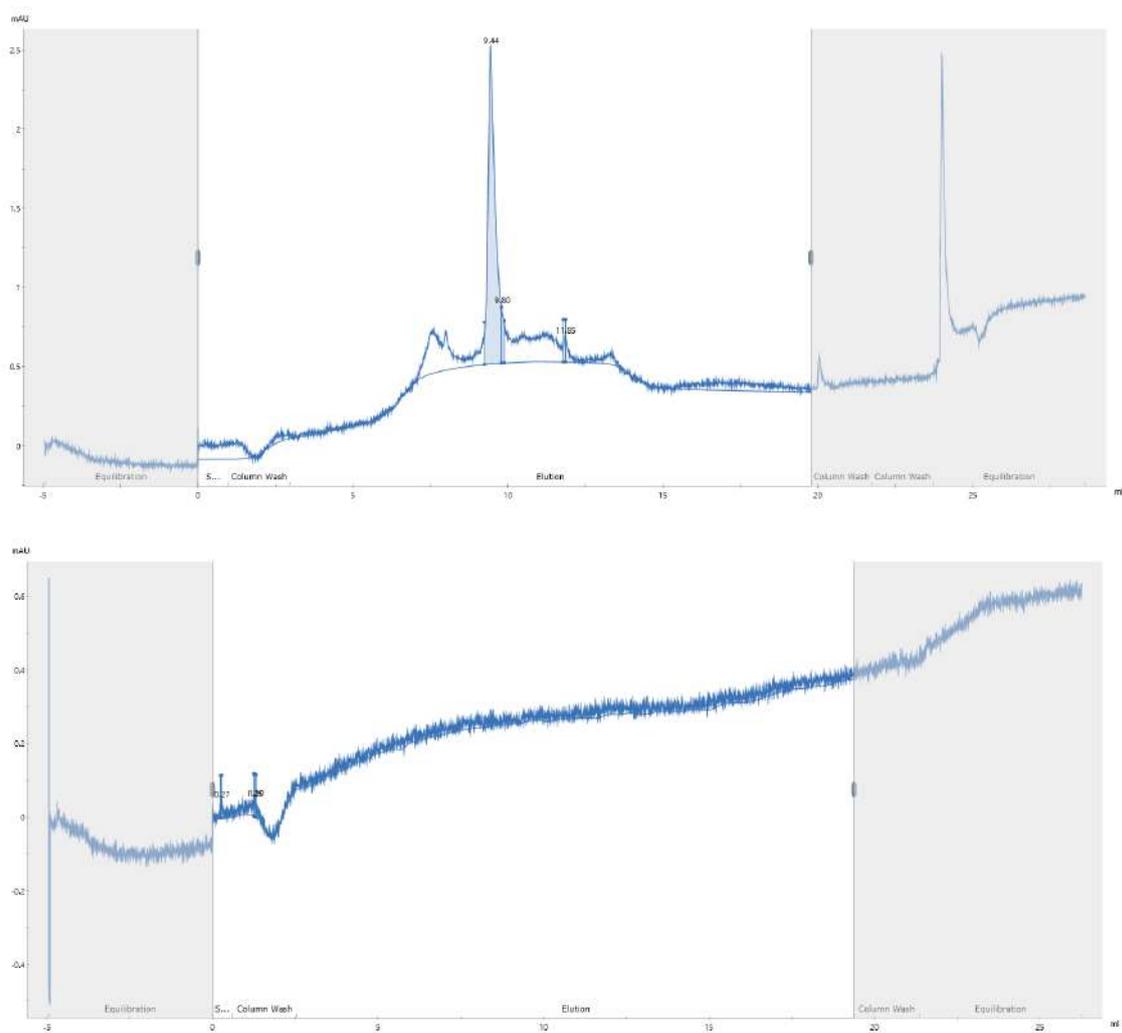


Рисунок 4. Хроматограммы бланкового образца (содержит только EB). Сверху представлена хроматограмма до изменения времени промывки 1 М NaOH, снизу – хроматограмма после

**Выводы.** В ходе работы были получены успешные результаты для образца № 1 (около 5500 пар нуклеотид) и удовлетворительные результаты для образца № 2 (около 7500 пар нуклеотид) на хроматографической колонке TSKgel DNA-NRP, а также удовлетворительные результаты для всех образцов на колонке MONO Q 5/50 GL. Насколько нам известно, ранее не удавалось разработать методику аналитической АО ВЭЖХ для конформационного анализа пДНК размером свыше 5500 пар нуклеотид. Полученные условия анализа позволят проводить более эффективную транзистентную трансфекцию, что уменьшит расход плазмидных ДНК и увеличит выход ААВ.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств  
31.15.35 Поверхностные явления. Адсорбция. Хроматография. Ионный обмен

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ohmori T. Advances in gene therapy for hemophilia: basis, current status, and future perspectives // International Journal of Hematology. 2020. Vol. 111(1). P. 31–41. doi: 10.1007/s12185-018-2513-4
2. Bennemo M. [et al.] A chromatographic method for determination of supercoiled plasmid DNA concentration in complex solution // Journal of chromatography B. 2009. Vol. 877(24). P. 2530–2536. doi: 10.1016/j.jchromb.2009.06.037.
3. Smith C. R. [et al.] Separation of topological forms of plasmid DNA by anion-exchange HPLC: Shifts in elution order of linear DNA // Journal of chromatography B. 2007. Vol. 854(1–2). P. 121–127. doi: 10.1016/j.jchromb.2007.04.005.
4. Noirclecr-Savoie M. [et al.] Large scale purification of linear plasmid DNA for efficient high throughput cloning // Biotechnology Journal. 2010. Vol. 9(5). P. 978–985. DOI: doi:10.1002/biot.201000132
5. Bo H. [et al.] Using a single hydrophobic-interaction chromatography to purify pharmaceutical-grade supercoiled plasmid DNA from other isoforms // Pharmaceutical Biology. 2013. Vol. 1(51). P. 42–48. doi:10.3109/13880209.2012.703678
6. Эпштейн Н. А., Емшанова С. В. О требованиях к пригодности хроматографической системы при контроле качества лекарственных субстанций и препаратов методом ВЭЖХ // Химико-фармацевтический журнал. 2008. Т. 42(11). С. 34–40

#### SUMMARY

#### DEVELOPMENT OF ANION-EXCHANGE HPLC METHOD FOR CONFORMATIONAL ANALYSIS OF PLASMID DNA IN PRODUCTION OF GENE THERAPY DRUGS

**Shiling E.A.**<sup>1</sup>, 2<sup>nd</sup> year graduate student (ORCID: 0009-0009-9877-4293)

Supervisors: **Ivanova E.A.**<sup>2</sup>, head of Plasmid DNA production group,

**Prokofiev A.V.**<sup>1</sup>, candidate of B.S., associate professor of SEC MCB

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>JSC BIOCAD

38/1, Svyazi St., Intracity Municipality the Settlement of Strelna, St. Petersburg, 198515, Russian Federation

**E-mail:** shiling.evgenij@spcpcu.ru

Gene therapy drugs are one of the most promising areas of pharmacological development. The popular vector for gene therapy agent delivery is adeno-associated virus (AAV). Moreover, the efficiency of virus production depends on the isoform of the pDNAs used. Anion-exchange HPLC (AE HPLC) is considered one of the most accessible and accurate methods for conformational analysis of pDNA. However, to date, no technique has been developed that allows the analysis to be carried out of plasmids larger than 5500 base pairs, while pDNA up to 12000 base pairs is used to produce AAV. This article demonstrates the potential of AE HPLC, in particular chromatography columns TSKgel DNA-NRP and MONO Q 5/50 GL, for separating pDNA conformations of 5500–11500 base pairs.

**Key words:** HPLC, AE HPLC, plasmid DNA, conformational analysis, gene therapy drug, AAV, TSKgel DNA-NRP, MONO Q 5/50 GL.

#### REFERENCES

1. Ohmori T. Advances in gene therapy for hemophilia: basis, current status, and future perspectives // International Journal of Hematology. 2020. Vol. 111(1). P. 31–41. doi: 10.1007/s12185-018-2513-4
2. Bennemo M. [et al.] A chromatographic method for determination of supercoiled plasmid DNA concentration in complex solution // Journal of chromatography B. 2009. Vol. 877(24). P. 2530–2536. doi: 10.1016/j.jchromb.2009.06.037.
3. Smith C. R. [et al.] Separation of topological forms of plasmid DNA by anion-exchange HPLC: Shifts in elution order of linear DNA // Journal of chromatography B. 2007. Vol. 854(1–2). P. 121–127. doi: 10.1016/j.jchromb.2007.04.005.
4. Noirclecr-Savoie M. [et al.] Large scale purification of linear plasmid DNA for efficient high throughput cloning // Biotechnology Journal. 2010. Vol. 9(5). P. 978–985. DOI: doi:10.1002/biot.201000132
5. Bo H. [et al.] Using a single hydrophobic-interaction chromatography to purify pharmaceutical-grade supercoiled plasmid DNA from other isoforms // Pharmaceutical Biology. 2013. Vol. 1(51). P. 42–48. doi:10.3109/13880209.2012.703678
6. Epshtein N. A., Emshanova S. V. Requirements to HPLC system suitable for quality control of parent substance and dosage forms // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2008. Vol. 42(11). P. 34–40 (In Russ.).

## РАЗРАБОТКА КЛЕТОЧНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ АНАЛИЗА ПРОНИКАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Шмакова Я.В.<sup>1</sup>, студ. 5 курса

Руководители: Арсениев Н.А.<sup>1</sup>, к.б.н., доцент, Ногаева У.В.<sup>1</sup>, к.ф.н., с.н.с., Нащекина Ю.А.<sup>2</sup>, к.б.н., с.н.с.

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии Российской академии наук»  
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-кт, д. 4, Российская Федерация

E-mail: yana.shmakova@spcru.ru

Разработана модельная тест-система с коллагеновым гелем. Отработанная методика четко воспроизводится. Начато изучение проникающей способности лекарственных форм на тест-системе с клеточными культурами.

**Ключевые слова:** тест-система, клетки, коллаген, проникающая способность, гель, мелоксикам.

В настоящее время идет активное развитие клеточных технологий, которые позволяют *in vitro* создавать модели, имитирующие различные системы органов и тканей с сохранением тканеспецифических функций. Помимо широкого применения в медицине, такие модели могут применяться при фармацевтической разработке. В клеточной тест-системе обычно используются клетки, выращенные в искусственных условиях, таких как чашки Петри или микропланшеты. Эти клетки могут быть производными от разных тканей или органов, и их выбор зависит от конкретной цели исследования. Стоит учитывать, что эффект лекарственного препарата на клетки может различаться в зависимости от выбранного для тестирования типа клеток. Поэтому в современной биотехнологии возрастает интерес к разработке клеточных тест-систем нового уровня, которые используют более физиологически и клинически значимые клеточные фенотипы. Это позволяет максимально отразить физиологические процессы, происходящие *in vivo* [1].

**Цель:** разработать тест-систему для анализа проникающей способности лекарственных препаратов.

**Задачи:**

1. Получить коллагеновый гель.
2. Разработать модель тест-системы.
3. Оценить проникающую способность противовоспалительного геля с мелоксикамом при помощи тест-системы.

**Материалы и методы:** коллаген, жидкая питательная среда 199 с L-глутамином, фосфатный буфер (pH = 7,4), 4M раствор щелочи, гель с мелоксикамом. Методы спектрофотометрии, метод кислотной экстракции.

**Оборудование:** спектрофотометр, термостат, дозаторные пипетки, система Corning™ Transwell™.

В своей работе мы взяли за основу систему Corning™ Transwell™, камеры которой с нижней стороны имеют пористую полупроницаемую мембрану. Камеру заполняли тонким слоем коллагенового геля в целях имитации человеческого кожного покрова. Данная система использовалась для оценки проникающей способности геля с мелоксикамом через коллагеновые волокна и полупроницаемую мембрану. При выполнении исследования мы использовали отработанную методику (рис. 1) получения коллагенового геля методом кислотной экстракции из крысиных хвостов.



Рисунок 1. Схема экстракции коллагена [2]

Полученный коллаген имеет концентрацию 9,8 мг/мл, что устанавливается спектрофотометрически с использованием модифицированного метода Лоури [3].

При разработке тест-системы использовался коллагеновый гель концентрацией 1 мг/мл. Состав коллагенового геля приведен в таблице 1. Нужно отметить, то количество раствора 4М NaOH необходимо для нейтрализации кислой среды, и в конечном объеме геля не учитывается.

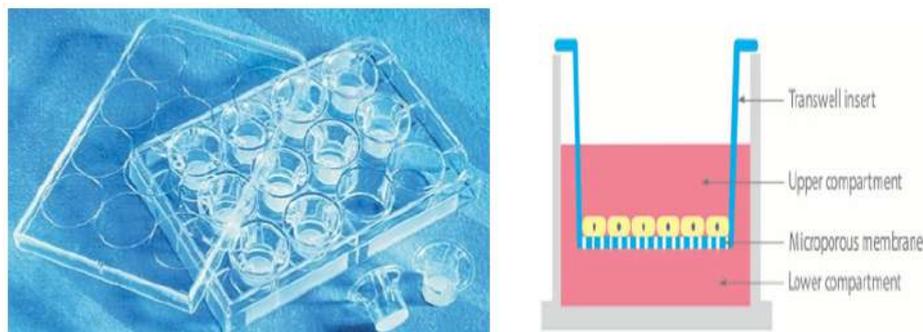


Рисунок 2. Corning™ Transwell™ Multiple Well Plate with Permeable Polycarbonate Membrane Inserts

Таблица 1 – Состав 1 мл коллагенового геля концентрацией 1 мг/мл

Вещество	Количество
Коллаген 9,8 мг/мл	0,1г
Жидкая питательная среда 199 с L-глутамином	100 мл
Фосфатный буфер pH = 7,4	890 мл
Р-р NaOH 4М	4 мкл

Полученный коллагеновый гель в количестве 0,03 г. наносили в камеры системы Corning™ Transwell™ (рис. 2) на полупроницаемую мембрану и выдерживали в термостате при температуре 37 °С 30 минут. По истечении этого времени в лунку под каждой камерой заносили 1 мл фосфатного буфера в качестве принимающей среды.

В качестве объекта исследования мы использовали противовоспалительный гель следующего состава: Мелоксикам 0,5; Пропиленгликоль 10,0; Альгинат натрия 2,0; Твин 80 2,0; Кремифор 2,0; Калия сорбат 0,2; Вода очищенная до 100,0.

Действующим веществом в данной лекарственной форме является мелоксикам, он относится к фармакологической группе нестероидных противовоспалительных средств, селективно ингибирует фермент циклооксигеназу-2, влияет на синтез простагландинов в очаге воспаления. Приведенная мягкая лекарственная форма используется для наружного применения в целях купирования болевого синдрома при таких воспалительных процессах как артриты, остеоартрозы и радикулиты. Так как для достижения терапевтической мишени действующему веществу нужно пройти через все слои кожи, целесообразно изучить его проникающую способность на тестовых моделях.

Для исследования проникающей способности лекарственной формы, мы наносили ее в количестве 0,19 г на слой коллагенового геля в каждую камеру системы Corning™ Transwell™, после чего выдерживали в термостате. Контрольными точками были: 10, 20, 30 и 40 минут. По истечении заданного времени фосфатный буфер из лунок отбирали и на спектрофотометре устанавливали оптическую плотность при длине волны 360 нм. Предварительно на том же приборе был снят спектр объекта исследования (рис. 3) в ультрафиолетовой области в диапазоне длин волн от 240 до 410 нм.

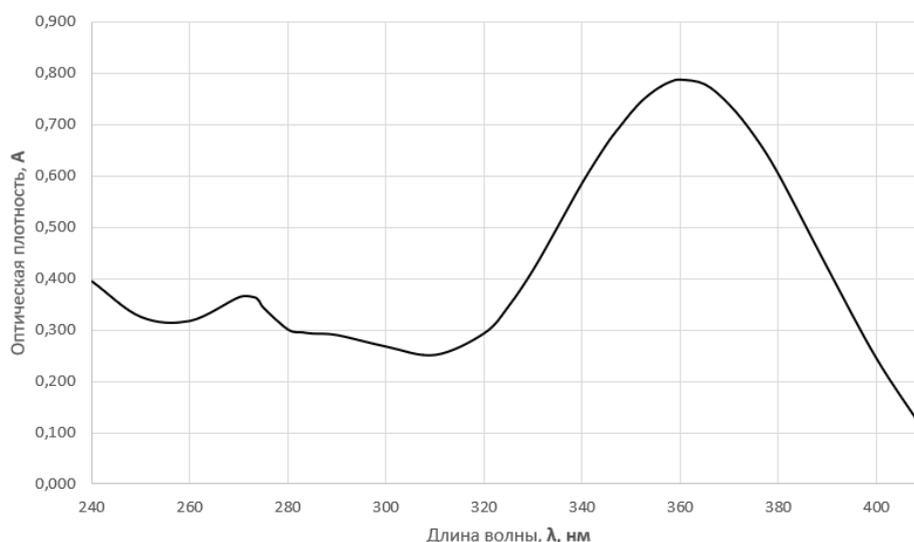


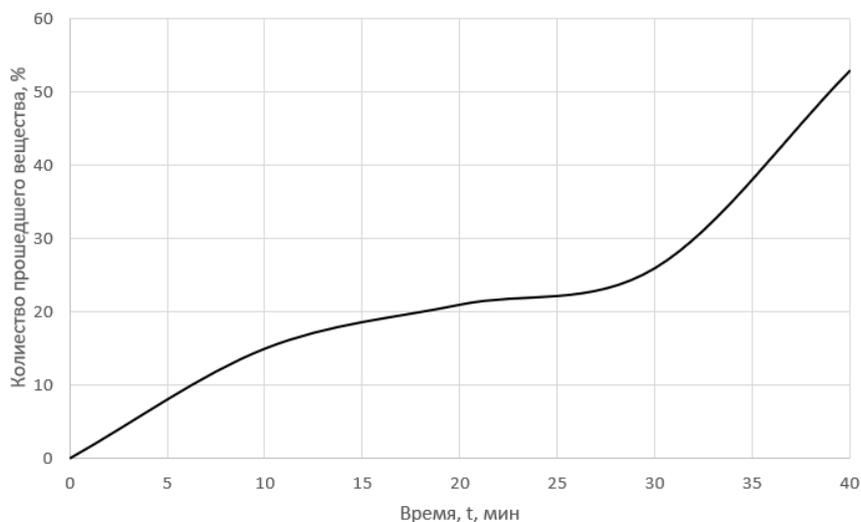
Рисунок 3. УФ-спектр противовоспалительного геля с мелоксикамом

Количество мелоксикама, прошедшего через мембрану и коллагеновый слой оценивали путем сравнения со стандартным образцом. В качестве стандартного образца брали точную навеску 0,23 г противовоспалительного геля с мелоксикамом (0,00115 г мелоксикама), после чего нагревали на водяной бане в 100 мл фосфатного буфера pH = 7,4 и после фильтрации снимали оптическую плотность раствора при длине волны 360 нм, она была равна 0,296. Количество прошедшего мелоксикама рассчитывали в граммах и в процентном соотношении (табл. 2).

**Таблица 2 – Количество мелоксикама, прошедшего через тест-систему**

	10 минут	20 минут	30 минут	40 минут
Оптическая плотность, А	0,224	0,375	0,467	0,780
Количество, г	0,000174	0,0002428	0,0003024	0,0006061
%	15	21	26	53

На основании полученных данных можно построить кривую, в которой наглядно будет отражена зависимость количества прошедшего действующего вещества в процентах от времени в минутах (рис. 4).



**Рисунок 4. Кривая зависимости количества прошедшего вещества от времени**

**Результаты и обсуждение.** Оценка проникающей способности или всасывания является важным этапом при фармацевтической разработке лекарственных форм. В настоящее время существует большое многообразие различных методик, включающих биологические модели *in vivo*, биотехнологические методы *in vitro* и применение компьютерных технологий. В современных условиях наиболее релевантной заменой методам *in vivo* служат клеточные культуры. Благодаря унификации клеточных линий можно получать воспроизводимые результаты за более короткий промежуток времени, а также с наименьшими затратами. При помощи клеточных культур можно воспроизвести модели различных систем органов. 3D-культуры представляют собой многослойные клеточные системы, они воспроизводят архитектуру ткани человеческого организма, так как клетки культивируются в условиях, близких к физиологическим, а также взаимодействуют между собой [4].

В настоящее время для решения биотехнологических задач в различных областях, включая медицину, фармацевтическую и косметическую промышленность широко используется коллаген. Применение коллагена представляет собой перспективную область в разработке новых лекарственных препаратов, благодаря его низкой антигенности, отсутствию токсических и канцерогенных эффектов, способности стимулировать репарацию тканей, влиять на резорбцию и полупроницаемость мембран, а также образовывать комплексы с биологически активными веществами и обладать гемостатическими свойствами [5]. В тест-системе, имитирующей человеческий кожный покров, коллаген повышает адгезивность клеток к пластику и позволяет нам приблизиться к физиологическим условиям.

Согласно результатам, представленным в таблице 2, можно предположить, что в мелоксикам имеет достаточный размер молекулы для того, чтобы пройти через слои коллагеновых волокон и полупроницаемой мембраны в течение исследуемых временных промежутков. В дальнейшем целесообразно создание клеточного монослоя на поверхности коллагенового геля для имитации физиологической структуры кожи.

**Заключение.** Таким образом, мы разработали тест-систему с коллагеновым гелем и можем уверенно назвать методику четко воспроизводимой. Продолжение исследовательской работы – это изучение проникающей способности лекарственных форм на тест-системе с клеточными культурами, а также сравнение данного метода исследования с другими существующими методами.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

61.01.11 Современное состояние и перспективы развития

## ЛИТЕРАТУРА

1. Осина Н. К., Пугачев Е. И., Коляденко И. А., Пряжкина В. В., Шакуров Э. Г., Орлов Е. В., Волова Л. Т. Тест-система *in vitro* для скрининга лекарственных препаратов с IL-17A ингибирующей активностью // Гены и клетки. 2021. N 16(1). С. 43-48.
2. Matinong A. M. E.; Chisti Y.; Pickering K. L.; Haverkamp R. G. Collagen extraction from animal skin. // Biology. 2022. Vol. 11(6). Art. 905. doi:10.3390/biology11060905
3. Кравченко Е. М., Одарюк И. Д. Сравнение методик определения белка в растительном сырье // Химические проблемы современности 2021: сборник материалов V Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Донецк, 18–20 мая 2021 года. Донецк: Донецкий национальный университет, 2021. P. 116-119.
4. Халимова А. А., Парамонов Г. В. Анализ перспектив реализации в России производства тест-систем на основе 3d-культур клеток кожи человека // Молодая фармация – потенциал будущего итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием. Сборник материалов конференции. Санкт-Петербург, 2023. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ. С. 579-585.
5. Остроушко А. П., Андреев А. А., Лаптиева А. Ю., Глухов А. А. Коллаген и его применение при лечении ран // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2021. N 14(1). С. 85-90. doi: 10.18499/2070-478X-2021-14-1-85-90.

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF A CELL TEST SYSTEM FOR ANALYZING THE PENETRATING ABILITY OF MEDICINES

**Shmakova Y.V.**<sup>1</sup>, 5<sup>th</sup> year student

Supervisors: **Arseniev N.A.**<sup>1</sup>, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,

**Nogaeva U.V.**<sup>1</sup>, Candidate of Pharmaceutical Sciences, s.r.,

**Nashchekina Y.A.**<sup>2</sup>, Candidate of Biological Sciences, s.r.

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>Federal Budgetary Institution of Science «Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences»

194064, St. Petersburg, Tikhoretsky Prospekt, 4, Russian Federation

**E-mail:** yana.shmakova@spcpcu.ru

Currently, there is an active development of cellular technologies that make it possible to create *in vitro* models that imitate various organ and tissue systems while preserving tissue-specific functions. In addition to widespread use in medicine, such models can be used in pharmaceutical development. A cell test system typically uses cells grown in artificial conditions, such as Petri dishes or microplates. These cells can be derived from different tissues or organs, and their choice depends on the specific purpose of the study. It is worth considering that the effect of a drug on cells may vary depending on the type of cell chosen for testing. Therefore, in modern biotechnology there is increasing interest in the development of new level cellular test systems that use more physiologically and clinically significant cellular phenotypes. This allows you to maximally reflect the physiological processes occurring *in vivo* [1].

**Key words:** *testing system, collagen, penetrating ability, gel, meloxicam.*

## REFERENCE

1. Osina N. K., Pugachev E. I., Kolyadenko I. A., Pryazhkina V. V., Shakurov E. G., Orlov E. V., Volova L. T. *In vitro* test system for screening drugs with IL-17A inhibitory activity // Genes and Cells. 2021. N 16(1). P. 43-48. (In Russ.).
2. Matinong A. M. E., Chisti Y., Pickering K. L., Haverkamp R. G. Collagen extraction from animal skin // Biology. 2022. Vol. 11(6). Art. 905. doi:10.3390/biology11060905
3. Kravchenko E. M., Odaryuk I. D. Comparison of methods for determining protein in plant materials // Chemical problems of present day 2021: collection of materials of the V International scientific conference of students, postgraduate students and young scientists. Donetsk, May 18-20, 2021. Donetsk: Donetsk National University, 2021. P. 116-119. (In Russ.).
4. Khalimova A. A., Paramonov G. V. Analysis of the prospects for the implementation in Russia of the production of test systems based on 3D cultures of human skin cells // Young Pharmacy – Potential of the Future: conference Proceedings of the XIII All Russian Scientific Conference of School Pupils, Students and Postgraduates with International Participation. Saint-Petersburg, March, 01 – March, 11. 2023. Saint-Petersburg: SPCPU, 2023. P. 579-585. (In Russ.).
5. Ostroushko A. P., Andreev A. A., Laptieva A. Yu., Glukhov A. A. Collagen and its use in the treatment of wounds // Bulletin of experimental and clinical surgery. 2021. N 14(1). P. 85-90. doi: 10.18499/2070-478X-2021-14-1-85-90. (In Russ.).

## ПОДХОДЫ В ОРГАНИЗАЦИИ ЭКСПРЕССИОННЫХ КАССЕТ С ИНТЕРФЕРИРУЮЩИМИ РНК, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Шумилова А.А.<sup>1</sup>, маг. 1 года обучения

Руководитель: Гершович П.М.<sup>1,2</sup>, канд. биол. наук. доц.,

директор департамента разработки генотерапевтических препаратов

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

<sup>2</sup>АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. а, Российская Федерация

E-mail: arina.shumilova@spscpu.ru

Описаны основные свойства и строение одного из типов интерферирующей РНК (shRNA), проведено сравнение подходов к организации кассет экспрессии для доставки нескольких shRNA и выполнен обзор методов, используемых для оценки эффективности влияния shRNA на целевые гены.

**Ключевые слова:** РНК-интерференция, shRNA, генная терапия, multi-shRNA, ПЦР, проточная цитометрия, трансфекция.

Феномен РНК интерференции (RNAi) был обнаружен учеными Эндрю Файером и Крейгом Мелло, которые показали, что информационная РНК (иРНК) может деградировать под влиянием других коротких РНК, присутствующих в клетке, за счет комплиментарного связывания. [1] Основной функцией RNAi является сайленсинг генов, который обеспечивает широкий спектр функций в биологических организмах и имеет фундаментальное значение для регуляции экспрессии генов.

Существует несколько областей терапии, для которых возможно применение РНК интерференции: лечение рака [2,3], подавление инфекционных заболеваний [4]. Наибольший интерес представляет использование RNAi в генной терапии.

РНК-интерференция осуществляется с помощью small RNA (sRNA), которые можно разделить на природные (small interfering RNA (siRNA), microRNA) и синтетические (short hairpin RNA). Short hairpin RNA (shRNA) наиболее широко используются в генной инженерии и, в частности, в генной терапии. Одним из инструментов повышения эффективности сайленсинга или нокадауна одновременно нескольких генов является комбинаторная РНК-интерференция (co-RNAi).

**Актуальность работы:** RNAi является одним из инструментов для исследования функций генов, а также обладает потенциалом к использованию в разработке лекарственных препаратов для терапии генных заболеваний. Для того чтобы быть уверенным в действии такого препарата, необходимо оценить каким образом организация экспрессионной кассеты влияет на эффективность действия переносимой молекулы.

**Цель работы:** изучить влияние строения экспрессионной кассеты с интерферирующей РНК на активность целевых генов.

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

- 1) Описать и провести сравнение подходов к организации экспрессионных кассет доставки нескольких shRNA;
- 2) Изучить методы, необходимые для оценки влияния организации экспрессионной кассеты на интерференцию генов с помощью shRNA.

### Малые РНК, образующие шпильки (shRNA)

ShRNA представляют собой последовательность РНК в виде шпильки, включающую в себя таргет-специфичный участок, спейсер и последовательность, обратную комплиментарную таргетной (рис. 1).

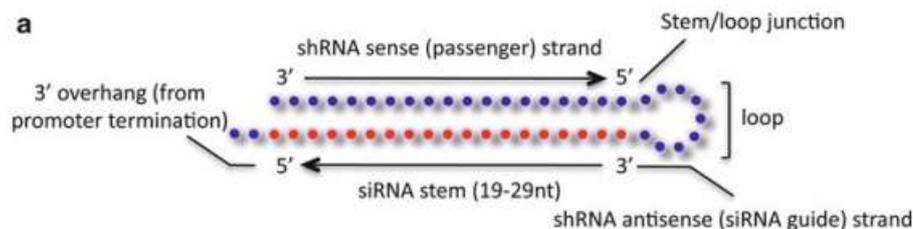


Рисунок 1. Строение shRNA [5]

shRNA обычно доставляется с использованием ДНК-плазмиды и может экспрессироваться месяцы или годы в биологических системах. После транскрипции молекула подвергается процессингу белком Drosha, превращаясь в pre-shRNA, которая затем экспортируется из ядра белком Exportin 5. Затем, pre-shRNA подвергается процессингу белком Dicer и связывается с РНК-индуцированным сайленсинг комплексом (RISC) (рис. 2) [6].

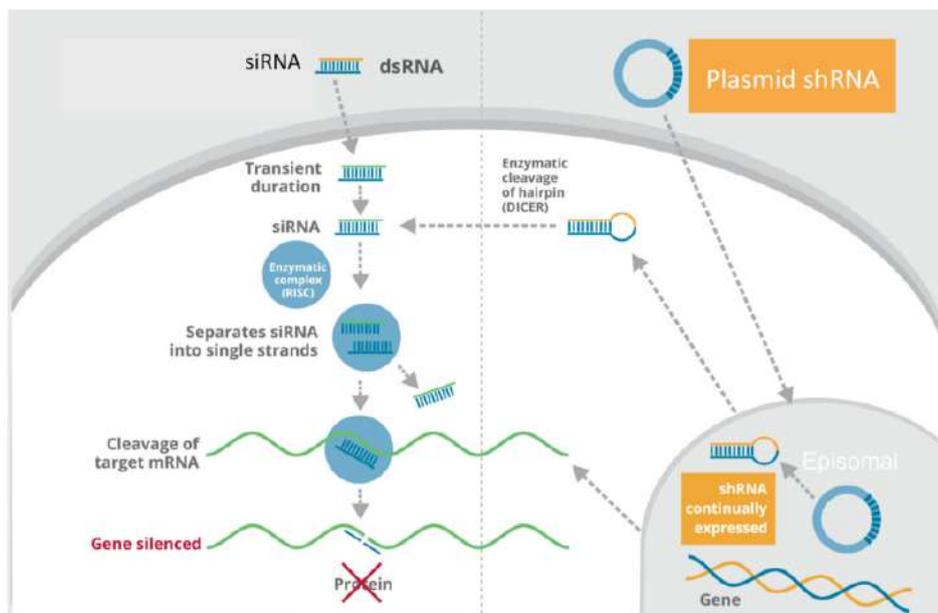


Рисунок 2. Механизм siRNA и shRNA. Оба пути сходятся в комплексе RISC [6]

На интерферирующую активность shRNA влияют такие факторы, как длина целевой последовательности, последовательность петли, термодинамические свойства шпильки, вторичная структура и окружающие последовательности.

Потенциально структуру shRNA можно оптимизировать таким образом, чтобы увеличить эффективность и длительность механизма сайленсинга генов. Таргетные shRNA могут быть сконструированы так, чтобы эффективно встраиваться в RISC. Одновременная экспрессия двух типов shRNA в клетках может привести к более высокой эффективности и длительности, в отличие от siRNA, и к более быстрому сайленсингу генов [7].

#### Особенности строения экспрессионных кассет доставки нескольких shRNA

Для повышения эффективности нокадаун нескольких генов одновременно возможна доставка в клетку сразу нескольких shRNA (комбинаторная РНК-интерференция, co-RNAi). Существует три основных подхода для использования co-RNAi в клетках животных:

1) Использование нескольких кассет под индивидуальным промотором. Экспрессия нескольких shRNA с одной конструкции, кодирующей несколько отдельных кассет – относительно простой вариант конструирования вектора, поскольку возможно совмещение ранее разработанных и проверенных кассет в виде тандемных повторов. Существуют разработки таких конструкций для экспрессии двух [8], трех [9], четырех [10] и шести shRNA [11]. Результаты показывают, что такой подход обеспечивает аддитивный эффект при нокадауне одного или нескольких генов.

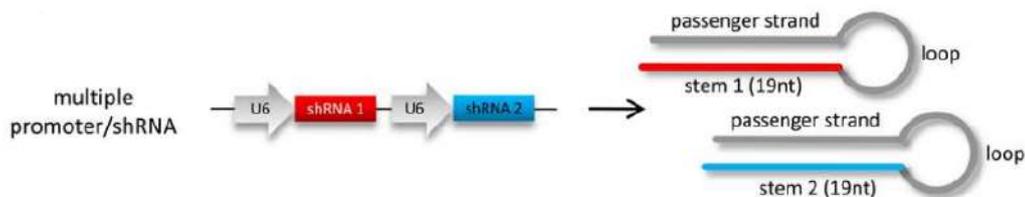


Рисунок 3. Конструкция с несколькими кассетами под промоторами U6 для одновременной экспрессии двух отдельных shRNA [12]

2) Полицистронный транскрипт. В природе некоторые microRNA существуют в виде кластеров из нескольких одинаковых или разных копий. Предполагается, что такой полицистронный транскрипт используется для увеличения эффективности репрессии таргетных генов или для достижения связанной репрессии нескольких генов. Аналогично природным, были сконструированы и искусственные транскрипты [13].

3) Удлиненная (extended) shRNA. Long hairpin RNA (lhRNA) или extended shRNA (e-shRNA) представляет собой несколько shRNA, расположенных друг за другом под одним общим промотором. Исследования показывают, что такой способ эффективен [14]. В исследовании [15] были сконструированы e-shRNA, кодирующие три (e3-shRNA) и четыре shRNA (e4-shRNA). Экспрессия более длинных e-shRNA приводила к снижению активности РНК-интерференции.

Схематичное представление lhRNA показано на рисунке 4.

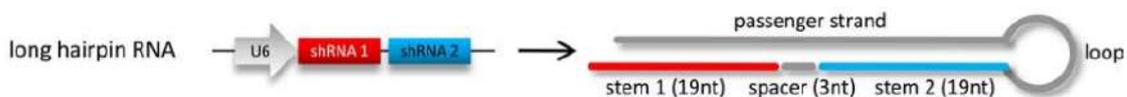


Рисунок 4. Конструкция длинной шпильчатой РНК (lhRNA), которая использует один промотор U6 для экспрессии e-shRNA, кодирующей две отдельные siRNA [12]

В работе [12] исследуется способность трех методов со-RNAi (стратегия использования нескольких кассет, lhRNA и полицистронный miRNA транскрипт) доставки уже проверенных siRNA к одному и тому же таргетному гену. Было показано, что использование нескольких U6/shRNA кассет оказывало наиболее надежный и предсказуемый нокдаун одиночных и нескольких таргетных генов. Эффект не снижался, даже когда было использовано до 5 кассет shRNA.

В другой работе [16] были исследованы три стратегии коэкспрессии shRNA: использование нескольких векторов экспрессии, конструкция с несколькими кассетами экспрессии и полицистронный транскрипт. Выявлено, что все описанные варианты являются эффективными. Однако использование нескольких векторов ограничено в генной терапии, поскольку требует уникальных векторов для каждой shRNA и подтверждения, что в каждую клетку попадут все вектора. Полицистронный транскрипт был эффективен в одном случае, когда при смене конфигурации похожий эффект не наблюдался. В то время как некоторые домены были активны, другие – нет, и ни одна конфигурация не сохраняла сопоставимую активность с соответствующими shRNA для всех доменов. Конструкция из двух шпилек, объединенных в конфигурацию «head-to-tail» эффективно экспрессировалась, однако устойчивое получение активных молекул требует более детального дизайна, чем простое соединение уже существующих шпилек. Стратегия использования нескольких кассет экспрессии оказалась успешна с использованием вплоть до 4 shRNA и была легка в сборке.

Также для всех стратегий выявлено, что индивидуальная экспрессионная активность каждой шпильки shRNA уменьшалась с увеличением числа шпилек, использованных для коэкспрессии.

**Используемые методы.** Методика лабораторной оценки эффективности влияния shRNA на целевые гены (чаще всего гены, кодирующие флуоресцентные белки) включает в себя несколько этапов.

Во-первых, необходимо получить интересующую нас кассету экспрессии. После выбора дизайна олигонуклеотидов они синтезируются. Далее необходима рестрикция с целью получения фрагментов с липкими концами. Для сборки фрагментов в экспрессионный вектор проводят лигирование. Далее с целью увеличения количества копий используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Для наработки полученного вектора проводят трансформацию бактериальных клеток и отбирают клоны, содержащие нужные плазмиды. После отбора клонов необходимо провести секвенирование ДНК для подтверждения нуклеотидной последовательности кассет.

Во-вторых, необходимо ввести полученный вектор в клетки млекопитающих путем трансфекции. Трансфекция – это введение нуклеиновой кислоты в клетку невирусным способом. Часто для этого применяют электрические импульсы, создающие в мембране клетки поры, через которые способен проникать генетический материал. Такой подход называют электропорацией.

В-третьих, необходимо провести оценку экспрессии генов, на которые нацелены выбранные shRNA. Для этого используют метод проточной цитометрии, который позволяет оценить наличие или отсутствие флуоресцирующего белка по рассеянию света лазерного луча, прошедшего через клетку.

**Заключение.** В данной работе были изучены особенности строения shRNA и механизм действия, проведен сравнительный анализ трех подходов к дизайну экспрессионных кассет shRNA и выделены основные методы, используемые при оценке эффективности интерферирующих РНК.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.15.00 Молекулярная биология

62.37.00 Прикладная генетическая инженерия

## ЛИТЕРАТУРА

1. Downward J. RNA interference // *BMJ (Clinical research ed.)*. 2004. Vol. 328(7450). P. 1245-1248. doi 10.1136/bmj.328.7450.1245
2. Calin G. A., Dumitru C. D., Shimizu M. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia // *Proceedings of the national academy of sciences*. 2002. Vol. 99(24). P. 15524-15529. doi 10.1073/pnas.242606799
3. Wilda M., Fuchs U., Wössmann W., Borkhardt A. Killing of leukemic cells with a BCR/ABL fusion gene by RNA interference (RNAi) // *Oncogene*. 2002. Vol. 21(37). P. 5716-5724. doi 10.1038/sj.onc.1205653
4. Caplen N. J. RNAi as a gene therapy approach // *Expert opinion on biological therapy*. 2003. Vol. 3(4) P. 575-586. doi 10.1517/14712598.3.4.575
5. Lambeth L. S., Smith C. A. Short hairpin RNA-mediated gene silencing // *siRNA Design: Methods and Protocols*. 2013. P. 205-232. doi 10.1007/978-1-62703-119-6\_12
6. Aguiar S., Van der Gaag B., Coetese F. A. B. RNAi mechanisms in Huntington's disease therapy: siRNA versus shRNA // *Translational neurodegeneration*. 2017. Vol. 6. Art. 30. doi 10.1186/s40035-017-0101-9
7. Rao D. D., Vorhies J. S., Senzer N., Nemunaitis J. siRNA vs. shRNA: similarities and differences // *Advanced drug delivery reviews*. 2009. Vol. 61(9). P. 746-759 doi 10.1016/j.addr.2009.04.004
8. Anderson J., Akkina R. HIV-1 resistance conferred by siRNA cosuppression of CXCR4 and CCR5 coreceptors by a bispecific lentiviral vector // *AIDS research and therapy*. 2005. Vol. 2. Art. 1. doi 10.1186/1742-6405-2-1
9. Simultaneous targeting of HCV replication and viral binding with a single lentiviral vector containing multiple RNA interference expression cassettes / S. D. Henry, P. van der Wegen, H. J. Metselaar [et al] // *Molecular Therapy*. 2006. Vol.14 (4). P. 485-493. doi 10.1016/j.yimthe.2006.04.012

10. Ter Brake O. [et al] Lentiviral vector design for multiple shRNA expression and durable HIV-1 inhibition // *Molecular Therapy*. 2008. Vol. 16(3). P. 557-564. doi 10.1038/sj.mt.6300382
11. Multitarget therapy of malignant cancers by the head-to-tail tandem array multiple shRNAs expression system / T. L. Cheng, C. F. Teng, W. H. Tsai [et al.] // *Cancer Gene Therapy*. 2009. Vol. 16(6). P. 516-531. doi 10.1038/cgt.2008.102
12. A direct comparison of strategies for combinatorial RNA interference / L. S. Lamneth, N. J. Van Hateren, S. A. Wilson [et al.] // *BMC molecular biology*. 2010. Vol. 11. Art. 77. doi: 10.1186/1471-2199-11-77
13. Multi-miRNA hairpin method that improves gene knockdown efficiency and provides linked multi-gene knockdown / D. Sun, M. Melegari S. Sridhar [et al.] // *Biotechniques*. 2006. Vol. 41(1). P. 59-63. doi 10.2144/000112203
14. Liu Y. P., Haasnoot J., Berkhout B. Design of extended short hairpin RNAs for HIV-1 inhibition // *Nucleic acids research*. 2007. Vol. 35 (17). P. 5683-5693. doi 10.1093/nar/gkm596
15. Combinatorial RNAi against HIV-1 using extended short hairpin RNAs / Y. P. Liu, K. J. Von Eije, N. C. Schopman [et al.] // *Molecular Therapy*. 2009. Vol. 17(10). P. 1712-1723. doi 10.1038/mt.2009.176.
16. A comparison of multiple shRNA expression methods for combinatorial RNAi / G. J. McIntyre, A. J. Arndt, K. M. Gillespie [et al.] // *Genetic vaccines and therapy*. 2011. Vol. 9(1). Art.9. doi 10.1186/1479-0556-9-9

## SUMMARY

### APPROACHES TO THE ORGANIZATION OF EXPRESSION CASSETTES WITH INTERFERING RNAs USED IN GENE THERAPY

Shumilova A.A.<sup>1</sup>, 1<sup>st</sup> year master's student

Scientific advisor: Gershovich P.M.<sup>1,2</sup>, Candidate of Biological Sciences, Docent,

Head of Gene Therapy Development Department

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>JSC «BIOCAD»

198515, St. Petersburg, Strelna, st. Svyazi, 34, litera a, Russian Federation

**E-mail:** arina.shumilova@spcpcu.ru

The basic properties and structure of one type of interfering RNA (shRNA) are described, approaches to organizing expression cassettes for the delivery of several shRNAs are compared, and methods used to evaluate the effectiveness of the effect of shRNAs on target genes are reviewed.

**Key words:** RNA interference, shRNA, gene therapy, multi-shRNA, PCR, flow cytometry, transfection.

## REFERENCES

1. Downward J. RNA interference // *BMJ* (Clinical research ed.). 2004. Vol. 328(7450). P. 1245-1248. doi 10.1136/bmj.328.7450.1245
2. Calin G. A., Dumitru C. D., Shimizu M. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia // *Proceedings of the national academy of sciences*. 2002. Vol. 99(24). P. 15524-15529. doi 10.1073/pnas.242606799
3. Wilda M., Fuchs U., Wössmann W., Borkhardt A. Killing of leukemic cells with a BCR/ABL fusion gene by RNA interference (RNAi) // *Oncogene*. 2002. Vol. 21(37). P. 5716-5724. doi 39 10.1038/sj.onc.1205653
4. Caplen N. J. RNAi as a gene therapy approach // *Expert opinion on biological therapy*. 2003. Vol. 3(4) P. 575-586. doi 10.1517/14712598.3.4.575
5. Lambeth L. S., Smith C. A. Short hairpin RNA-mediated gene silencing // *siRNA Design: Methods and Protocols*. 2013. P. 205-232. doi 10.1007/978-1-62703-119-6\_12
6. Aguiar S., Van der Gaag B., Coetese F. A. B. RNAi mechanisms in Huntington's disease therapy: siRNA versus shRNA // *Translational neurodegeneration*. 2017. Vol. 6. Art. 30. doi 10.1186/s40035-017-0101-9
7. Rao D. D., Vorhies J. S., Senzer N., Nemunaitis J. siRNA vs. shRNA: similarities and differences // *Advanced drug delivery reviews*. 2009. Vol. 61(9). P. 746-759 doi 10.1016/j.addr.2009.04.004
8. Anderson J., Akkina R. HIV-1 resistance conferred by siRNA cosuppression of CXCR4 and CCR5 coreceptors by a bispecific lentiviral vector // *AIDS research and therapy*. 2005. Vol. 2. Art. 1. doi 10.1186/1742-6405-2-1
9. Simultaneous targeting of HCV replication and viral binding with a single lentiviral vector containing multiple RNA interference expression cassettes / S. D. Henry, P. van der Wegen, H. J. Metselaar [et al.] // *Molecular Therapy*. 2006. Vol.14 (4). P. 485-493. doi 10.1016/j.ymthe.2006.04.012
10. Ter Brake O. [et al] Lentiviral vector design for multiple shRNA expression and durable HIV-1 inhibition // *Molecular Therapy*. 2008. Vol. 16(3). P. 557-564. doi 10.1038/sj.mt.6300382
11. Multitarget therapy of malignant cancers by the head-to-tail tandem array multiple shRNAs expression system / T. L. Cheng, C. F. Teng, W. H. Tsai [et al.] // *Cancer Gene Therapy*. 2009. Vol. 16(6). P. 516-531. doi 10.1038/cgt.2008.102
12. A direct comparison of strategies for combinatorial RNA interference / L. S. Lamneth, N. J. Van Hateren, S. A. Wilson [et al.] // *BMC molecular biology*. 2010. Vol. 11. Art. 77. doi: 10.1186/1471-2199-11-77
13. Multi-miRNA hairpin method that improves gene knockdown efficiency and provides linked multi-gene knockdown / D. Sun, M. Melegari S. Sridhar [et al.] // *Biotechniques*. 2006. Vol. 41(1). P. 59-63. doi 10.2144/000112203

14. Liu Y. P., Haasnoot J., Berkhout B. Design of extended short hairpin RNAs for HIV-1 inhibition // *Nucleic acids research*. 2007. Vol. 35 (17). P. 5683-5693. doi 10.1093/nar/gkm596
15. Combinatorial RNAi against HIV-1 using extended short hairpin RNAs / Y. P. Liu, K. J. Von Eije, N. C. Schopman [et al.] // *Molecular Therapy*. 2009. Vol. 17(10). P. 1712-1723. doi 10.1038/mt.2009.176.
16. A comparison of multiple shRNA expression methods for combinatorial RNAi / G. J. McIntyre, A. J. Arndt, K. M. Gillespie [et al.] // *Genetic vaccines and therapy*. 2011. Vol. 9(1). Art.9. doi 10.1186/1479-0556-9-9

УДК 57.084.1

## МЕТОДЫ ПРЕДПОСЕВНОЙ ОБРАБОТКИ СЕМЯН: ЛАЗЕРНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ В БИОТЕХНОЛОГИИ

Щербинина К.Э., студ. 4 курса

Научный руководитель: **Бельтюкова Н.Н.**, канд. биол. наук, доц  
Пермский национальный исследовательский университет  
614068, Пермь, Пермский край, ул. Букирева, д. 15, Российская Федерация  
**E-mail:** ksen.sherbinina@gmail.com

Данная работа посвящена исследованию влияния предпосевной лазерной обработки семян пшеницы сорта «Каменка» и внедрение агробифотоники в области биотехнологий. В статье также имеется описание и результаты проведенных экспериментов, которые дали увеличение всхожести до 52 % и снижение зараженности на 20 %, обсуждаются потенциальные преимущества и перспективы использования лазерной предпосевной обработки в современной биотехнологии.

**Ключевые слова:** пшеница, лазер, предпосевная обработка, всхожесть, энергия прорастания.

Лазерные технологии нашли применение не только в области сельского хозяйства, но также в медицине и фармацевтике, направляя световые фотоны на различные микроорганизмы, такие как дрожжи, галобактерии и микроводоросли, которые широко используются в промышленной биотехнологии. Эти организмы являются главным источником различных соединений, применяемых в медицине и фармацевтике [1]. Использование лазера обеспечивает возможность направленного воздействия на внутриклеточные процессы и регулирования биосинтеза, которая обусловлена способностью монохроматического света селективно воздействовать на электроны фоточувствительных структур, фоторецепторов и внутриклеточных процессы у микроорганизмов через взаимодействие с хромофорными структурами и возбуждение частиц [2].

Предпосевная обработка является важным этапом в процессе выращивания сельскохозяйственных культур, поскольку от нее зависит их дальнейшее развитие и урожайность. В последние годы физические методики предпосевной обработки семян, в т.ч. лазерная технология, стали широко применяться в сельском хозяйстве, предлагая новые возможности для улучшения качества семян и повышения их посевных характеристик [3;4]. К тому же, внедрение физических методик в сельское хозяйство может значительно снизить использование пестицидов и других химических веществ, способных пагубно влиять на качественный и количественный состав почвенных микроорганизмов [5;6]. Актуальность данной темы подтверждает значительное увеличение исследований этой тематики не только на территории РФ, но и в других странах, так как одной из главных задач биотехнологии является сохранение экологической безопасности и повышение урожайности сельскохозяйственных растительных культур, что может обеспечить предпосевная лазерная обработка семян [7;8].

Применение лазерных технологий в предпосевной подготовке семян может влиять не только на количество и качество будущего урожая, но и на другие характеристики, включая их генотип, рост и развитие. Так, облучение семян способно:

- ускорять прорастание и повышать урожайность: стимулирование процесса герминации и ускорение прорастание семян. Это может быть особенно полезно при выращивании растений с длительным периодом прорастания;
- улучшать качество растений: влияние на содержание питательных веществ и других полезных компонентов;
- увеличивать устойчивость к стрессовым условиям: повышение устойчивости растений к неблагоприятным условиям, таким как засуха, заболевания, вызванные различными фитопатогенными организмами и др.

К тому же, использование лазерного излучения в некоторых частях спектра способно оказывать мутагенное действие, что может являться основой для селективной отработки при получении устойчивых сортов растений к неблагоприятным условиям. Также было доказано, что лазерные источники света в видимой области спектра способны увеличивать содержание хлорофилла в проростках сельскохозяйственных культур, который способен пагубно влиять на развитие различных патогенных организмов и повышать качество растения [9]. Тем более, хлорофилл часто используется в фармацевтической отрасли для получения определенных биологически активных веществ, антиоксидантов, противовоспалительных препаратов и др. [10].

Несмотря на всю перспективность использования описываемой технологии, в ней имеются определенные недочеты и недостатки. Одной из основных проблем облученных семян – наличие мутаций в их геноме, которые могут привести к изменению фенотипа растений и ухудшению их качества. Кроме того, облученные семена могут давать пониженное прорастание и устойчивость к болезням, по сравнению с необлученными, что также может негативно сказаться на урожайности и его качестве. Также стоит помнить, что использование лазеров достаточно специфично, и поэтому поиск наиболее эффективной методики облучения может занять немалое количество времени [11].

**Целью** работы является выявление наиболее эффективной методики облучения семян пшеницы сорта «Каменка».

**Задачи** исследования:

1. Оценить влияние различных длин волн на посевные характеристики семян.
2. Сравнить эффективность действия нескольких источников лазера на одно семя с одиночным.
3. Определить оптимальные параметры лазерного облучения обеспечивающие лучшие результаты для исследуемого сорта.

**Материалы и методы.** Работа проводилась в лаборатории агробιοфотоники Пермского НИИСХ. Для выполнения всех ранее упомянутых задач объектом исследования были выбраны семена яровой пшеницы (*Triticum aestivum* L.) сорта «Каменка», которые подвергались облучению лазерных полупроводниковых светодиодов в ультрафиолетовой (УФ), инфракрасной (ИК) и видимой части спектра (таблица 1). Облучение семян производилось в экспериментальной оптической установке, разработанной сотрудниками лаборатории агробιοфотоники ПФИЦ УрО РАН, с расстоянием (l) между излучателем и облучаемого объекта 0,15 м., диаметр (d) облучаемой зоны – 0,13 м [12].

**Таблица 1 – Характеристики используемых лазерных источников**

Название	Длина волны, нм	Выходная оптическая мощность, Вт
УФ	360	3
Синий (С)	450	1,6
Красный (К)	637	1,2
ИК	850	1

Длины волн и время облучения подбирались на основе литературного обзора. Семена подвергались каждому виду облучения в трех повторностях по 100 семян, при этом также менялось и время воздействия лазера (0,5 мин, 1 мин, 2 мин). Макет лазерной установки составлен таким образом, что облучение проводилось последовательно, а не одновременно разными длинами волн. Промежуток между включением лазерных источников не превышал 60 секунд.

Выбор используемых длин волн можно объяснить следующим образом:

УФ-А: проникает для оболочек семян зерновых культур, что придает эффективность этому излучению. Влияет на скорость метаболизма, который, в свою очередь, регулирует скорость роста и образования белков [13;14].

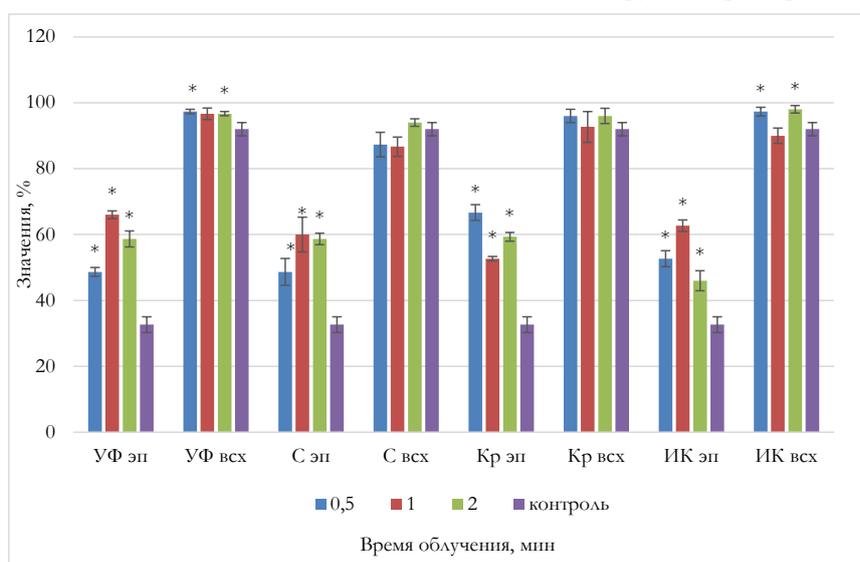
Синий спектр: обеспечивает повышение скорости деления клеток, обладает бактерицидным действием, увеличивает дружность всходов и их количество.

Красный спектр: необходим для укрепления корневой системы растений, воздействует на фитохром, играет ключевую роль в стимуляции развития растений. В совокупности с синим спектром дают наиболее хороший результат, так как комбинируется регуляция роста растений на первых этапах, что важно для получения качественного урожая [14].

ИК: воздействует на фитохром, способен повышать интенсивность роста и тем самым влиять на показатели энергии прорастания семян. Может создавать тепловой эффект, который способствует повышению устойчивости к стрессовым факторам (засухи, холоду и др.) [2].

Комбинированное использование различных цветовых спектров также может быть эффективным для достижения оптимальных результатов в сельском хозяйстве [13].

Для проверки влияния лазерных источников освещения на семенной материал были выбраны следующие характеристики: энергия прорастания (ЭП), всхожесть и зараженность фитопатогенами. Определение этих характеристик проводилось согласно методикам, описанным в ГОСТ №12038 – 84 и №12044-93 соответственно в рулонах фильтровальной бумаги.



**Рисунок 1. Значения энергии прорастания и всхожести пшеницы сорта «Каменка» в зависимости от облучения (\* – статистически достоверный результат)**

Так, при определении энергии прорастания, все варианты облучения на семена пшеницы оказали положительное влияние: в среднем, значения были увеличены на 24 %, относительно контрольной группы. При этом, все результаты оказались статистически достоверными по критерию Краскела-Уоллиса, чего нельзя сказать о всхожести этих же семян. Достоверными результатами по второму изучаемому признаку оказались варианты облучения в УФ и ИК областях спектра, которые превышали значения всхожести необлученных семян на 7-8 %.

Исходя из полученных данных было принято решение провести последовательное облучение семян, которое включало в себя использование лазеров с длиной волны 637 нм в течение 0,5 мин и 850 нм в течение 2 мин. Данный выбор объясняется наличием положительных результатов ЭП и всхожести одновременно. Результаты данного облучения отображены на рисунке 2, где показано, что достоверным результатом является увеличение ЭП на 52 %, при этом на всхожесть данная методика обработки практически не повлияла.

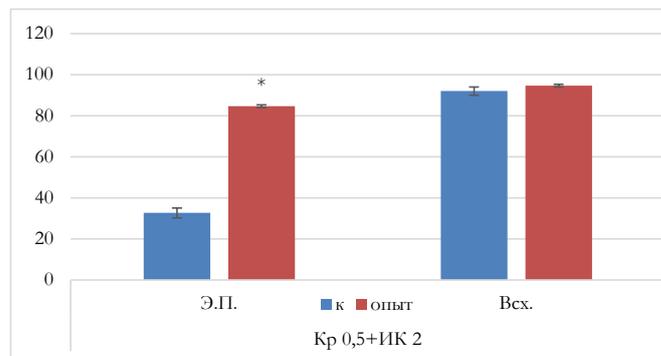


Рисунок 2. Значения энергии прорастания и всхожести у пшеницы сорта «Каменка» при комплексном облучении

К тому же, семена, облученные комбинационным способом, были заложены для их проверки на зараженность наиболее распространенными патогенами на территории Пермского края (альтернариоз, фузариоз, гельминтоспориоз). Результат показал снижение уровня зараженности на 20 %, что в перспективе может дать наиболее качественный и увеличенный в количестве урожай (таблица 2).

Таблица 2 – Зараженность зерен яровой пшеницы сорта «Каменка»

Выборка зерен	Зараженность, %				Всего
	Фузариоз	Альтернариоз	Гельминтоспориоз	Другое	
Необлученные	5	32	2	18	50
Облученные	1	18	1	10	30

В дальнейших исследованиях планируется проводить эксперименты в естественных условиях при высаживании облученных семян в грунт для проверки влияния лазерного облучения на объем и качество урожая зерновых и других промышленно важных культур.

**Результаты** исследования показали, что лазерное облучение является достаточно перспективной методикой, но высокоспецифичной, что подтверждает получение как положительных, так и нейтральных или отрицательных результатов. Наиболее эффективными лазерными источниками оказались полупроводниковые диоды, излучающие свет в красном и инфракрасном областях спектра, также хорошее влияние оказал источник УФ части спектра. При этом, в лабораторных условиях нашего эксперимента количество всходов удалось повысить примерно на 8 % при использовании каждого источника по отдельности и на 2 % при использовании комбинированного, а энергию прорастания на 24 % и 52 % соответственно, уменьшив при этом уровень зараженности семян также на 20 %.

**Заключение.** В данной работе были проведены исследования методики предпосевной подготовки семян яровой пшеницы лазерным излучением в различных областях спектра, и ее влияния на показатели всхожести и зараженности семян. Лазерные источники света способны повысить описываемые показатели при правильном подборе времени и мощности диодов. Таким образом, при дальнейшем изучении лазерного облучения в семеноводстве можно добиться желаемого успеха и использовать усовершенствованные методики в области биотехнологий, которые помогут повысить эффективность процесса выращивания растений и получения качественного сырья для производства лекарственных препаратов.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке ФСИ (договор №18174ГУ/2022).

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.00.00 Биология  
34.31.00 Физиология растений  
62.00.00 Биотехнология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Митишев А. В., Курдюков Е. Е., Родина О. П., Моисеева И. Я., Семенова Е. Ф., Фадеева Т. М. Микроводоросли как новый источник биологически активных соединений, обладающих антибактериальной активностью // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021. Т. 24. N 7. С. 24-29.
2. Экспериментальные исследования по применению ультрафиолетового излучения при предпосевной обработке семян сои для проращивания на витаминный корм / В. Ю. Страхов, С. В. Вендин, Ю. В. Саенко // Инновации в АПК: проблемы и перспективы. 2021. N 2(30). С. 108-115
3. Кульчин Ю. Н. Агробиофотоника. Влияние света на развитие растений // Фотон-Экспресс . 2019. N 6(158). С. 64.
4. Мартиросян Ю. Ц., Мартиросян Л. Ю., Кособрюхов А. А. Динамика фотосинтетических процессов в условиях переменного спектрального облучения растений // Сельскохозяйственная биология. 2019. Т. 54. N 1. С. 130-139.
5. Кондратьева Н. П., Красноулицкая М. Г., Большин Р. Г., Корепанов Д. А. УФ светодиодная облучательная установка для обработки семян перед посевом // Агротехника и энергообеспечение. 2016. N 4(13). С. 22-31.
6. Суханова М. В. Обоснование применения ударопоглощающих рабочих органов для снижения травмирования и интенсификации предпосевной обработки семян // Вестник аграрной науки Дона. 2020. N3 (51). С. 4-10.
7. Klimek-Kopyra A., Neuschwandtner R. W., Ślizowska A. [et al] Pre-sowing laser light stimulation increases yield and protein and crude fat contents in soybean. // Agriculture. 2022. N 12(10). Art.1510.
8. Бурдышева О. В., Шолгин Е. С., Костина К. А., Баяндин Д. В., Ременникова М. В. Влияние излучения иттербиевого лазера на прорастание и влагопоглощение семенного материала сельскохозяйственных культур // Успехи современного естествознания. 2022. N 10. С. 20-26
9. Дудин Г. П. Мутагенное и стимулирующее действие гаммалучей, лазерного излучения ( $\lambda = 6326\text{Å}$ ) и диметилсульфата на яровой ячмень: автореферат дис. канд. биол. наук. Харьков. 1981. 21 с.
10. Аминина М. Н. Действие биогея из морских водорослей на облигатную микрофлору кишечника // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2009. Т. 39. N 4-5. С. 20-23.
11. Навроцкая Л. В., Загинайлов В. И., Навроцкая С. Р. Воздействие лазерного излучения на семена сельскохозяйственных культур // Международный технико-экономический журнал.. 2018. N1. С. 74-79.
12. Бурдышева О. В., Шолгин Е. С., Илюшин С. А., Ременникова М. В., Щербинина К. Э., Лисина Т. Н. Разработка макета оптической установки комплексного действия обработки семян сельскохозяйственных культур // Фотон-экспресс. 2023. N 6(190). С.31-32.
13. Будаговский А. В. Лазерные агротехнологии. Социальные и экологические аспекты внедрения лазерных агротехнологий // Лазер-информ. 2003. N 12. С. 1-3.
14. Веселовский А. Б., Митрофанов А. С., Бондарев Н. Н., Рожманова Т. В. Исследование влияния оптического излучения на динамику развития *Pisum sativum* L // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2005. N18. С. 20-25.

## SUMMARY

### METHODS OF PRE-SOWING SEED TREATMENT: LASER TECHNOLOGY IN BIOTECHNOLOGY

Shcherbinina K.E., 4<sup>th</sup> year student

Scientific advisers: **Beltyukova N.N.**, Candidate of Biological Sciences, associate professor

Perm National Research University

614068, Perm, st. Bukireva, 15, Russian Federation

**E-mail:** ksen.sherbinina@gmail.com

**Abstract:** this work is devoted to the study of the influence of pre-sowing laser treatment of wheat seeds of the Kamenka variety and the introduction of agrobiophotonics in the field of biotechnology. The article also contains a description and results of experiments carried out, which resulted in an increase in germination by up to 52% and a reduction in infection by 20%, and discusses the potential advantages and prospects for the use of laser pre-sowing treatment in modern biotechnology.

**Key words:** *wheat, laser, pre-sowing treatment, germination, germination energy.*

## REFERENCES

1. Mitishev A. V., Kurdyukov E. E., Rodina O. P., Moiseeva I. Ya., Semenova E. F., Fadeeva T. M. Microalgae as a new source of biological active compounds with antibacterial activity // Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021. Vol. 24. N 7. P. 24-29. (In Russ.).
2. Experimental studies on the use of ultraviolet radiation during pre-treatment of soybean seeds for germination for vitamin feed / V. Yu. Strakhov, S. V. Vendin, Yu. V. Saenko // Innovations in the agro-industrial complex: problems and prospects . 2021. N 2(30). P. 108-115. (In Russ.).
3. Kulchin. Yu.N. Agrobiophotonics. Light on plant development // Photon Analysis-Express. 2019. N 6(158) P. 64. (In Russ.).
4. Martirosyan Yu. Ts., Martirosyan L. Yu., Kosobryukhov A. A. Dynamics of photosynthetic processes under conditions of variable spectral irradiation of plants // Agricultural biology. 2019. Vol. 54. N 1. P. 130-139. (In Russ.).
5. Kondratyeva N. P., Krasnoulitskaya M. G., Bolshin R. G., Korepanov D. A. UV LED irradiation unit for treating seeds before sowing // Agricultural technology and energy supply. 2016. N 4(13). P. 22-31. (In Russ.).

6. Sukhanova M. V. Rationale for the use of shock-absorbing labor organs to reduce injury and intensify pre-sowing seed treatment // Bulletin of agrarian science of the Don. 2020. N 3 (51). P. 4-10. (In Russ.).
7. Klimek-Kopyra A., Neugschwandtner R. W., Ślizowska A. [et al] Pre-sowing laser light stimulation increases yield and protein and crude fat contents in soybean. // Agriculture. 2022. N 12(10). Art.1510.
8. Burdysheva O. V., Sholgin E. S., Kostina K. A., Bayandin D. V., Remennikova M. V. Supply of ytterbium laser for germination and moisture absorption of seed material of agricultural crops // Advances in modern natural science. 2022. N 10. P. 20-26. (In Russ.).
9. Dudin G. P. Mutagenic and stimulating effect of gamma rays, laser emitter ( $\lambda = 6326\text{Å}$ ) and dimethyl sulfate on spring barley: abstract of PhD thesis. biol. sci. Kharkov. 1981. 21 p. (In Russ.).
10. Aminina M. N. The effect of biogel from sea water on the obligate intestinal microflora // Health. Medical ecology. The science. 2009. Vol. 39. N 4-5. P. 20-23. (In Russ.).
11. Navrotskaya L. V., Zaginailov V. I., Navrotskaya S. R. Impact of laser radiation on agricultural seeds // International journal of technology and economics. 2018. N 1. P. 74-79. (In Russ.).
12. Burdysheva O. V., Sholgin E. S., Ilyushin S. A., Remennikova M. V., Shcherbinina K. E., Lisina T. N. Development of a model of an optical installation for complex action for processing agricultural seeds // Foton-express. 2023. N 6 (190). P. 31-32. (In Russ.).
13. Budagovsky A. V. Laser agricultural technologies. Social and environmental aspects of the development of laser agricultural technologies // Laser-inform. 2003. N 12. P. 1-3. (In Russ.).
14. Veselovsky A. B., Mitrofanov A. S., Bondarev N. N., Rozhmanova T. V. Study of electronic optical signals on the dynamics of development of *Pisum sativum* L // Scientific and technical bulletin of information technologies, mechanics and optics. 2005. N 18. P. 20-25. (In Russ.).

УДК 612.1/.8

## СПОСОБ ОЦЕНКИ АССОЦИИРОВАННЫХ СВЯЗЕЙ КАЛЬЦИУРИИ В ИНДИВИДУАЛЬНЫХ НАБЛЮДЕНИЯХ

Янкина И.В., студ. 2 курса, Барыкина А.А., студ. 3 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:** yankina.irina@spcru.ru

Приведенные в работе результаты расчетов и сопоставления панели соотношений электролитов плазмы индивидуальных наблюдений в рамках стратегии «Data Mining» свидетельствуют о возможности дифференцированной диагностики формирования различных механизмов, способствующих усилению кальциурии в персональных лабораторных данных. Используемый метод визуализации многомерных связей позволял избирательно выявлять в индивидуальных наблюдениях отличающиеся связи кальциурии с динамикой других определявшихся лабораторных показателей, в частности, с показателями костного обмена. Авторы приходят к заключению, что использование метода визуализации многомерных связей в значительной степени повышает информативность лабораторных показателей и открывает возможности дифференциальной диагностики особенностей кальциевого обмена, что может способствовать выбору «цели» фармакологической коррекции и оценке эффективности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** кальциурия, лабораторные показатели, метод визуализации многомерных связей.

Гиперкальциурия сопровождается большим числом различных патологий в качестве метаболического синдрома. Отсюда выявление механизмов формирования гиперкальциурии в каждом индивидуальном случае представляется крайне важным для определения тактики лечения и дальнейшего наблюдения [1]. Однако использование комплекса традиционно определяемых показателей кальциевого обмена ограничено отсутствием оценки их функциональной значимости в комплексе с другими переменными в индивидуальных случаях, что существенно усложняет интерпретацию получаемых данных [2].

Вышеуказанное послужило основанием для проведения исследования возможности использования метода визуализации многомерных связей механизмов, способствующих росту экскреции кальция (Ca) с мочой в дифференциальной диагностике отличающихся механизмов ее формирования на основе рутинных показателей водно-электролитного обмена в индивидуальных случаях [3, 4].

**Цель исследования.** Повышение информативности лабораторных показателей в дифференциальной диагностике кальциурии при нарушениях костного обмена в индивидуальных наблюдениях с использованием метода визуализации многомерных связей на основе рутинных показателей водно-электролитного обмена.

**Материалы и методы исследований.** Материал настоящего исследования основан на результатах архивных данных обследования 82-х пациентов (№№ 1–82) с различной патологией опорно-двигательной системы, лечившихся в НИИ имени Г. И. Турнера (Санкт-Петербург) и имевших в истории болезни необходимый для анализа набор лабораторных показателей, отвечающих требованиям создания предлагаемой экспертно-аналитической системы.

Сбор информации осуществлялся на основе случайной выборки из архива данных 2016-2018 гг. Средний возраст пациентов составил  $9,90 \pm 0,55$  года. В основной массив включались пациенты, имевшие в истории болезни результаты исследования гемограммы (на аппарате XN1000 Sysmex), электролитного состава плазмы: Na (натрия), K (калия), CaO (кальция общего), Ca<sub>i</sub> (кальция ионизированного), F (фосфатов), Cl (хлоридов), K<sub>r</sub> (креатинина), Ur (мочевины), Ca<sub>мочи</sub> (кальция мочи), которые определялись с использованием анализатора AVL9180 и AU 480 Beckman Coulter. В качестве известных факторов, участвующих в обмене Ca, в настоящей работе использовались значения витамина D (VitD), паратиреоидного гормона (ПТГ), TP1NP (маркер синтеза коллагена), B-crossLaps (маркер лизиса коллагена), которые определялись на анализаторе cobas e411 (Roche Diagnostics) с использованием реактивов производителей.

**Обработка полученных данных.** В основе метода, использовавшегося в настоящем исследовании для индивидуальной обработки и анализа полученных лабораторных данных, лежит методика расчетов соотношений определенного кластера лабораторных показателей, характеризующего один из видов обмена или функциональную группу [4]. В настоящей работе для расчетов и построения панели соотношений электролитов (ПСЭ) использовали ряд, способный характеризовать водно-электролитный обмен, который включал в себя значения: гематокрит (HCT), концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС), Na, K, Ca общ, Cl, F, K<sub>r</sub>, 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 для каждого пациента в общем массиве после расчета соотношений второго уровня [4] ряд «опорных» точек (число рассчитанных соотношений) в панели, используемой в настоящем исследовании, достигал  $n=630$ . Структура панели электролитов рассчитывалась в каждом индивидуальном наблюдении всего массива и служила основой для последующих расчетов коэффициентов корреляции (ККр).

3. Последующая кластеризация (выборка) из общего массива архивных наблюдений, совпадающих с анализируемым случаем по структурным изменениям панели с 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 проведенных расчетов, указанных выше, появлялась возможность определять и сопоставлять характерные особенности трансформации панели соотношений на фоне положительной динамики каждого определявшегося анализа 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 общую картину деформации (конечной, интегральной) структуры соотношения [2,3].

Далее оценивали степень совпадения особенностей формирования интегральной (общей, конечной) ПСЭ (ИнПСЭ) в каждом наблюдении со структурой влияния на ПСЭ каждого определявшегося показателя, что позволяло оценить степень значимости (силы) его (показателя) влияния на формирование конечной структуры ИнПСЭ. Так же оценивали совпадение (ККр) особенностей структурной деформации панели соотношений на фоне роста определявшихся абсолютных показателей между собой в кластерной группе, в том числе не входящих в перечень, по которым строилась панель соотношений [3, 4]. Предполагалось, что их избирательное совпадение (особенностей деформации структуры панели соотношений при росте влияния конкретного анализа) свидетельствует об их едином участии в формировании фиксируемых изменений, то есть едином механизме возникающих расстройств (ассоциированные комплексы) [3, 4].

Согласно М.Б. Славину (1989) при таком числе наблюдений («опорных точек») для подтверждения знака ККр с уровнем значимости  $p < 0,01$  значение  $r$  (ККр) должно превышать [0,14]. Однако, учитывая достаточно вероятную, как прямую, так и опосредованную функциональную связь в целостном организме между различными показателями, при анализе полученных данных эмпирически было принято считать значимыми  $\text{ККр} > [0,5]$  (коэффициент детерминации более 25 %) и высокими  $\text{ККр} > [0,7]$  (коэффициент детерминации более 50 %).

Согласно логике математических расчетов сопоставление «персональных» особенностей формирования ПСЭ под влиянием отдельных показателей между собой в персонализированных данных, демонстрировало степень их участия в «поддержании» активности анализируемого фактора. Так высокие значения ККр совпадения влияния на ИнПСЭ для отдельных показателей с положительным знаком свидетельствовали о преобладании в межсистемных связях механизмов, способствующих значимому влиянию и росту его (анализируемого фактора) функциональной активности на формирование межсистемных связей. Высокие отрицательные значения ККр в ИнПСЭ могли демонстрировать преобладание механизмов, способствующих подавлению функциональной активности данного фактора. Все расчеты осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

**Полученные результаты.** Из всего массива ( $n=82$ ) в соответствии с целью настоящего исследования были выделены наблюдения, в которых значение Ca<sub>мочи</sub> выходило за «рамки» M+G ( $>3,97$  ммоль/л;  $n=9$ ), т.е. значимо превышали средний диапазон общего массива. Распределение значений ККр совпадения структурных особенностей формирования ПСЭ в бланке определявшихся показателей этих пациентов представлено в таблице.

**Таблица – Распределение значений ККр, ассоциированных с ростом Саi в моче в «бланке» определявшихся показателей**

№№ /показатели	№ 62	№ 74	№ 54	№ 67	№ 82	№ 81	№ 63	№ 52	№ 66
Са <sub>мочи</sub> (mmol/L)	4,5	4,51	4,37	5,69	7,12	4,99	4,5	6,08	6,43
	Са <sub>мочи</sub> (ККр по ПСЭ)								
Интегр	0,36	0,4	<b>0,85</b>	<b>0,93</b>	<b>0,98</b>	<b>0,73</b>	0,35	-0,05	<b>-0,86</b>
Саi плазмы	<b>0,64</b>	0,41	<b>-0,54</b>	0,34	<b>0,98</b>	<b>-0,54</b>	<b>-0,78</b>	0,29	<b>-0,89</b>
СаО плазмы	0,45	<b>0,72</b>	-0,43	-0,41	<b>0,93</b>	-0,3	<b>-0,73</b>	<b>0,58</b>	<b>-0,91</b>
B-crossLaps (маркер остеолизиса)	<b>0,85</b>	<b>0,74</b>	<b>0,57</b>	0,47	<b>0,82</b>	0,09	0,05	<b>0,66</b>	<b>0,99</b>
TR1NP (маркер остеосинтеза)	-0,04	<b>-0,57</b>	0,25	-0,07	<b>-0,95</b>	0,08	-0,19	0,34	<b>-0,91</b>
VitD	-0,13	0,13	-0,48	0,13	<b>0,89</b>	0,1	0,02	-0,04	<b>-0,98</b>
ПТГ	-0,24	<b>-0,59</b>	-0,37	<b>-0,65</b>	<b>-0,93</b>	0,32	-0,13	0,09	<b>0,92</b>
pH мочи	0,1	0,01	-0,28	<b>-0,85</b>	<b>-0,92</b>	<b>-0,77</b>	-0,35	-0,1	<b>-0,97</b>
Са <sub>мочи</sub>	1	1	1	1	1	1	1	1	1

\* – порядковый номер пациента в общем массиве данных. Полужирным выделены значения ККр > [0,50], коэффициент детерминации > 25 % при n=630 (число соотношений в ПСЭ 2-го уровня).

Приведенные в таблице результаты расчетов свидетельствуют о формировании различных механизмов, способствующих усилению кальциурии в индивидуальных наблюдениях. Так, в наблюдениях №62, №74, № 63 и № 52 влияние динамики кальциурии не оказывало сравнительно значимого влияния на ИнПСЭ, в то время как в наблюдениях № 54, № 67, № 82, № 81 и № 66 проявляла себя с высокой силой. В первых случаях это могло свидетельствовать о преобладании в межсистемных связях влияния факторов, не имеющих выраженной связи с динамикой кальциурии, либо значимое участие в формировании ИнПСЭ комплекса механизмов, сопровождавших нарастание кальциурии и ограничивающих ее влияние на межсистемные связи.

При этом во второй группе наблюдений высокое значение ККр в ИнПСЭ свидетельствует о значимой «перестройке» межсистемных связей на фоне формирования увеличения экскреции кальция с мочой. Вместе с тем, несмотря на высокие значения показателя Са<sub>мочи</sub> влияние Са<sub>мочи</sub>-ассоциированного комплекса в ИнПСЭ могло проявляться как с положительным ККр, так и с отрицательным знаком. Так можно выделить высоко положительную корреляцию ИнПСЭ и ПСЭ Са<sub>мочи</sub> в наблюдениях № 54, № 67, № 82 и № 81, а отрицательную в наблюдении № 66 (табл). Если в первом случае (положительное значение ККр) можно было констатировать преобладание механизмов, поддерживающих кальциурию, то во вторых – преобладание межсистемных связей, свидетельствующих о высокой активности механизмов, направленных на «сдерживание» кальциурии.

Наряду с указанным выше используемый метод визуализации многомерных связей позволял избирательно выявлять отличающиеся связи кальциурии с показателями костного обмена. Среди наблюдений с высокими показателями Са<sub>мочи</sub> можно было выделить четырех пациентов, у которых наблюдается высокая связь с показателями костного обмена. Такими наблюдениями являлись № 62, № 74, № 82 и № 66.

Так, у наблюдения № 62 отмечается связь с B-crossLaps (ККр Са<sub>мочи</sub>/B-crossLaps: +0,85), с остальными же показателями высоко достоверной связи нет – ККр Са<sub>мочи</sub>/TR1NP: -0,04; ККр Са<sub>мочи</sub>/VitD: -0,13; ККр Са<sub>мочи</sub>/ПТГ: -0,24; ККр Са<sub>мочи</sub>/pH<sub>мочи</sub>: +0,1. В наблюдении № 74 отмечаются значимые связи с B-crossLaps (ККр Са<sub>мочи</sub>/B-crossLaps: +0,74), TR1NP (ККр Са<sub>мочи</sub>/TR1NP: -0,57), ПТГ (ККр Са<sub>мочи</sub>/ПТГ: -0,59), при отсутствии совпадения с VitD и pH<sub>мочи</sub> (ККр Са<sub>мочи</sub>/VitD: +0,13 и ККр Са<sub>мочи</sub>/pH<sub>мочи</sub>: +0,01).

В наблюдении № 82 зафиксированы ККр Са<sub>мочи</sub>/B-crossLaps: +0,82; ККр Са<sub>мочи</sub>/TR1NP: -0,95; ККр Са<sub>мочи</sub>/VitD: +0,89; ККр Са<sub>мочи</sub>/ПТГ: -0,93; ККр Са<sub>мочи</sub>/pH<sub>мочи</sub>: -0,92. В наблюдении № 66: Кр Са<sub>мочи</sub>/B-crossLaps: +0,99; ККр Са<sub>мочи</sub>/TR1NP: -0,91; ККр Са<sub>мочи</sub>/VitD: -0,98; ККр Са<sub>мочи</sub>/ПТГ: +0,92; ККр Са<sub>мочи</sub>/pH<sub>мочи</sub>: -0,97.

Таким образом, благодаря методу визуализации многомерных связей можно избирательно выявлять и дифференцировать связи показателя Са<sub>мочи</sub> с другими лабораторными показателями, в частности, с показателями костного обмена. Так, высоко положительные корреляции с B-crossLaps демонстрировали наблюдения № 62, № 74, № 82 и № 66. В случаях № 66 и № 82 также зафиксирована высокая корреляция с TR1NP и ПТГ.

**Обсуждение.** Стремление к поддержанию уровня Саi плазмы в пределах физиологических значений – одна из «приоритетных задач» участников кальциевого обмена, поскольку даже незначительные отклонения этого показателя оказывают выраженное влияние на функционирование органов и тканей всего организма. Одним из эндогенных механизмов, способных регулировать уровень плазменного кальция является способность почек реабсорбировать ион из первичной мочи. Реабсорбция Са в почках осуществляется на всем протяжении канальцев нефрона, причем механизмы этой реабсорбции и регуляции отличаются в его различных отделах. Таким образом, как повышение интенсивности реабсорбции кальция из первичной мочи, так и ее торможение могут быть обусловлены различными факторами, что должно способствовать «нормализации» величины показателя в плазме.

Однако выраженная гиперкальциурия в течение продолжительного периода может способствовать формированию почечных камней, остеопорозу и других патологических изменений. При этом структура механизмов, регулирующих уровень кальция мочи, может отличаться друг от друга в индивидуальных наблюдениях. Вместе с тем, современный подход к анализу полученных лабораторных показателей в персональных наблюдениях ограничивается их оценкой в рамках ниже нормы/нормальные значения/выше нормы.

Изложенное выше демонстрирует возможности использования метода визуализации многомерных связей кальциурии в рамках стратегии «Data Mining» для определения структуры ее связей с другими лабораторными показателями, что позволяет выявлять отличительные особенности парадигмы формирования этого состояния, а  $Ca_{\text{мочи}}$ -ассоциированный комплекс мог включать в себя различные «комбинации» с другими определявшимися показателями, что позволяло осуществлять дифференцированный анализ факторов, определяющих их влияние на реабсорбцию Ca в моче. Также выяснение механизмов формирования гиперкальциемии с использованием метода визуализации многомерных связей может способствовать разработке методов лечения и новых фармакологических средств, которые способны будут усиливать регенерацию кости или предотвращать нарушение заживления переломов на фоне различных патологических процессов. Одновременно с этим, при наличии большой базы данных на электронных носителях, методика визуализации многомерных связей может быть предложена в качестве, по крайней мере, экспресс-метода опознания отличающихся образов по ПСЭ без определения остеомаркеров и других сложных и дорогостоящих методик определения аналитов, отражающих остеообмен (В-cross Laps и TR1N, ПТТ, VitD и др.).

Следует заметить, что в настоящем исследовании базовый массив пациентов не включает в себя пациентов с патологией, проявляющейся клиническими симптомами определенных нозологических форм заболеваний, способных сопровождаться устойчивой гиперкальциурией (нефролитиаз, остеопороз и др.), что может свидетельствовать об адапционно-приспособительном характере динамики кальциурии в этих наблюдениях. Однако, по нашему мнению, результаты представленного исследования, основанного на использовании метода визуализации многомерных связей, демонстрирует перспективу возможности использования метода у пациентов с клинически установленными нарушениями кальциевого обмена.

**Заключение.** Использование метода визуализации многомерных связей на основе рутинных показателей водно-электролитного обмена в значительной степени повышает информативность лабораторных показателей в дифференциальной диагностике кальциевого обмена в индивидуальных наблюдениях. Данный метод может быть предложен для дифференциальной диагностики механизмов формирования гиперкальциурии и других нарушений кальциевого и костного обмена.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 76.00.00 Медицина и здравоохранение
- 76.03.00 Медико-биологические дисциплины
- 76.03.02 Общие проблемы

## ЛИТЕРАТУРА

1. Карпова Н. Ю., Рашид М. А., Казакова Т. В., Ядров М. Е. Метаболизм кальция и костный гомеостаз // Фарматека. 2016. N 3(16). С. 16-21.
2. Greenblatt M. B., Tsai J. N., Wein M. N. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease // Clin Chem. 2017. N 63(2). P. 464-474. doi: 10.1373/clinchem.2016.259085.
3. 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. doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-164-168.
4. 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: 10.33667/2078-5631-2021-41-34-40.

## SUMMARY

### A METHOD FOR EVALUATING ASSOCIATED CALCIURIA RELATIONSHIPS IN INDIVIDUAL OBSERVATIONS

Yankina I.V., 2<sup>nd</sup> student, Barykina A.A., 3<sup>rd</sup> student

Supervisor: Solomennikov A.V., Doctor of Medical Sciences, Professor (Author ID: 440707, SPIN code: 2255-5204)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

E-mail: yankina.irina@spcpu.ru

The results of calculations and comparison of the panel of plasma electrolyte ratios of individual observations presented in the work within the framework of the «Data Mining» strategy indicate the possibility of differentiated diagnostics of the formation of various mechanisms contributing to the enhancement of calciuria in personal laboratory data. The method of visualization of multidimensional connections used made it possible to selectively identify, in individual observations, different associations

of calciuria with the dynamics of other laboratory parameters determined, in particular, with indicators of bone metabolism. The authors conclude that the use of the method of visualization of multidimensional connections significantly increases the informativeness of laboratory parameters and opens up the possibility of differential diagnosis of calcium metabolism features, which can contribute to the choice of the «goal» of pharmacological correction and evaluation of the effectiveness of therapy.

**Key words:** *calciuria, laboratory parameters, method of visualization of multidimensional connections.*

#### REFERENCES

1. Karpova N. Yu., Rashid M. A., Kazakova T. V., Yarov M. E. Calcium metabolism and bone homeostasis // Pharmateca. 2016. N3 (16) P. 16-21 (In Russ.).
2. Greenblatt M. B., Tsai J. N., Wein M. N. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease // Clin Chem. 2017. N 63(2). P. 464-474. doi: 10.1373/clinchem.2016.259085.
3. Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arseniev N. A. A new approach to the development of methods for personalized expert analysis of laboratory data // Medical Advice. 2019. N 6. P. 164-168. doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-164-168. (In Russ.).
4. Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arseniev N. A. Additional possibilities of using computer technologies in the expert analysis of laboratory data // Medical Alphabet. 2021. N 41. P. 34-40. doi: 10.33667/2078-5631-2021-41-34-40. (In Russ.).



**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИРОДНЫХ  
И СИНТЕТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АКОНИТИНА И ВОЗМОЖНОСТЬ МОДЕЛИРОВАНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Абдуллаев Э.Б.<sup>1</sup>, студ. 3 курса

Руководители: **Турсунходжаева Ф.М.**<sup>2</sup>, д-р биол. наук, доцент, заведующий отделом фармакологии и токсикологии,  
**Азаматов А.А.**<sup>2</sup>, PhD, доцент, старший научный сотрудник отдела фармакологии и токсикологии,  
**Максудова А.Н.**<sup>1</sup>, канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры токсикологической химии

<sup>1</sup>Ташкентский Фармацевтический Институт Министерства здравоохранения Республики Узбекистан  
100015, Ташкент, ул. Ойбека, д. 45, Республика Узбекистан

<sup>2</sup>Институт химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан  
100170, Ташкент, пр. Мирзо-Улугбека, д. 77, Республика Узбекистан

E-mail: eler.abdullayev.03@mail.ru

В данной работе представлены некоторые результаты исследований по изучению механизма патофизиологического действия алкалоида аконитина на нейроны для выявления возможности его применения в качестве инструмента при моделировании заболеваний, вызываемых нейротоксическим воздействием.

**Ключевые слова:** *нейротоксины, аконитин, активатор, натриевые каналы, судорожная активность, нейроны.*

Изучение нейротоксинов как молекулярных инструментов для создания моделей заболеваний является актуальной задачей. Растения, продуцирующие дитерпеноидные алкалоиды (ДА), широко распространены по всему земному шару и имеют большие сырьевые запасы. Основными источниками получения ДА являются растения родов *Aconitum* и *Delphinium*. В народной медицине различных стран Европы, Азии и Америки растения, содержащие ДА, издавна применяли при лечении различных заболеваний в качестве противовоспалительных, противоревматических, обезболивающих, психостимулирующих, противопаразитарных и др. лекарственных средств. Отдельные виды растений *Aconitum* и *Delphinium* нередко являются причиной смертельных отравлений людей и животных. Большое внимание в литературе уделено изучению механизмов влияния ДА на моделях *in vitro*. На срезах гиппокампа крыс показано, что аконитин уменьшает амплитуду ортодромного популяционного пика дозозависимым способом [1]. Показано, что у больных эпилепсией нарушаются мнестические, когнитивные, аффективные и поведенческие функции, что связано с выраженностью патологической, спайковой и медленноволновой активности в медиобазальных отделах височных долей, лимбической извилине, лобных отделах мозга. Кроме того, в эксперименте установлено, что после многократной эпилептиформной активности происходит повреждение гиппокампа и непосредственно связанных с ним структур мозга [2]. Нейротоксины привлекают большое внимание исследователей, работающих в области молекулярной биологии, биофизики и кардиологии как своего рода молекулярные инструменты для моделирования патологических состояний. Алкалоиды батрахотоксин (БТХ), аконитин, вератридин широко используются в различного рода медико-биологических исследованиях для изучения процессов, лежащих в основе генерации нервного импульса, моделирования аритмий и изучения механизмов, лежащих в основе их возникновения. Алкалоид аконитин издавна известен исследователям как нейротоксин. Однако данные о его фармакологических свойствах и механизме действия противоречивы.

**Целью** работы стало провести литературный обзор, выявить механизмы патофизиологического действия аконитина на нейроны и обосновать возможность его использования для моделирования эпилепсии и нейродегенеративных заболеваний.

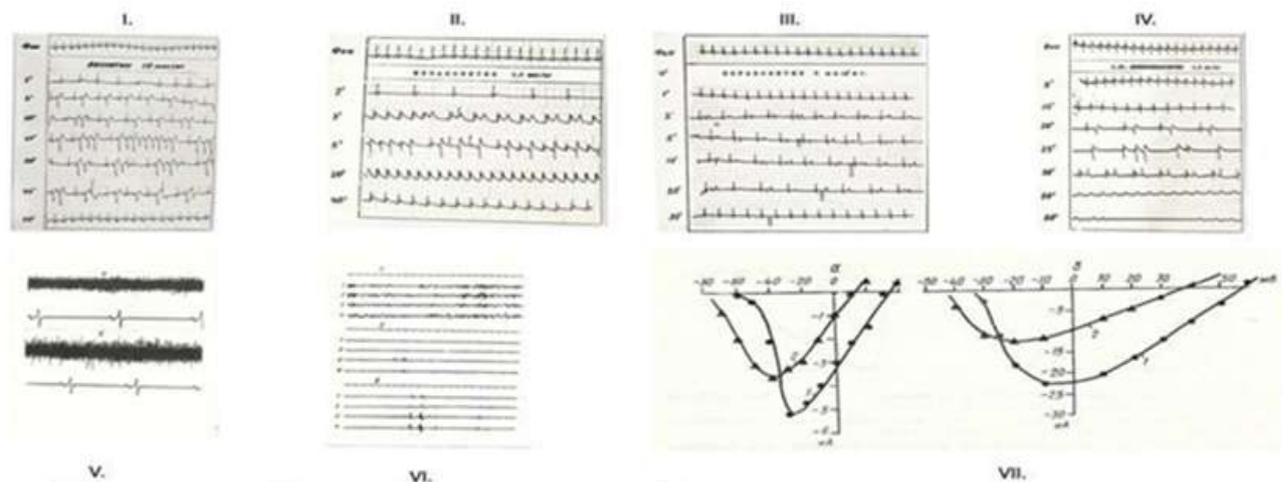
Нейротоксины типа аконитина оказывают выраженное влияние на функциональное состояние ЦНС. Нашими ранее проведенными исследованиями в опытах на мышах показано, что нейротоксины типа аконитина снижают температуру тела, увеличивают продолжительность снотворного действия гексенала, нембутала, барбитала и хлоралгидрата, потенцируют центральные и периферические эффекты ареколина и никотина, обладают выраженным центральным анальгетическим действием, угнетают двигательные-пищевые и двигательные-оборонительные условные рефлексы у крыс (10-25 мкг/кг, в/б) и собак (2-10 мкг/кг в/в) [3, 4].

Электрофизиологическими исследованиями, проведенными на кроликах и кошках, было установлено, что алкалоид аконитин в дозах 3-10 мкг/кг (в/в) увеличивает в 1,5-2 раза амплитуду и частоту спонтанной афферентной импульсации по блуждающему нерву (рис. 1). Однако в значительно меньших дозах (1-2 мкг/кг) он вызывает изменения в биоэлектрической активности головного мозга кролика, выражающиеся в снижении амплитуды и урежении частоты биопотенциалов в отведениях лобной передней и задней сенсомоторных областей коры. «Реакция активации» в ответ на применение различных раздражителей угнеталась. При введении аконитина в дозах 10-15 мкг/кг на ЭЭГ регистрировался ритм «напряжения», на фоне которого возникали высоковольтные пикообразные группы или отдельные волны продолжительностью 2-3 часа (Рис.1).

Это свидетельствует о том, что нейротоксическое действие у алкалоидов данной группы проявляется в первую очередь у нейрональных клеток.

С помощью методов фиксации мембранного потенциала и внутриклеточной перфузии исследовали действие нейротоксинов на ионные токи изолированных нейронов сенсорных ганглиев культивируемых клеток нейробластомы (клона 15-ф) и кардиомиоцитов крыс [3]. Показано, что алкалоиды нейротоксины типа аконитина в концентрациях 1-10 мкмоль/л оказывают качественно сходное действие: сдвигают порог активации натриевых каналов в сторону

гиперполяризации, изменяют их селективность и замедляют инактивацию натриевых токов в области потенциалов – 40 мВ. В основе указанных изменений лежит прямое взаимодействие нейротоксинов с натриевыми каналами (сайт – 2), приводящее к изменению воротных свойств канала: на уровне одиночных каналов это выражается в значительном увеличении относительного количества пачек открытых состояний канала.



**Рисунок. Электрофизиологические эффекты алкалоидов группы аконитина. I-IV – динамика электрокардиографических изменений у наркотизированных крыс после внутривенного введения аконитина (10 мкг/кг), мезаконитина (2,5 мкг/кг), нораконитина (5 мкг/кг) и 2,16-добензоилаконитина (2,5 мкг/кг). V – влияние аконитина (10 мкг/кг) на афферентную импульсацию по блуждающему нерву у децеребрированной кошки: а – до введения, б – через 5 минут после введения аконитина. VI – Влияние аконитина (10 мкг/кг) на биоэлектрическую активность головного мозга кролика: а – фон, б – через 5 мин, в – через 60 мин после введения аконитина. VII – влияние аконитина (10 мкмоль/л) на вольт-амперные характеристики входящего натриевого тока в кардиомиоцитах (а) и изолированных нейронах тригеминального ганглия (б): 1 – нормальный раствор, 2 – раствор, содержащий аконитин**

Таким образом, в основе нейротоксического действия алкалоидов группы аконитина лежит увеличение входа ионов натрия в клетку через потенциалзависимые натриевые каналы. С одной стороны, повышается возбудимость клетки, а с другой, концентрация ионов натрия, что в случае сердечной клетки, вероятно является одним из основных факторов, обуславливающих триггерную активность в миокарде.

Биохимическими исследованиями было установлено, что нейротоксины оказывают существенное влияние на липидный состав, окислительное фосфорилирование и дыхание клеточных мембран.

В опытах *in vitro* показано увеличение содержания малонового диальдегида в печени крыс под влиянием различных концентраций аконитина  $1 \cdot 10^{-7}$ ;  $1 \cdot 10^{-6}$ ;  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл. Такие изменения показателей липидного обмена свидетельствуют, вероятно, об активации процессов перекисного окисления липидов. В то же время окисленные липиды более доступны действию фосфолипаз, которые, в свою очередь, нарушают структурную организацию липидов.

Можно предположить, что аконитин, будучи липидорастворимым соединением, проникает в клетку и аккумулируется в основном в липидной части биологических мембран, где оказывает влияние на мембранные фосфолипиды. Модифицируя активность фосфолипаз, аконитин изменяет соотношение лизо- и диацильных форм фосфолипидов, и активирует внутреннее устье натриевого канала для тока  $\text{Na}^+$  в клетку. Следовательно, введение аконитина оказывает выраженное детергентное действие в сердечной ткани, увеличивая содержание лизофосфолипидов и свободных жирных кислот, играющих важную роль в функционировании дыхательной цепи митохондрий [5].

В литературе показано, что инкубация митохондрий печени крыс *in vitro* с аконитином в концентрациях  $1 \cdot 10^{-7}$ ,  $1 \cdot 10^{-6}$ ,  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл приводит к снижению окисления субстратов по НАДН-зависимому пути. Уменьшение скорости дыхания при добавлении разобщителя указывают, что аконитин в опытах *in vitro* нарушает функцию митохондрий, т.е. фосфорилирования АДФ, основного источника образования АТФ, не происходит.

Таким образом, аконитин в опытах *in vivo* и *in vitro* оказывает нейротоксическое действие путем влияния на структуру и электротранспортную функцию клеточных мембран. При этом существенным моментом механизма действия аконитина, очевидно, является способность данного соединения изменять активность эндогенных фосфолипаз, что может быть одной из причин, приводящих к аритмогенному эффекту.

Изучение механизмов нейротоксического действия аконитина необходимо для разработки эффективных мер устранения его действия в клинике при отравлениях.

В настоящее время аконитин используется для моделирования сердечной аритмии. Однако потенциально он также может использоваться для моделирования судорожной активности головного мозга и моделирования нейродегенеративных заболеваний.

Исследования последних лет показали, что аконитин изменяет уровни дофамина и его метаболитов, регулируя экспрессию генов и белков, связанных с синтезом, хранением, деградацией и обратным захватом дофамина *in vivo* и *in vitro*. Более того, аконитин, активируя рецептор дофамина-D1 (D1R) и ингибируя рецептор дофамина-D2 (D2R),

нарушает внутриклеточный гомеостаз кальция, что в конечном итоге приводит к повреждению нервных клеток [6]. Эти исследования показывают, что регуляция дофаминергической передачи сигналов может быть важным механизмом нейротоксичности, вызванной аконитином. Таким образом, аконитин может использоваться в качестве нейротоксина для моделирования эпилепсии и некоторых нейродегенеративных заболеваний, например, болезни Паркинсона.

Таким образом, обобщение механизмов нейротоксического действия аконитина показывает, что он может быть использован для моделирования нейродегенеративных заболеваний. Изучение данного вопроса продолжается.

Аконитин оказывает нейротоксическое действие путем влияния на структуру и электротранспортную функцию клеточных мембран. При этом существенным моментом механизма действия аконитина, очевидно, является способность данного соединения изменять активность эндогенных фосфолипаз, что может быть одной из причин, приводящих к аритмогенному эффекту.

В основе нейрокардиотоксического действия алкалоидов группы аконитина также лежит увеличение входа ионов натрия в клетку через потенциалзависимые натриевые каналы.

Аконитин изменяет уровни дофамина и его метаболитов. Более того, аконитин, активируя D1R и ингибируя D2R, нарушает внутриклеточный гомеостаз кальция, что в конечном итоге приводит к повреждению нервных клеток.

Аконитин в силу своих механизмов влияния на нейроны может быть использован для моделирования эпилепсии и нейродегенеративных заболеваний.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.00.00 Биология

34.15.63 Молекулярная фармакология и токсикология

34.45.00 Фармакология

34.47.00 Токсикология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Валеев А. Е., Верхатский А. Н., Джахангиров Ф. Н. Влияние аллапинина на натриевые токи изолированных нейронов тригеминальных ганглиев и кардиомиоцитов крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1991. Т. 111. № 4. С. 388–390.

2. Джахангиров Ф. Н., Султанходжаев М. Н., Ташходжаев Б., Салимов Б. Т. Дитерпеноидные алкалоиды как новый класс антиаритмических средств. Взаимосвязь структура-активность // Химия природ. соедин. 1997. № 2. С. 257–270.

3. Бадаляниц К. А., Содикова К. Р., Режепов Ж., Джахангиров. Влияние аксаритмина на липидный состав сердца крыс при аритмии, вызванной аконитином // Сб. тезисов Конф. молодых ученых, посвященной памяти С.Ю. Юнусова. 2005. С. 146. 18 марта 2005 г., Ташкент, Узбекистан.

4. Dzhakhangirov F. N., Tursunkhodzhaeva F. M., Sultankhodzhaev M. N., Salimov B. T. Spasmolytic activity of diterpenoid alkaloids and their derivatives. Structure-activity relationship // Chemistry of Natural Compounds. 2013. Vol. 49(4). P. 702–706. DOI: 10.1007/s10600-013-0712-z

5. Tursunkhodzhaeva F. M., Dzhakhangirov F. N., Salimov B. T. Diterpenoid alkaloids as antidotes to aconitine-type neurotoxin poisoning. Structure-activity relationship // Chemistry of Natural Compounds. 2016. Vol. 52(5). P. 849. DOI: 10.1007/s10600-016-1794-1

6. Турсунходжаева Ф. М., Джахангиров Ф. Н., Султанходжаев М. Н., Сагдуллаев Ш. Ш. Средство, обладающее анальгетическим и антидотным действием к нейротоксинам : патент РУз IAP 05365 от 29 мая 2014 г.

## SUMMARY

### PATHOPHYSIOLOGY OF NEUROTOXIC ACTION OF ACONITINE AND THE NEURODEGENERATIVE DISEASES MODELING

Abdullaev E.B.<sup>1</sup>, 3<sup>rd</sup> year student

Advisors: **Tursunkhojaeva F.M.**<sup>2</sup>, PhD, head of the Department of Pharmacology and Toxicology,

**Azamatov A.A.**<sup>2</sup>, PhD, Senior Officer at the Department of Pharmacology and Toxicology,

**Maksudova A.N.**<sup>1</sup>, PhD, position department

<sup>1</sup>Tashkent Pharmaceutical Institute Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

45, Oybek st., 45 Tashkent, 100015, Uzbekistan

<sup>2</sup>Institute of Chemistry of Plant Substances of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

77, Mirzo-Ulugbek av., Tashkent, 100170, Uzbekistan

E-mail: eler.abdullayev.03@mail.ru

This abstract presents some results of research studying the mechanism of the pathophysiological effect of the alkaloid aconitine on neurons in order to identify the possibility of its use as a tool in modeling diseases that cause neurotoxic consequences.

**Key words:** *neurotoxins, aconitine, activator, sodium channels, seizure activity, neurons.*

## REFERENCES

1. Valeev A. E., Verkhatsky A. N., Dzhahangirov F. N. Effects of allapinin on sodium currents in isolated neurons of the trigeminal ganglia and cardiomyocytes of rats // Biull Eksp Biol Med. 1991. Vol. 111(4). P. 388–390. (In Russ)

2. Dzhakhangirov F. N., Sultankhodzhaev M. N., Tashkhodzhaev B., Salimov B. T. Diterpenoid alkaloids as a new class of antiarrhythmic drugs. Structure-activity relationships // Chem. nat. comp. 1997. N. 2. P. 257–270. (In Russ)
3. Badaliyants K. L., Sodikova K. R., Rezhepov Zh., Dzhakhangirov. The effect of axarhythmine on the lipid composition of the heart of rats with arrhythmia caused by aconitine // Proceedings of the Conference of young scientists dedicated to the memory of S. Yu. Yunusova. 2005. P. 146. 18 Mar 2005, Tashkent, Uzbekistan.
4. Dzhakhangirov F. N., Tursunkhodzhaeva F. M., Sultankhodzhaev M. N., Salimov B. T. Spasmolytic activity of diterpenoid alkaloids and their derivatives. Structure–activity relationship // Chemistry of Natural Compounds. 2013. Vol. 49(4). P. 702–706. DOI: 10.1007/s10600-013-0712-z
5. Tursunkhodzhaeva F. M., Dzhakhangirov F. N., Salimov B.T. Diterpenoid alkaloids as antidotes to aconitine-type neurotoxin poisoning. Structure-activity relationship // Chemistry of Natural Compounds. 2016. Vol. 52(5). P. 849. DOI: 10.1007/s10600-016-1794-1
6. Tursunkhojaeva F. M., Dzhakhangirov F. N., Sultankhojaev M. N., Sagdullaev Sh. Sh. A drug that has an analgesic and antidote effect on neurotoxins : patent of the Republic of Uzbekistan IAP 05365, May 29, 2014.

УДК 578.824.1:615.01:616.9

## ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ СИМПТОМАТИЧЕСКОГО БЕШЕНСТВА С ПОМОЩЬЮ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Адиняева А.А., студ. 3 курса, Демченко А.Н., студ. 3 курса

Руководитель: Приходько В.А., канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры фармакологии  
и клинической фармакологии (ORCID: 0000-0002-4690-1811; ResearcherID: ABI-3545-2020)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: anna.adinyeva@spcpu.ru

В настоящей работе проанализированы литературные данные о фармакологической активности и результатах доклинической оценки эффективности первого экспериментального препарата человеческих моноклональных антител RVC20 и RVC58, предназначенного для терапии симптоматического бешенства.

**Ключевые слова:** бешенство, моноклональные антитела, инфекционные болезни, доклинические исследования.

Бешенство (*rabies*) – зоонозное инфекционное заболевание, острый вирусный энцефаломиелит, вызываемый РНК-содержащим вирусом бешенства *Rabies lyssavirus* семейства рабдовирусов *Rhabdoviridae*. Несмотря на то, что Всемирной организацией здравоохранения бешенство отнесено к забытым тропическим болезням, ежегодно это заболевание уносит жизни около 59 тыс. человек по всему миру, при этом большая часть случаев приходится на страны Юго-Восточной Азии и Африки. В 2019 году только 34 из 204 стран мира имели нулевую выявляемость бешенства у человека. В России за последние 5 лет бешенством заразились и умерли более 20 человек; ежегодно порядка 250-300 тысяч нуждаются в проведении антирабической профилактики.

Бешенство передается человеку при укусе или ослюнении поврежденных кожных покровов или слизистых оболочек инфицированным животным, чаще всего – собакой или летучей мышью, реже – ежами, кошками, лисицами, енотовидными собаками, волками. Хотя и с разной восприимчивостью между видами, переносчиком вируса бешенства может являться любое теплокровное животное. Существует потенциал передачи заболевания и от человека к человеку; в литературе описаны случаи бешенства у реципиентов зараженного трупного трансплантата рогаговицы.

Для бешенства характерен инкубационный период, длительность которого варьирует от 10 дней до нескольких лет в зависимости от локализации входных ворот инфекции и других факторов. В течение этого периода вирус перемещается сначала из крови зараженного в периферические нервы, затем ретроградным аксональным транспортом – в центральную нервную систему. С момента попадания вируса в головной мозг появляются первые симптомы заболевания. В течении симптоматического периода принято выделять три стадии, хотя в отдельных случаях некоторые из них могут отсутствовать: 1) продромальная (начальная, депрессии); 2) возбуждения (агрессии); 3) паралитическая. Общая продолжительность болезни составляет от 3 до 7 дней, изредка – до 2 недель и более.

Для предотвращения развития заболевания после вероятного или подтвержденного контакта с патогеном в кратчайшие сроки проводят постконтактную профилактику с использованием антирабических вакцин и/или иммуноглобулинов. Симптоматическое же бешенство характеризуется практически 100 % летальностью. Единственным экспериментальным методом лечения является Милуокский протокол (в т.ч. в модификации Ресифи), включающий индукцию медикаментозной комы и интенсивную терапию противовирусными препаратами (рибавирином, амантадином). Протокол характеризуется сложностью исполнения, высокой стоимостью и при этом достаточно низкой эффективностью: за историю его существования с 2004 года он был применен у 38 больных, из которых выжили 11, из них с минимальными последствиями – лишь 5.

В 2020 г. Guilherme Dias de Melo и соавторами был разработан и описан коктейль моноклональных антител (МКАТ) RVC20 и RVC58, продемонстрировавший эффективность для лечения симптоматических стадий бешенства

у мышей. RVC20 и RVC58 являются человеческими МКАТ, экспрессируемыми в линии клеток яичника китайского хомячка CHO-K1SV GS-KO с использованием системы экспрессии генов GS Xseed. Мишенями RVC20 и RVC58 являются эпитопы I и III эктодомена гликопротеина рабивируса соответственно. Оба МКАТ связываются с гликопротеином при pH = 7,5, что соответствует его перфузионной конформации. RVC20 и RVC58 фиксируют гликопротеин в этой конформации и препятствуют слиянию вируса с нейрональной мембраной. Коктейль МКАТ нейтрализует внеклеточные вирусные частицы, а также ингибирует некоторые стадии репликации вируса и предупреждает его распространение из уже инфицированных нейронов.

Протокол профилактики и лечения бешенства у мышей, использованный de Melo и соавторами, включал введение эквимоллярной смеси RVC20 и RVC58 в дозах 20 + 20 мг/кг однократно внутримышечно с последующим 20-дневным инфузионным интрацеребровентрикулярным введением в дозах 2 + 2 мг/кг начиная с 6-го (инкубационный период), 7-го (продромальная стадия) или 8-го (симптоматическая стадия) дня после инфицирования (dpi). Через 2 дня после окончания интрацеребровентрикулярного введения препарата проводилась повторная внутримышечная инъекция в дозах 20 + 20 мг/кг.

При начале введения препарата до 6-го dpi бешенство не развилось ни у одного животного. При начале введения на 7-й dpi выживаемость мышей достигла 55,6 %, на 8-й dpi – 33,3 %. У выживших животных полностью исчезали характерные симптомы заболевания, такие как апатия, снижение двигательной активности, тремор, атаксия и параличи. В головном мозге мышей, умерших в течение периода лечения, обнаруживалась сниженная вирусная нагрузка, что подтверждало положительное влияние RVC20/RVC58 на процессы вирусного клиренса.

Выжившие животные не демонстрировали симптомов заболевания в период наблюдения до 100-го dpi, за исключением двух мышей, у которых развилась стойкая моноплегия. На аутопсии после 100-го dpi практически у всех мышей наблюдалась нулевая вирусная нагрузка в тканях головного мозга, и лишь в редких случаях сохранялись признаки остаточного нейровоспалительного процесса. Спонтанная локомоция, исследовательская активность и уровень тревожности у инфицированных животных сохранялись на уровне здоровых особей.

Таким образом, в работе de Melo и соавторов был описан новый препарат на основе двух человеческих моноклональных антител, эффективный как для постконтактной профилактики, так и для лечения симптоматического бешенства у мышей. Использование моноклональных антител может стать первым способом лечения бешенства на симптоматической стадии у человека.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

76.29.50 Инфекционные болезни

УДК 615.275.4

#### ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФИТОЭКСТРАКТОВ ЖИВУЧКИ ТУРКЕСТАНСКОЙ И СПАРЖИ КИСТЕВИДНОЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЭРОБНОГО ТРЕНИРОВОЧНОГО РЕЖИМА

Алексеева Ю.С., асп. 2 курса (ORCID: 0000-0003-0780-9913), Захлевная Д.А., студ. 4 курса

Руководители: Болотова В.Ц., канд. фармацевт. наук, доц., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии (ORCID: 0000-0001-7559-186X),

Приходько В.А., канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии (ORCID: 0000-0002-4690-1811; ResearcherID: ABI-3545-2020)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: julija.alekseeva@pharminnotech.com

В работе изучалось влияние сухих экстрактов аюги туркестанской (100 мг/кг) и спаржи кистевидной (100 мг/кг) на эффективность режима аэробных тренировок. В ходе эксперимента проводили тест «Трехнагрузочная плавательная проба» (ТПП) с нагрузкой 10 % от массы тела животного, измерением силы хвата, определением уровня лактата в крови и оценкой постэлектростимуляционного восстановления мышечной сократимости. Установлено, что экстракт живучки туркестанской (ЭЖТ) статистически значимо повышает эффективность аэробного режима тренировок по следующим показателям: продолжительность плавания (нагрузка 1, 2, 3), степень восстановления амплитуды М-ответа. В группе животных, получавших экстракт спаржи кистевидной (ЭСК), аналогичные показатели, а также индекс пробы были выше, чем в контрольной группе и группе препарата сравнения, но статистически значимых различий получено не было. В группе ЭСК определили достоверно более низкий уровень лактата в крови по сравнению с интактной группой. На основании исследования можно сделать вывод, что ЭЖТ является наиболее перспективным средством повышения эффективности режима аэробных тренировок.

**Ключевые слова:** *фитоадаптогены, вынужденное плавание, трехнагрузочная плавательная проба, миография, актопротекторное действие, Ajuga turkestanica, Asparagus racemosus.*

Аэробные нагрузки представляют собой упражнения на выносливость в невысоком темпе, сопряженные с ростом медленных аэробных (1-й тип) волокон, которые имеют большое количество митохондрий и осуществляют наиболее эффективное получение энергии (АТФ) в расчете на единицу массы субстрата (белки, жиры или углеводы) за счет процессов биологического окисления. Аэробные тренировки стимулируют адаптацию сердечно-сосудистой системы, способствуют улучшению общей выносливости и снижению риска различных заболеваний, однако они могут являться источником стресса для организма, особенно, если проводятся в условиях высокой интенсивности или продолжительности, что диктует необходимость в достижении баланса между тренировочными нагрузками и возможностями организма [1]. В связи с этим актуальным является изучение фармакологических агентов, в частности фитоадаптогенов, корректирующих состояние спортсмена в тренировочный период.

**Целью** нашего исследования являлась оценка влияния сухих экстрактов живучки туркестанской (ЭЖТ, 100 мг/кг) и спаржи кистевидной (ЭСК, 100 мг/кг) на эффективность аэробного тренировочного процесса.

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

1. Оценка эффективности аэробных тренировок при введении фитоадаптогенов на статические и динамические показатели выносливости.
2. Изучение влияния фитоадаптогенов на восстановительную способность икроножных мышц после завершения аэробного тренировочного режима.
3. Установление взаимосвязи между приемом экстрактов и уровнем лактата в крови после выполнения трехнагрузочной плавательной пробы (ТПП).

В качестве объектов исследования были выбраны сухие экстракты живучки туркестанской (100 мг/кг) и спаржи кистевидной (100 мг/кг) (ООО «Грин Трейд»). В роли препарата сравнения выступал бемитил-основание (25 мг/кг) (кафедра органической химии СПХФУ). Бемитил является эталонным актопротектором, получаемым путем химического синтеза.

Исследования проводились на 50 белых аутбредных мышках-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 «ПАЗ Раполово» (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 5 групп (n=10) на основании длительности выполнения нагрузки в тесте «Вынужденное плавание» с грузом 10 % от массы тела [2].

После рандомизации все группы за исключением интактной подвергались плавательному аэробному тренировочному режиму. ЭСК и ЭЖТ вводили за 30 минут до начала тренировки внутривенно с помощью зонда в дозе 100 мг/кг. Группа препарата сравнения получала бемитил в дозе 25 мг/кг перорально, интактная и контрольная группы получали физиологический раствор в эквивалентном количестве за полчаса до начала тренировки.

Тренировки проходили в установке, представляющей собой 115-литровый бассейн, заполняемый водой. Внутри него располагался внутренний контур из оргстекла, 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 отстояния из воды происходит высвобождение растворенного в ней воздуха, что исключает впоследствии его сорбцию на мехе животного и оказания влияния на плавучесть. Температура воды во время тренировок составляла 30-32 °С.

Животные подвергались плавательным тренировкам без груза (аэробным) в соответствии с графиком (таблица). В первые 3 дня тренировки проводились в утреннее время 1 раз в день, с 4 дня тренировки проводили 2 раза в сутки с перерывом в 1 ч. Во время тренировки мыши каждый раз размещались в отсеках произвольным образом.

**Таблица – Схема аэробного тренировочного режима**

ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
1 ч	1 ч	1 ч	1,5 ч + 1,5 ч	1,5 ч + 1,5 ч	Отдых	Отдых
1,5 ч + 1,5 ч	Отдых	Отдых				
1,5 ч + 1,5 ч	Отдых	Отдых				
1,5 ч + 1,5 ч	Отдых	Отдых				

По окончании тренировочного режима проводился тест «Трехнагрузочная плавательная проба» с грузом 10 % от массы тела: оценивали длительности нагрузок №1, №2, №3, индекс пробы (ИП), равный отношению нагрузки №3 к нагрузке №1 [2]. В течение первых 5 минут после завершения нагрузки №3 определяли уровень лактата (ммоль/л) в крови с помощью биохимического анализатора «Аккутренд Плюс» и тест-полосок «Аккутренд ВМ-Lactate». Кровь брали из хвоста животного, предварительно обработанного лидокаином для обезболивания, затем наносили на специальную тест-полоску и помещали в анализатор.

На следующий день после проведения ТПП с помощью установки Grip Strength Meter оценивали влияние фитоадаптогенов на выносливость к статическим нагрузкам по показателям силы хвата передних конечностей и силы хвата четырех конечностей.

Электронейромиографическое исследование (ЭНМГ) проводили сразу после определения силы хвата. Для ЭНМГ-исследования мышцу наркотизировали хлоралгидратом (Sigma-Aldrich, США; 400 мг/кг внутривенно) и фиксировали в положении лежа на брюшке; стимулирующие электроды устанавливали подкожно по обе стороны от седалищного бугра (анод – ростральнее, катод – каудальнее), пикирующий электрод – подкожно поперек брюшка *m. gastrocnemius* в его наиболее широкой части, референтный электрод – подкожно в области ахиллова сухожилия [3]. Заземляющий электрод устанавливали подкожно на участке, удаленном от области стимуляции. Дополнительную пару стимулирующих электродов устанавливали поперек брюшка *m. gastrocnemius* в промежутке между пикирующим и референтным электродами.

Определяли фоновую амплитуду М-ответа мышцы на супрамаксимальную стимуляцию (10 мА) нерва, затем осуществляли стимуляцию мышцы по протоколу: 3 трейна по 50 стимулов (10 мА, 100 Гц), 45 трейнов по 90 стимулов (10 мА, 40 Гц), 3 трейна по 50 стимулов (10 мА, 100 Гц) [5]. Повторно определяли амплитуду М-ответов на супрамаксимальную стимуляцию (10 мА) нерва через 1, 2, 3, 4 и 5 мин после окончания периода стимуляции мышцы.

Статистическую обработку производили в пакете статистического анализа данных GraphPad Prism 9.1.0. В случае нормального распределения данных использовали метод однофакторного (тест ANOVA) дисперсионного анализа. Если распределение было отличным от нормального, определение статистической значимости проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для сравнения двух групп с нормальным распределением данных использовали t-критерий Стьюдента.

Установлено, что применение ЭЖТ при аэробных тренирующих нагрузках вызывает достоверное повышение динамической выносливости по сравнению с интактной, контрольной группой и группой препарата сравнения (рис. 1). Так, длительность плавания №1, №2 и №3 превышает аналогичные показатели в контрольной группе на 226,9 %, 149,7 % и 69,13 % соответственно. В то же время введение ЭСК вызвало увеличение описанных выше показателей на 59,2 %, 17,5 %, 45,8 % соответственно. Анализ индекса пробы (ИП) демонстрирует, что в группе ЭЖТ увеличения эффективности восстановительных процессов первой фазы по сравнению с контрольной группой и группой препарата сравнения не наблюдалось. Однако так как ИП в контрольной группе и группе препарата сравнения больше 1,0, это может свидетельствовать о досрочном завершении нагрузки 1 в связи с психоэмоциональным отказом от продолжения плавания до наступления момента утомления [2].

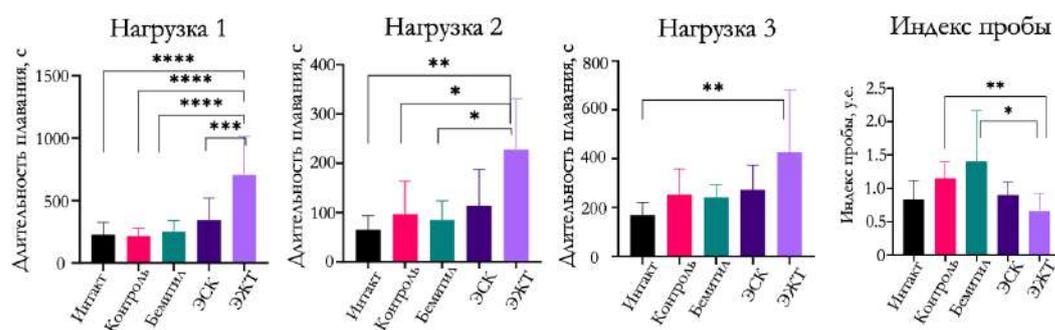


Рисунок 1. Влияние комбинации аэробных тренировок и фитоадаптогенов на длительность плавания в трехнагрузочной плавательной пробе и индекс пробы. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$

Концентрация лактата в крови контрольной группы после ТПП была в 1,09 раз ниже, чем в интактной, однако изменения не достигли статистической значимости. Введение ЭСК в условиях аэробных тренирующих нагрузок продемонстрировало достоверное снижение концентрации лактата в 1,22 раза по сравнению с интактной группой ( $p < 0,05$ ; рис. 2).

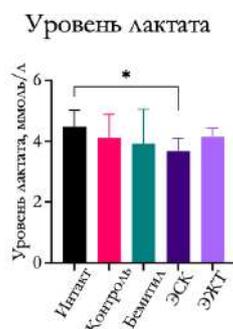
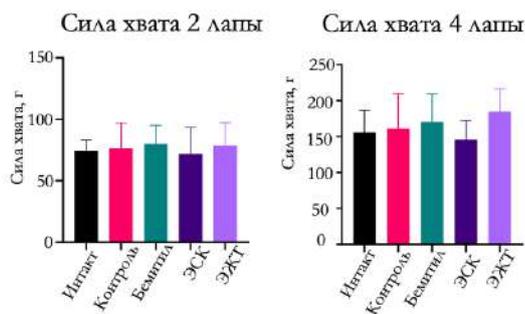


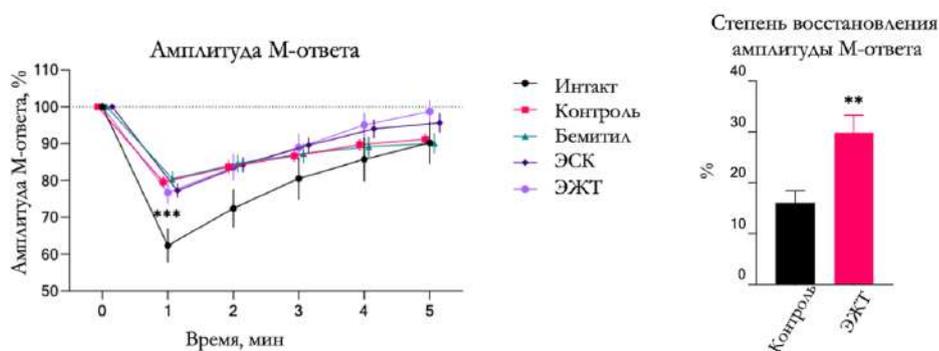
Рисунок 2. Уровень лактата в крови после выполнения ТПП, \* $p < 0,05$

В тесте «Сила хвата» достоверного увеличения статической выносливости не было отмечено ни в одной из групп (рис. 3).



**Рисунок 3. Влияние комбинации фитоадаптогенов и аэробных тренировок на статическую выносливость лабораторных животных**

После осуществления электростимуляционного утомления мышцы восстановление амплитуды ее ответов на супра-максимальную стимуляцию происходило более эффективно в группе животных, получавших ЭЖТ. Так, восстановление амплитуды М-ответа через 5 мин относительно 1 мин после окончания периода стимуляции составляло 29,8 % в группе ЭЖТ против 16,1 % в контрольной группе ( $p < 0,01$ ; рис. 4).



**Рисунок 4. Влияние комбинации аэробного тренировочного режима и фитоадаптогенов на восстановление амплитуды М-ответа икроножной мышцы после ее электростимуляционного утомления. \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$**

Таким образом, в проведенных тестах ЭЖТ продемонстрировал значительное влияние на эффективность аэробного тренировочного режима, что прежде всего связано с фитоэкидистероидами, входящими в состав экстракта. Установлены некоторые детали механизма действия отдельных компонентов изучаемого фармакологического агента. Например, актопротекторный эффект туркестерона и циастерона связывают с активацией миофибрилярных белков, а также с поддержанием гомеостаза энергопродукции за счет более выгодного протекания реакций углеводно-фосфатного обмена. Эти же процессы способствуют более быстрому протеканию процессов восстановления, что позволяет отнести фитоэкидистероиды к актопротекторным средствам метаболического типа действия. Плейотропность эффектов фитоэкидистероидов связывают с участием в PI3K пути активации серин-треониновой протеинкиназы В (РКВ) обозначаемой также как Akt – сигнальной макромолекулы, выполняющей ключевые функции в регуляции клеточной активности [4]. Для экстракта живучки туркестанской, содержащего комплекс фитоэкидистероидов, отмечено взаимодействие с сигнальными путями Wnt и Notch, участвующими в реализации биологических функций от клеточной дифференцировки до универсальных механизмов клеточной гибели, в частности апоптоза. Так как известно, что Akt взаимодействует с Wnt, активирует передачу сигналов Notch и играет роль в восстановлении мышц, может существовать связь между фитоэкидистероидами и миогенной компетентностью, индуцированной Notch/Wnt посредством Akt [5].

Биологическая активность ЭСК обусловлена стероидными сапонинами (шатаваринами I-IV) и фитоэстрогенами, входящими в состав экстракта. В рандомизированном двойном слепом исследовании O'Leary M.F. et al (2024) курсовой прием ЭСК в течение 6 недель в дозе 1000 мг/сут привел к значительному увеличению силы хвата у женщин в постменопаузе в результате повышения фосфорилирования регуляторной легкой цепи миозина и Aktser473. Полученные данные свидетельствуют об улучшении сократительной функции миофибрилл [6]. Несмотря на результаты описанного эксперимента, в нашем исследовании ЭСК не продемонстрировал статистически значимого влияния на аэробный тренировочный процесс. Вероятно, с этим связано и полученное нами снижение уровня лактата в крови, отмеченное вследствие отсутствия его повышенной продукции при сохраняющемся метаболизме в печени.

Таким образом, на фоне введения ЭЖТ, в отличие от ЭСК, в условиях аэробного тренировочного режима отмечалось статистически значимое увеличение длительности плавания №1, №2, №3 в тесте ТПП. На статические показатели выносливости изучаемые адаптогены не повлияли. Восстановительная способность икроножных мышц статистически значимо увеличивалась в группе ЭЖТ по сравнению с контрольной группой (29,8 % против 16,1 %). Введение ЭСК в условиях аэробного тренировочного режима привело к достоверному снижению уровня лактата в крови по сравнению с интактом. По сравнению с контролем в группах ЭЖТ и ЭСК статистически значимые изменения отмечены не были.

## 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
- 76.31.00 Фармакология
- 76.35.41 Спортивная медицина и врачебный контроль

## ЛИТЕРАТУРА

1. Капилляры, эндотелий и аэробная тренировка / А. А. Набатов, А. С. Назаренко, Н. Х. Давлетова, Ф. А. Мавлиев // Наука и спорт: современные тенденции. 2018. Т. 21. № 4. С. 30–36.
2. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность : методические рекомендации / Н. Н. Каркищенко, В. Н. Каркищенко, Е. Б. Шустов [и др.]. Москва : Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, 2017. 133 с.
3. In Vivo Electrophysiological Measurement of Compound Muscle Action Potential from the Forelimbs in Mouse Models of Motor Neuron Degeneration / E. Pollari, R. Prior, W. Robberecht [et al.] // Journal of Visualized Experiments. 2018. N 136(57741). DOI: 10.3791/57741
4. Phytoecdysteroids increase protein synthesis in skeletal muscle cells / J. Gorelick-Feldman, D. MacLean, N. Ilic [et al.] // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2008. Vol. 56(10). P. 3532–3537. DOI: 10.1021/jf073059z.
5. *Ajuga turkestanica* increases Notch and Wnt signaling in aged skeletal muscle / S. T. Arthur, K. A. Zwetsloot, M. M. Lawrence [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2014. Vol. 18(17). P. 2584–2592.
6. O’Leary M. F., Jackman S. R., Bowtell J. L. Shatavari supplementation in postmenopausal women alters the skeletal muscle proteome and pathways involved in training adaptation // European Journal of Nutrition. 2024. Vol. 63(3). P. 869–879. DOI: 10.1007/s00394-023-03310-w

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF PHYTOEXTRACTS OF *AJUGA TURKESTANICA* AND *ASPARAGUS RACEMOSUS* ON THE EFFECTIVENESS OF AEROBIC TRAINING REGIME

**Alekseeva Yu.S.**, 2<sup>nd</sup> year postgraduate student (ORCID: 0000-0003-0780-9913), **Zakhlevnaya D.A.**, 4<sup>th</sup> year student  
Academic advisors: **Bolotova V.Ts.**, PhD, associate professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology (ORCID: 0000-0001-7559-186X), **Prikhodko V.A.**, PhD, senior lecturer at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology (ORCID: 0000-0002-4690-1811; ResearcherID: ABI-3545-2020)  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation  
E-mail: julija.alekseeva@pharminnotech.com

The work studied the effect of dry extracts of *Ajuga turkestanica* (100 mg/kg) and *Asparagus racemosus* (100 mg/kg) on the effectiveness of an aerobic training regimen. During the experiment, the «Three-Load Swimming Test» (TST) test was carried out with a load of 10% of the animal’s body weight, measurement of grip strength, determination of the level of lactate in the blood, and assessment of post-electrical stimulation recovery of muscle contractility. It has been established that *Ajuga turkestanica* extract (EAT) statistically significantly increases the effectiveness of the aerobic training regime in terms of the following indicators: duration of swimming (load 1, 2, 3), degree of restoration of the amplitude of the M-response. In the group of animals that took *Asparagus racemosus* extract (EAR), similar indicators, as well as the sample index, were higher than in the control group and the comparison drug group, but no statistical significance was noted. In the EAR group, a significantly lower level of lactate in the blood was determined compared to the intact group. Thus, EAT is the most promising means for increasing the effectiveness of an aerobic training regimen.

**Key words:** *plant adaptogens, forced swimming, three-load swimming test, electroneuromyography, actoprotective effect, Ajuga turkestanica, Asparagus racemosus.*

## REFERENCES

1. Capillaries, endothelium and aerobic training / A. A. Nabatov, A. S. Nazarenko, N. Kh. Davletova, F. A. Mavliev // Science and sport: modern trends. 2018. Vol. 21(4). P. 30–36. (In Russ)
2. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств влияющих на физическую работоспособность : Методические рекомендации / Н. Н. Каркищенко, В. Н. Каркищенко, Е. Б. Шустов [et al.]. Москва : Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, 2017. 133 с. (In Russ)
3. In Vivo Electrophysiological Measurement of Compound Muscle Action Potential from the Forelimbs in Mouse Models of Motor Neuron Degeneration / E. Pollari, R. Prior, W. Robberecht [et al.] // Journal of Visualized Experiments. 2018. N 136(57741). DOI: 10.3791/57741
4. Phytoecdysteroids increase protein synthesis in skeletal muscle cells / J. Gorelick-Feldman, D. MacLean, N. Ilic [et al.] // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2008. Vol. 56(10). P. 3532–3537. DOI: 10.1021/jf073059z.

5. Ajuga turkestanica increases Notch and Wnt signaling in aged skeletal muscle / S. T. Arthur, K. A. Zwetsloot, M. M. Lawrence [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2014. Vol. 18(17). P. 2584–2592.
6. O'Leary M. F., Jackman S. R., Bowtell J. L. Shatavari supplementation in postmenopausal women alters the skeletal muscle proteome and pathways involved in training adaptation // European Journal of Nutrition. 2024. Vol. 63(3). P. 869-879. DOI: 10.1007/s00394-023-03310-w

УДК 615.076.8

### ОЦЕНКА ГЕНОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИРОДНЫХ ИСТОЧНИКОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ *CALENDULA OFFICINALIS* И *MENTHA AQUATICA*

Власова А.С., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0000-0280-0536), Ильясов М.З., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0007-7436-8798)

Научные руководители: Соловых Г.Н., д-р биол. наук, проф.,  
заведующий кафедрой биологии (ORCID: 0000-0002-8570-1361),

Тихомирова Г.М., канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры биологии (ORCID: 0009-0004-3663-3413),

Кольчугина Г.Ф., канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры биологии (ORCID: 0000-0001-6521-4809)

Оренбургский государственный медицинский университет  
460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6, Российская Федерация

E-mail: vlasowa.anastasya2017@yandex.ru

Несмотря на развитие фармакологии в области синтеза новых лекарственных препаратов, многие растения по-прежнему остаются незаменимыми источниками биологически активных веществ и широко применяются как вспомогательные средства при терапии многих заболеваний. Лекарственное сырьё подвергается фармакогностическому анализу, однако исследования на тератогенность, мутагенность и канцерогенность проводятся значительно реже. Значимость представленных результатов связана с оценкой генотоксической активности некоторых из лекарственных растений.

**Ключевые слова:** генотоксическая активность, митозугнетающий эффект, митозстимулирующий эффект, *Calendula officinalis*, *Mentha aquatica*, *allium test*.

В настоящее время широко изучаются лекарственные свойства растений, в том числе календулы лекарственной *Calendula officinalis* L. и мяты водной *Mentha aquatica* L. Эти виды широко представлены в фитоценозах и доступны населению. Хорошо изучены их антиоксидантные и противовоспалительные свойства, которые используются для профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта и снижения симптоматики при расстройствах пищеварения. Это объясняется содержащимися в составе биологически активными веществами: эфирными маслами, флавоноидами, каротиноидами, различными кислотами (аскорбиновая, хлорогеновая и др.). Однако отвары данных растений могут обладать и негативными свойствами. Нами была проведена оценка их генотоксической и мутагенной активности.

Для изучения *C. officinalis* и *M. aquatica* использовали *Allium test*, где объектом исследования была меристематическая ткань проростков корней лука-севка *Allium cepa* L. (лук-севок) сорта «Штутгартер Ризен» урожая, предшествующего году исследования, одинакового размера (диаметром 1,5-1,7 см); масса одной луковицы составляла 5-8 г. Данный тест был выбран, т.к. благодаря ему можно исследовать все типы генетических повреждений: геномные, хромосомные, генные.

Материал исследования – цветки *C. officinalis* и листья *M. aquatica*. Сбор лекарственных растений проводился на территории Оренбургской области: календула лекарственная была собрана на приусадебном участке огородного товарищества «Агропроловец», близ города Оренбурга; мята водная – в Шарлыкском районе, на реке Ток.

Собранное растительное сырьё высушивалось, в последующем из него были приготовлены водные вытяжки согласно Регистру Лекарственных Средств РФ (РУ №ЛСР-006556/09), которые использовались в экспериментах.

Для приготовления раствора *C. officinalis* 3,0 г сырья помещали в стеклянную или эмалированную посуду, заливали 100 мл (1/2 стакана) кипятка, накрывали и настаивали 30 минут. Для приготовления раствора *M. aquatica* 2,0 г сырья заливали 1 стаканом (200 мл) горячей воды, настаивали в течение 10-15 минут. Все растворы процеживались. Нами использовались следующие варианты концентраций: 100 %, 10 %, 1 %.

Всего было поставлено 7 вариантов эксперимента: 100 %, 10 % и 1 % для каждого из названных растений (т.е. 6 экспериментальных групп) и контроль. Для этого луковицы *A. cepa* высаживались в стаканчики по 25 мл с рабочими растворами.

В контрольном варианте луковицы помещались в пробирки с дистиллированной водой. Проращивание происходило в течение 3 суток в термостате при температуре +24 °С. Затем у каждой луковицы срезали корни под основание донца.

Для оценки митозугнетающего действия определяли длину корней. Анализ показал, что при 100 % концентрации растворов отсутствовал рост корней в обеих группах.

Для оценки митозомодифицирующего действия изучали митотический индекс (МИ, %), который определяется соотношением числа делящихся клеток к общему числу проанализированных. Для каждого препарата просматривалось 600 клеток, расположенных монослоем, с хорошо прокрашенными ядрами и неповрежденными клеточными стенками. Учитывались клетки, находящиеся на разных фазах митоза. Фазные индексы (ПИ, % – профазный индекс; МИ, % – метафазный; АИ, % – анафазный; ТИ, % – телофазный) определяются как количество клеток, которые находятся на стадии профазы, метафазы и т. д. к общему количеству проанализированных митозов.

Отдельно регистрировались клетки на стадии анафазы и телофазы с хромосомными aberrациями (ХА) и отстаиваниями хромосом. Хромосомные aberrации – это изменение структуры хромосом при мутациях, которые включают делеции, инверсии, дупликации и транслокации.

Статистическую обработку проводили в MS Office Excel. Значение статистической погрешности составляло 5 %.

Анализ спектра aberrаций проводили по классификации [1] с выделением хроматидных и хромосомных мостов и фрагментов, а также отстаиваний хромосом (геномные мутации), трехполюсных митозов и К-митозов. При оценке отстаиваний учитывали хромосомы, лежащие отдельно от разошедшихся анафазных шапок на расстоянии, превышающем толщину хромосомы не менее чем в два раза.

Вычислялся процент ХА по формуле:

$$XA, \% = \frac{A}{AT} \times 100 \%,$$

где  $AT$  – число клеток находящихся на стадии ана-телофазы;

$A$  – число аномальных ана-телофаз.

Доля клеток с нарушениями митоза (НМ), к которым относятся отстаивания хромосом, трехполюсные и асимметричные митозы определялась по формуле:

$$HM, \% = \frac{H}{AT} \times 100 \%,$$

где  $H$  – число клеток с нарушениями митоза на стадии ана-телофазы.

Для оценки митотоксической активности определялся митотический индекс ( $MI$ ) в меристеме проростков корешков.

Определение величины митотического индекса ( $MI$ ) проводилось по формуле:

$$MI, \% = \frac{(П + M + AT)}{N} \times 100 \%,$$

где  $П, M, AT$  – количество клеток, находящихся соответственно на стадиях профазы, метафазы и ана-телофазы;

$N$  – общее количество проанализированных клеток.

Для выяснения возможных причин нарушений митоза определялись фазные индексы ( $ФИ$ ) – отношение числа клеток, находящихся на разных фазах митоза, к общему количеству делящихся клеток:

$$FI, \% = \frac{\Phi}{(П + M + AT)} \times 100 \%,$$

где  $\Phi$  – количество клеток, находящихся на данной фазе митоза.

На основании сопоставления митотического и фазных индексов в контрольном и опытном вариантах делалось предположение о характере действия содержащихся в растворах митотоксикантов. Обращали внимание на следующие нарушения митотического индекса:

1. Снижение митотического индекса по сравнению с контролем определялось как «митозугнетающий эффект» (МУЭ) [6].
2. Повышение митотического индекса по сравнению с контролем определялось как «митозстимулирующий эффект» (МСЭ) [6].
3. Отсутствие изменения величины митотического индекса по сравнению с контролем, но изменено соотношение фазных индексов [6]. В этом случае может наблюдаться увеличение числа клеток с задержкой на одних фазах деления с одновременным уменьшением числа клеток, находящихся на других фазах.

Таким образом, определение митотического индекса позволяет регистрировать митотоксическое действие вещества, а расчеты фазных индексов помогают выявить механизм этого действия [5].

В ходе работы нами было просмотрено 10200 клеток, из них клеток, находящихся на стадиях митоза – 6170.

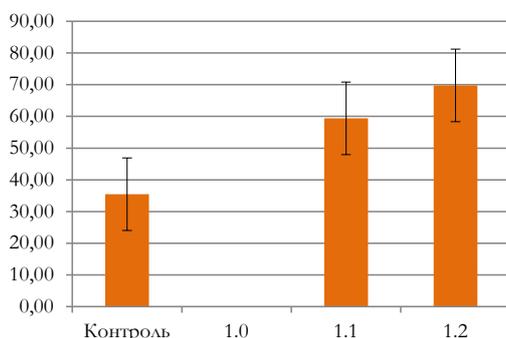
Оценка уровня митотоксического эффекта проводилась по показателю «выраженности митотоксического эффекта» (ВМТЭ) (табл.) [6].

**Таблица – Оценка выраженности митотоксического эффекта**

Метод	Показатель	ВМТЭ			
		Отсутствие	Слабый	Средний	Сильный
Учет НМ по изменению МИ у <i>Allium cepa</i>	Изменение контрольного уровня митотической активности (разность)	Отсутствие достоверных различий	Достоверные различия на 0,6-1,5 % (ВМТЭ 2-5 баллов)	На 1,5-3 % (ВМТЭ 5-10 баллов)	Более чем на 3 % (ВМТЭ более 10 баллов)
Учет НМ по изменению ФИ у <i>Allium cepa</i>	Изменение относительной длительности фаз митоза (разность)	Отсутствие достоверных различий	Достоверные различия на 3-15 (ВМТЭ 2-5 баллов)	На 15-30 % (ВМТЭ 5-10 баллов)	Более чем на 30 % (ВМТЭ более 10 баллов)

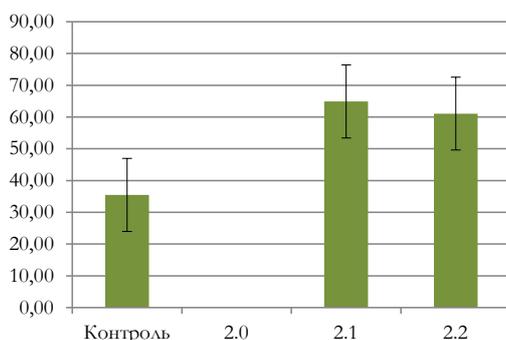
Примечание: НМ – доля клеток с нарушениями митоза; МИ – митотический индекс; ФИ – фазные индексы, ВМТЭ – выраженность митотоксического эффекта

Среднее значение митотического индекса при анализе календулы лекарственной в разных разведениях по сравнению с контролем (рис. 1) показало, что при отсутствии разведения, то есть в цельной вытяжке, рост корешков отсутствовал, что свидетельствует о ярко выраженном митозугнетающем эффекте. При разведении раствора в 10 и 100 раз происходит увеличение митотической активности по сравнению с контролем соответственно в 1,5 и 2 раза, что свидетельствует о выраженном митозстимулирующем эффекте.



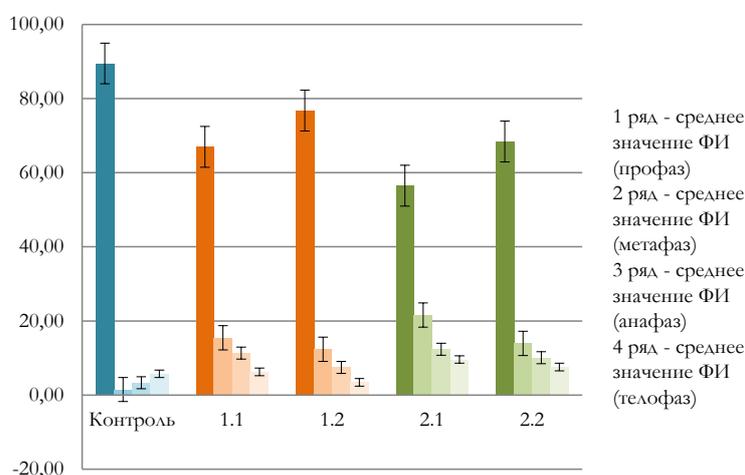
**Рисунок 1.** Среднее значение митотического индекса в анализе проб *Calendula officinalis*.  
Водные растворы *Calendula officinalis*: 1.0 – без разведения; 1.1 – разведение в 10 раз; 1.2 – разведение в 100 раз

Подобные результаты были получены при анализе средних значений митотического индекса мяты водной (рис. 2), под действием цельной водной вытяжки рост корешков отсутствовал, а при воздействии водной вытяжки разведенной в 10 и 100 раз отмечалось увеличение митотической активности по сравнению с контролем в 2 раза, то есть регистрировался митозстимулирующий эффект.



**Рисунок 2.** Средние значения митотического индекса в анализе проб *Mentha aquatica*.  
Водные растворы *Mentha aquatica*: 1.0 – без разведения; 1.1 – разведение в 10 раз; 1.2 – разведение в 100 раз

Результаты анализа полученных данных показали, что во всех экспериментах отмечается преобладание клеток на стадии профазы митоза. Однако в последующем мы отмечали увеличение количества метафаз и как следствие – повышение митозиндексного индекса в клетках корешка лука по сравнению с контролем, что может свидетельствовать о задержке клеток в этой стадии под действием биологически активных веществ водной вытяжки растений. Выявленное повышение метафазного индекса, за счёт митозстимулирующего эффекта веществ в водных вытяжках изучаемых растений, говорит о слабовыраженном митотоксическом действии водных вытяжек растений, которое может способствовать запуску процессов канцерогенеза (рис. 3).



**Рисунок 3.** Среднее значение фазных индексов в разведениях растворов *Calendula officinalis* и *Mentha aquatica*.  
ФИ – фазный индекс

На основании сопоставления митотического и фазного индексов в контрольном и опытных вариантах можно сделать предположение о характере действия водной вытяжки на меристему клеток *Allium cepa* [6]. Полученные нами данные показали колебания метафазного индекса в границах от 3 до 15 % в водной вытяжке календулы лекарственной и от 15 до 30 % в водной вытяжке мяты водной, что свидетельствует о слабой и средней выраженности митотоксической активности водных вытяжек исследуемых растений.

Таким образом, по результатам анализа генотоксической активности выявлено:

1. Водные вытяжки растений *Calendula officinalis* и *Mentha aquatica* обладают выраженным митозстимулирующим действием при разведении в 10 и 100 раз;
2. Важно отметить, что при соотношении фазных индексов преобладают метафазы, т.е. на данной стадии произошла задержка митоза, это свидетельствует о слабом митотоксическом эффекте;
3. Митотоксический эффект выражается задержкой клеток в определённых фазах митоза и оценивается по шкале ВМТЭ;
4. При исследовании водных вытяжек *C. officinalis* и *M. aquatica* отмечаются колебания метафазного индекса в границах от 3 до 15 % в водной вытяжке календулы лекарственной и от 15 до 30 % в водной вытяжке мяты водной, что свидетельствует о слабой и средней выраженности митотоксической активности соответственно;
5. Водные вытяжки *C. officinalis* и *M. aquatica* не вызывают хромосомные aberrации, что говорит в пользу отсутствия мутагенного эффекта.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено с использованием средств кафедры биологии ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение  
76.31.00 Фармакология  
76.31.31 Фармакогнозия  
76.31.33 Биофармация

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко Л. В. Дукельская А. В. Методы тестирования генетической активности факторов окружающей среды // Экологическая генетика. 2007. Т. 5. N 1. С. 42-44.
2. Лекарственные растения Оренбуржья (ресурсы, выращивание и использование) / Н. Ф. Гусев, Г. В. Петрова, О. Н. Немерешина. Оренбург: Изд. центр ОГАУ, 2007. 332 с.
3. Омельчук М. А. Календула лекарственная – источник сырья для новых лекарственных препаратов // Современные методы исследования лекарственных растений: Научные труды. Т. XX. Москва: 1983. С. 188–192.
4. Песня Д. С., Серов Д. А., Вакорин С. А., Прохорова И. М. Исследование токсического, митозмодифицирующего и мутагенного действия Борщевика Сосновского // Ярославский педагогический вестник. 2011. Т. 3. N. 4. С. 93-98.
5. Прохорова И. М., Ковалева М. И., Фомичева А. Н. Генетическая токсикология: лабораторный практикум. Ярославль: ЯрГУ, 2005. 132 с.
6. Фомичева А. Н. Пространственно-временная динамика генотоксической активности воды малой реки в условиях многофакторной антропогенной нагрузки: (На примере р. Которосль) : Автореф. дис. канд. биол. наук. Астрахань. 2004. 24 с.

### SUMMARY

#### ASSESSMENT OF THE GENOTOXIC ACTIVITY OF NATURAL SOURCES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES *CALENDULA OFFICINALIS* AND *MENTHA AQUATICA*

Vlasova A.S., 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0000-0280-0536),

Piyasov M.Z., 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0007-7436-8798)

Academic advisors: Solovykh G.N., PhD, Prof., head of the Department of Biology (ORCID: 0000-0002-8570-1361),

Tikhomirova G.M., PhD, associate professor at the Department of Biology (ORCID: 0009-0004-3663-3413),

Kolchugina G.F., PhD, associate professor at the Department of Biology (ORCID: 0000-0001-6521-4809)

Orenburg State Medical University

6, Sovetskaya st., Orenburg, 460000, Russian Federation

E-mail: vlasowa.anastasya2017@yandex.ru

Despite the development of pharmacology in the field of synthesis of new drugs, many plants still remain indispensable sources of biologically active substances and are widely used as adjuncts in the treatment of many diseases. Medicinal raw materials are subjected to pharmacognostic analysis, however, studies on teratogenicity, mutagenicity and carcinogenicity are conducted much less frequently. The significance of the presented results is related to the assessment of the genotoxic activity of some of the medicinal plants.

**Key words:** *genotoxic activity, Calendula officinalis, water mint, Mentha aquatica, allium test.*

## REFERENCES

1. Bondarenko L. V., Dukel'skaja A. V. Metody testirovaniya geneticheskoy aktivnosti faktorov okruzhajushhej sredy // Jekologicheskaja genetika. 2007. Vol. 5(1). P. 42–44. (In Russ).
2. Lekarstvennyye rastenija Orenburzh'ja (resursy, vyrashhivanie i ispol'zovanie) / N. F. Gusev, G. V. Petrova, O. N. Nemereshina. Orenburg: Izd. centr OGAU, 2007. 332 p. (In Russ).
3. Omel'chuk M. A. Kalendula lekarstvennaja – istochnik syr'ja dlja novyh lekarstvennyh preparatov // Sovremennye metody issledovanija lekarstvennyh rastenij: Nauchnye trudy. Vol. XX. Moscow: 1983. P.188–192 (In Russ).
4. Pesnya D. S., Serov D. A., Vakorin S. A., Prokhorova I. M. Research of the Toxic, Mitosis Modifying and Mutagen Effect of Heracleum Sosnowskyi // Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik. 2011. Vol. 3(4). P. 93-98. (In Russ).
5. Prohorova I. M., Kovaleva M. I., Fomicheva A. N. Geneticheskaja toksikologija: laboratornyj praktikum // Jaroslavl': JarGU, 2005. 132 p (In Russ).
6. Fomicheva A. N. Prostranstvenno-vremennaja dinamika genotoksicheskoj aktivnosti vody maloj reki v uslovijah mnogofaktornoj antropogennoj nagruzki: (Na primere r. Kotorosl'): avtoref. dis. kand. biol. nauk. Astrahan'. 2004. 24 p. (In Russ).

УДК 61:615.1

### ПОЛИПИЛЛ: ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Волченкова Д.А., студ. 3 курса, Орехво А.Н., студ. 3 курса

Руководитель: Шульга Н.И., преподаватель

Петербургский государственный университет путей сообщения Императора Александра I,

Санкт-Петербургский медицинский колледж

191040, Санкт-Петербург, Кузнечный пер., д. 20, Российская Федерация

E-mail: volcenkovadara8@gmail.com

Полипилл, представляющий собой комбинированную терапию в виде одной таблетки, содержащей несколько ключевых лекарств, стал объектом значительного интереса в медицинском сообществе. В данной работе рассматривается эффективность и практическое применение полипилла в контексте профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Описываются преимущества и возможные недостатки данного подхода, а также предполагаемые перспективы для будущих исследований.

**Ключевые слова:** полипилл, сердечно-сосудистые заболевания, 3D-печать.

Актуальность обусловлена ростом интереса к инновационным методам лечения и профилактики болезней сердечно-сосудистой системы. Полипилл представляет собой инновационный метод комбинированной терапии, который обещает снизить риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов. В контексте увеличивающейся заболеваемости и смертности от инфарктов, инсультов и других сердечно-сосудистых заболеваний, исследования и обсуждения этой темы имеют важное значение. Полипилл также обладает потенциалом для улучшения соблюдения режима приема лекарств пациентами, упрощая их лечение и снижая вероятность упущения доз или пропуска приемов различных препаратов. Таким образом, тема полипилла остается актуальной с практической и клинической точек зрения, а также в контексте развития универсальных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин смертности во всем мире. Для предотвращения сердечных приступов, инсультов и других осложнений, критически важно найти эффективные методы лечения и профилактики. Особенно это необходимо в странах с низким и средним уровнем экономического развития, где происходит неконтролируемый рост заболеваний. Большинство лекарственных средств, применяемых в настоящее время, высокоэффективны для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Это аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), статины,  $\beta$ -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов. Несмотря на то, что эти препараты эффективно снижают сердечно-сосудистый риск, они не используются в оптимальном режиме даже в развитых странах. Плохая приверженность к поликомпонентному режиму терапии – главное препятствие в эффективности терапии. В странах с низким и средним уровнем экономического развития стоимость такой терапии – еще одно препятствие эффективной терапии.

По данным нескольких исследований, для преодоления этих препятствий была выдвинута концепция «полипилл». Попытки использования этой концепции датируются давно. Ведь идея о комбинированной терапии была предложена зарубежными исследователями еще в начале 2000-х годов. В свою очередь, российские ученые также активно занимаются исследованиями в области полипилла. Например, исследователи Московского института общей генетики Российской академии наук участвуют в разработке таких таблеток и изучают их применение на практике. Такие ученые как Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледаева А.А. и другие изучают эффективность этого подхода в контексте российской популяции.

Полипилл представляет собой инновационный подход, объединяющий несколько ключевых лекарственных средств в одной таблетке. Главными компонентами являются статины и блокаторы рецепторов ангиотензина, но полипилл также может включать  $\beta$ -блокаторы или блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, диуретики, фолевую кислоту,

ацетилсалициловую кислоту. Этот комплексный подход позволяет оказывать действие на несколько факторов риска одновременно, что делает его особенно привлекательным для пациентов.



Рисунок 1. Состав таблетки полипила

Исследования показывают, что применение полипила приводит к существенному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высокими факторами риска. Ведь он содержит активные ингредиенты, направленные на снижение артериального давления, уровня холестерина и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Кроме того, использование полипила может способствовать улучшению соблюдения режима приема лекарств т. к. комбинация нескольких лекарств в одной таблетке упрощает прием, что повышает эффективность профилактических мероприятий. Это особенно важно для пациентов, которым назначено множество лекарств.

Еще одно его потенциальное преимущество – экономия. Комбинация нескольких лекарств в одной таблетке может быть более экономически эффективной, особенно в контексте снижения расходов на лекарства для пациентов.

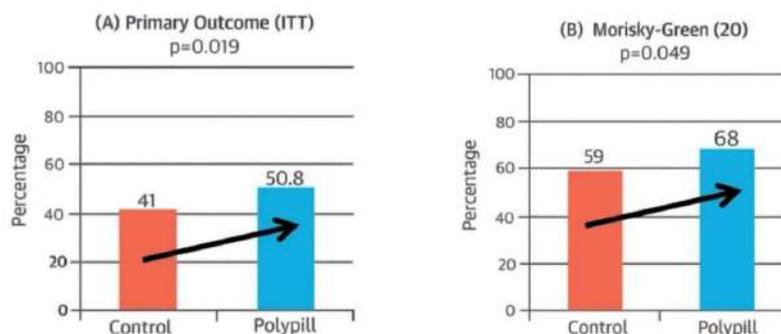


Рисунок 2. Клиническое исследование, демонстрирующее повышение приверженности к лечению. Secure (EC), 2022 г.

Эти факторы подчеркивают потенциальное значение полипила как инструмента для улучшения лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на явные преимущества, полипилл стал объектом дискуссий ученых, ведь при его применении могут возникать определенные сложности.

Фиксированность (неизменяемость) доз компонентов в комбинированной таблетке предполагает отсутствие гибкости в лечении пациента, которая может стать необходимой при подборе индивидуального режима многокомпонентной терапии. У врача может отсутствовать уверенность в необходимости использования всех компонентов комбинированной таблетки. Могут возникнуть трудности в идентификации развивающихся нежелательных явлений. Существуют некоторые ограничения в подборе компонентов, возможно незнание состава препарата врачом. Сложна и сама технология создания комбинированной таблетки. При ее производстве важно соблюдать баланс фармакокинетических параметров различных препаратов, входящих в ее состав, что позволит свести к минимуму нежелательные взаимодействия препаратов.

Одним из основных недостатков полипила является возможность возникновения антагонизма или синергизма с другими принимаемыми препаратами. Кроме того, полипилл может быть неэффективным для некоторых индивидуальных случаев.

Такие вопросы требуют дальнейших клинических рандомизированных исследований, желательно длительных (3-5 лет), с оценкой фармакологической биоэквивалентности, терапевтической эквивалентности, переносимости и безопасности комбинированной таблетки полипилл для определения оптимальной стратегии применения.

Новые технологии, такие как 3D-печать, сыграли ключевую роль в революционизации производственных процессов в различных отраслях. Повествование верно в секторе здравоохранения, где 3D-печать постепенно делает свой след. Совсем недавно 3D-печать все чаще используется для разработки персонализированных лекарств с повышенной надежностью.

Ожидается, что исключительная способность 3D-печати разрабатывать лекарства с высокой степенью точности, особенно в соответствии с требованиями пациентов, увеличит внедрение 3D-печати на рынке полипиллов. Несколько фармацевтических компаний склонны принимать лекарства для 3D-печати с различными лекарственными соединениями, такими как политаблетки. Растущая осведомленность о преимуществах 3D-печатных лекарств, вероятно, повлияет на спрос на 3D-печатные полипиллы в ближайшие годы.

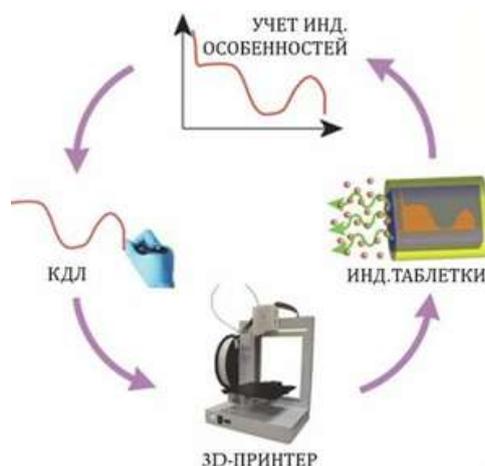


Рисунок 3. Схема последовательности изготовления полипилла на 3D-принтере

В то время как новые технологии продолжают проникать в сектор здравоохранения, научно-исследовательская деятельность будет продолжать ускорять разработку новых продуктов для полипиллов. Несколько исследований на рынке полипильных продуктов направлены на открытие новых полипильных продуктов и потенциальные преимущества их.

Перспективы развития полипилла включают в себя улучшение состава препарата, чтобы он был более эффективным и безопасным для пациентов.

Также исследования направлены на разработку персонализированных полипиллов, которые учитывают индивидуальные потребности пациентов. Одной из перспектив является сокращение количества таблеток в полипилле, что делает его удобным для приема.

Все выше перечисленное свидетельствует о потенциале данного комбинированного препарата в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования в этой области продолжаются, и перспективы развития полипилла связаны с улучшением эффективности, безопасности и удобства применения. Однако необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого пациента и возможные побочные эффекты при применении данного препарата. Дальнейшие исследования и клинические наблюдения могут раскрыть дополнительные аспекты применения полипилла и его роль в поддержании здоровья сердечно-сосудистой системы.

Полипилл представляет собой многообещающий инструмент в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, однако требует дальнейших исследований и разработки для оптимизации применения. Несмотря на вызовы, связанные с его использованием, полипилл может стать ключевым элементом в улучшении результата лечения сердечно-сосудистых заболеваний и повышении качества жизни пациентов.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

76.31.29 Клиническая фармакология

УДК 615.22

#### АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 6H-1,3,4-ТИАДИАЗИНА СОЕДИНЕНИЯ L-36 НА РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЯХ АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА

Гашева М.С., студ. 5 курса, Гришанин Г.В., студ. 3 курса, Кучерявенко А.С., студ. 5 курса

Руководитель: Сиротенко В.С., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики

Волгоградский государственный медицинский университет

400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, Российская Федерация

E-mail: sleepyalaska@mail.ru

На двух моделях артериального тромбоза сонной артерии крыс было показано, что соединение L-36 по уровню антитромботической активности превосходит препарат сравнения (ацетилсалициловую кислоту) в 3 раза. Дозозависимое пролонгирование времени окклюзии сонной артерии позволило рассчитать показатель медианной эффективной дозы ( $ED_{50}$ ) для соединения L-36, который на модели тромбоза, индуцированного хлоридом железа (III) составил 36,5 мг/кг. Значение  $ED_{50}$  для соединения L-36 на модели тромбоза, индуцированного электрическим током, составило 24,8 мг/кг.

**Ключевые слова:** антитромботическая активность, артериальный тромбоз, ацетилсалициловая кислота, производные тиадiazина.

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания сердечно-сосудистой системы остаются лидирующей причиной смертности во всем мире уже 20 лет. С 2000 г. число случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний возросло более чем на 2 миллиона и в настоящий момент достигает почти 9 миллионов [1]. В наши дни тромбоэмболические заболевания занимают третье место по распространенности среди сердечно-сосудистых заболеваний. Тромбообразование и тромбоэмболии ежегодно являются причиной смертности почти 25 миллионов человек и причиной инвалидизации населения [2]. Особая опасность внутрисосудистого образования тромбов заключается в том, что проявления острой ишемии обычно возникают внезапно, до 50 % больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии умирают в течение 30 минут от момента ее возникновения [4]. Артериальные тромбы являются важным фактором, определяющим исход заболеваний сердечно-сосудистой системы, поэтому остается актуальным поиск новых фармакологически активных соединений для подбора эффективной антитромботической терапии [3].

Для производных тиадиазина описаны высокая антиагрегантная, анальгезирующая, противовоспалительная и антиоксидантная активность [4]. Рост концентрации провоспалительных цитокинов способствует активации системы свертывания крови. Гипервоспаление влечет за собой повышение прокоагуляционного потенциала, а активация факторов гемостаза поддерживает воспалительный процесс, что повышает риски тромбообразования. Сочетание противовоспалительной, антиоксидантной и антитромботической активности у производных тиадиазина позволяет рассматривать их как перспективный класс соединений для профилактики и лечения артериальных тромбозов на фоне инфекционных процессов, в том числе COVID-19.

Целью работы стало изучение антитромботической активности нового производного 6H-1,3,4-тиадиазина соединения L-36 на различных моделях артериального тромбоза.

Антитромботическое действие соединения L-36 было изучено на 84 нелинейных крысах-самцах массой 180-220 г. Оценку антитромбогенных свойств проводили методом доплерографии по визуальной картинке на мониторе компьютера и изменению характера звука кровотока.

Соединение L-36 было изучено в дозах: 14,0 мг/кг, 27,8 мг/кг, 55,6 мг/кг при однократном внутрижелудочном введении. Препарат сравнения – ацетилсалициловая кислота – в дозах 34,4 мг/кг, 68,8 и 137,6 мг/кг при однократном внутрижелудочном введении. Введение тестируемых образцов осуществлялось за 2 часа до инициации процессов тромбообразования. Наркотизацию крыс проводили хлоралгидратом в дозе 400 мг/кг.

Для модели тромбоза, индуцированного аппликацией хлорида железа (III): через 10 мин после введения хлоралгидрата производилось послойное вскрытие кожи и мышц с выделением сонной артерии на 2 см в длину. Для изоляции сосуда от тканей подкладывали ванночку из парафиновой бумаги размером 1 см с ватным диском размером 2 мм на 8 мм.

К сосуду подводили ультразвуковой датчик аппарата доплера (Минимакс-Доплер-К, СП «Минимакс») неинвазивным способом, производили регистрацию исходных параметров кровотока в течение 1 мин. После аппликации 50 % раствора хлорида железа (III) на ватный диск (20 мкл) регистрацию кровотока проводили до полной окклюзии сонной артерии.

Для модели тромбоза, индуцированного электрическим током: к участку сосуда длиной 1 см подводили титановые электроды, на место их контакта с артерией наносили акустический гель. Для изолирования окружающих тканей под сонную артерию подводили парафиновую бумагу. На расстоянии 1 см от данного участка по ходу кровотока устанавливали датчик доплера (Минимакс-Доплер-К, СП «Минимакс») с рабочей частотой ультразвукового зондирования 25 МГц. Индукция тромбоза сонной артерии проводилась постоянным электрическим током с напряжением 12 В, сила тока при этом составляла 50 Ма. Воздействие проводилось до момента полной окклюзии артерии тромбом.

Для статистической обработки данных использовали критерий one-way ANOVA с поправкой Тьюки при помощи программы GraphPad Prism 7.0, а также встроенных функций Microsoft Excel 2019 (среднее значение, стандартная ошибка среднего).

На первом этапе была изучена антитромботическая активность субстанции соединения L-36 и препарата сравнения ацетилсалициловой кислоты при пероральном введении крысам в дозах ED<sub>50</sub> антиагрегантной активности *in vivo*. Среднее время окклюзии сонной артерии в контрольной группе животных, которым вводилась вода очищенная, составило 19,2 мин. При этом субстанция соединения L-36 в дозе 14,0 мг/кг способствовала удлинению времени образования тромба на 16,0 % в дозе 27,8 мг/кг – на 46,3 % (p<0,05) больше значений, полученных в контрольной группе животных. Дальнейшее увеличение дозы вещества L-36 до 55,6 мг/кг приводило к пролонгированию времени окклюзии каротидной артерии на 72,0 % (p<0,05). Дозозависимое изучение антитромботической активности субстанции L-36 позволило рассчитать показатель медианной эффективной дозы (ED<sub>50</sub>), который составил 36,5 мг/кг. Препарат сравнения ацетилсалициловая кислота в дозе 34,4 мг/кг повышала данный показатель до 20,8 мин, что на 16,8 % больше показателя контрольной группы. Увеличение дозы ацетилсалициловой кислоты до 68,8 и 137,6 мг/кг приводило к статистически значимому пролонгированию времени наступления полной окклюзии сонной артерии на 35,7 (p<0,05) и 63,6 % (p<0,05) соответственно. При этом ED<sub>50</sub> ацетилсалициловой кислоты составила 110,3 мг/кг (табл. 1).

Таким образом, субстанция соединения L-36 на данной модели артериального тромбоза проявила выраженную антитромботическую активность и по показателю ED<sub>50</sub> превосходила препарат сравнения ацетилсалициловую кислоту в 3 раза.

**Таблица 1 – Антитромботическая активность соединения L-36 и ацетилсалициловой кислоты на модели артериального тромбоза сонной артерии крыс, индуцированного аппликацией 50 % раствора хлорида железа (III) при однократном внутривенном введении (M±SEM) (n=6)**

№ п/п	Тестируемый образец	Доза, мг/кг	Время окклюзии сонной артерии, мин	Δ% пролонгирования времени окклюзии сонной артерии	ED <sub>50</sub> , мг/кг
1	Контроль	–	19,2±0,3	–	–
2	L-36	14,0	22,3±0,5	16,0±2,8	36,5
		27,8	28,1±1,7*	46,3±8,8*	
		55,6	33,0±1,1*	72,0±5,5*	
3	Ацетилсалициловая кислота	34,4	20,8±1,3	16,8±7,1	110,3
		68,8	26,3±0,9*	35,7±4,7*	
		137,6	32,7±2,4*	63,6±16,4*	

Примечание: \*различия статистически значимы по отношению к контролю (критерий one-way ANOVA с поправкой Тьюки,  $p \leq 0,05$ ); ED<sub>50</sub> – медианная эффективная доза.

На втором этапе исследования было проведено моделирование тромбоза сонной артерии крыс электрическим током. Данная модель тромбоза позволяет воспроизвести максимально приближенное острое повреждение эндотелия, наблюдаемое в клинической практике. После воздействия постоянного электрического тока на сонную артерию крыс было зафиксировано среднее время окклюзии сосуда в группе контрольных животных, которое составило 14,7 мин. Однократное внутривенное введение соединения L-36 и ацетилсалициловой кислоты в дозах ED<sub>50</sub> антиагрегантной активности *in vivo* способствовало пролонгированию времени полной окклюзии сонной артерии на 62,1 ( $p < 0,05$ ) и 33,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Изучение соединения L-36 в дозах 14,0 и 55,6 мг/кг позволило выявить дозозависимое удлинение времени остановки кровотока в сонной артерии на 29,3 ( $p < 0,05$ ) и 91,6 % ( $p < 0,05$ ), соответственно. Значение ED<sub>50</sub> для соединения L-36 на данной модели тромбоза составило 24,8 мг/кг. Препарат сравнения ацетилсалициловая кислота также проявил дозозависимое антитромботическое действие. Показатель ED<sub>50</sub> для референса составил 62,5 мг/кг (табл. 2).

**Таблица 2 – Антитромботическая активность соединения L-36 и ацетилсалициловой кислоты на модели тромбоза сонной артерии крыс, индуцированного электрическим током при однократном внутривенном введении (M±SEM) (n=6)**

№ п/п	Тестируемый образец	Доза, мг/кг	Время окклюзии сонной артерии, мин	Δ% пролонгирования времени окклюзии сонной артерии	ED <sub>50</sub> , мг/кг
1	Контроль	–	14,7±0,6	–	–
2	L-36	14,0	19,0±0,6*	29,3±3,9*	24,8
3		27,8 <sup>1</sup>	23,8±0,9*	62,1±6,4*	
4		55,6	28,2±1,1*	91,6±7,3*	
5	Ацетилсалициловая кислота	17,2	15,9±0,3*	8,3±2,2*	62,5
		34,4 <sup>1</sup>	19,6±0,4*	33,2±2,8*	
		68,8	22,5±0,5*	53,1±3,3*	

Примечание: <sup>1</sup>дозы ED<sub>50</sub> антиагрегантной активности *in vivo*; \*различия статистически значимы по отношению к контролю (критерий one-way ANOVA с поправкой Тьюки,  $p \leq 0,05$ ); ED<sub>50</sub> – медианная эффективная доза.

Таким образом, на двух моделях артериального тромбоза была показана высокая антитромботическая активность соединения L-36, превосходящая таковую для ацетилсалициловой кислоты. Такая высокая эффективность в отношении предупреждения процессов тромбообразования позволяет судить о веществе L-36 как о молекуле-кандидате для создания на ее основе эффективного корректора повышенного тромботического потенциала крови.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено с использованием гранта Министерства образования и науки России (соглашение № 075-15-2020-777 от 01 октября 2020 г.) на выполнение крупных научных проектов по приоритетным направлениям научно-технического развития в рамках подпрограммы «Фундаментальные научные исследования в интересах долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства» Государственной программы Российской Федерации «Научно-техническое развитие Российской Федерации».

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение  
76.31.00 Фармакология

## ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. // Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (Дата обращения: 14.02.2024).
2. Бокарев И. Н., Попова Л. В. Современные проблемы тромбозов артерий и вен // Практическая медицина. 2014. Т. 6. N. 82. С. 13–17.
3. Антиагрегантная активность ангиопура на моделях артериального и венозного тромбоза / А. А. Спасов, А. Ф. Кучерявенко, В. С. Сиротенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84. N. 9. С. 20–23. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-9-20-23
4. Highly potent anti-inflammatory, analgesic and antioxidant activities of 3,5-disubstituted tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine thiones / N. Arshad, S. Jawaid, J. Hashim [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2023. Vol. 79(129068). DOI: 10.1016/j.bmcl.2022.129068

## SUMMARY

### ANTITHROMBOTIC ACTIVITY OF THE NEW 6H-1,3,4-THIADIAZINE DERIVATIVE OF COMPOUND L-36 IN VARIOUS MODELS OF ARTERIAL THROMBOSIS

**Gasheva M.S.**, 5<sup>th</sup> year student, **Grishanin G.V.**, 3<sup>rd</sup> year student, **Kucheryavenko A.S.**, 5<sup>th</sup> year student  
Academic advisor: **Sirotenko V.S.**, PhD, associate professor at the Department of Pharmacology and Bioinformatics  
Volgograd State Medical University  
1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400066, Russian Federation  
E-mail: [sleepyalaska@mail.ru](mailto:sleepyalaska@mail.ru)

In two models of arterial thrombosis of the carotid artery of rats, it was shown that the compound L-36 surpasses the comparison drug (acetylsalicylic acid) by 3 times in terms of antithrombotic activity. Dose-dependent prolongation of the carotid artery occlusion time made it possible to calculate the median effective dose (ED<sub>50</sub>) index for the L-36 compound, which was 36.5 mg/kg on the model of iron (III) chloride-induced thrombosis. The ED<sub>50</sub> value for the L-36 compound in the electric current-induced thrombosis model was 24.8 mg/kg.

**Key words:** *antithrombotic activity, arterial thrombosis, acetylsalicylic acid, thiadiazine derivatives.*

## REFERENCES

1. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019 / World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (Available at: 14.02.2024).
2. Bokarev I. N., Popova L. V. Modern problems of thrombosis of arteries and veins // Practical medicine. 2014. Vol. 6(82). P. 13–17. (In Russ)
3. Antiplatelet activity of angipura on models of arterial and venous thrombosis / A. A. Spasov, A. F. Kucheryavenko, V. S. Sirotenko [et al.] // Experimental and clinical pharmacology. 2021. Vol. 84(9). P. 20–23. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-9-20-23 (In Russ)
4. Highly potent anti-inflammatory, analgesic and antioxidant activities of 3,5-disubstituted tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine thiones / N. Arshad, S. Jawaid, J. Hashim [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2023. Vol. 79(129068). DOI: 10.1016/j.bmcl.2022.129068

УДК 159.929

### ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ КИСПЕПТИНОВ КОСТИСТЫХ РЫБ И АНАЛОГОВ КИСПЕПТИНА МЛЕКОПИТАЮЩИХ НА ПОВЕДЕНИЕ *DANIO RERIO* В ТЕСТЕ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

**Гольц В.А.**, асп. 2 курса (ORCID: 0009-0001-2716-318)

Руководители: **Лебедев А.А.**, д-р биол. наук, проф., заведующий лабораторией общей фармакологии (ORCID: 0000-0003-0297-0425),

**Шабанов П.Д.**, д-р мед. наук, проф., заведующий отделом нейрофармакологии (ORCID: 0000-0003-1464-1127)

Институт экспериментальной медицины

197022, Санкт-Петербург, ул. академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

E-mail: [digitalisobscura@mail.ru](mailto:digitalisobscura@mail.ru)

В настоящей работе изучали последствия социальной изоляции у *Danio rerio* и связанного с ней расстройства поведения. В результате проведенного исследования показано, что наиболее эффективны по действию аналоги киспептина млекопитающих. На фоне введения препаратов было увеличено число подплываний к перегородке с сородичами

и снижено латентное время. Кисспептин костистых рыб Kiss1 также демонстрировал эффективность. Таким образом, препараты нейропептида кисспептина можно рассматривать как средство для снижения тревожности.

**Ключевые слова:** *Danio rerio*; *kiss1*; *kiss2*; *KS6*; *KS10*; тревожность; страх; социальная изоляция; анксиолитический эффект.

Рыбы вида *Danio rerio* все чаще используются как модельный организм в различных областях исследований, таких как нейробиология, токсикология, в изучении экологии и лекарственных препаратов [1], а также в ещё одном значимом направлении – фармакологии алкоголизма [2,3] и для изучения других психических расстройств в связи с высокой плодовитостью, неприхотливостью в содержании, небольших экономических затратах, а также сходством с геномом человека. *Danio* также имеют сходные особенности в социальном поведении с людьми, поэтому под данный организм стали разрабатывать различные поведенческие тесты, аналогичные тестам, которые проводятся на крысах.

*Danio rerio* – высокосоциальные животные, и уже на 2-3 неделе начинают активное общение с сородичами. Рыбки *Danio* как в дикой, так и в искусственной среде образуют косяки, которые включают в себя как большие стаи, так и небольшие группы.

Социальная изоляция вызывает серьезные психологические последствия как у людей, так и у животных. Ещё на ранних этапах развития личинки *Danio*, которые росли по отдельности, в отличие от личинок, выросших в группе, демонстрировали в дальнейшем повышенный уровень тревожности. Недавние исследования показывают, что взрослые рыбы *Danio*, выращенные в полной изоляции («одинокие» в поведении), напоминают антисоциальных рыб-одиночек, встречающихся в нормальных популяциях. Показано, что любая изоляция, особенно ранняя, снижает уровень метаболизма дофамина, снижая не только мотивационный компонент, но и повышая уровень тревожности и депрессии [4].

Социальное окружение влияет и на реакцию к психоактивным веществам. Например, 1 % этанол в течение 20 минут вызывает анксиолитическое поведение у взрослых рыбок *Danio*, содержащихся индивидуально, но не в группе. Размер группы также влияет на предпочтение рыбами *Danio* светлого и темного: в группах из 8 рыбок меньше избегают белого, чем в группах из 1-4 рыб. Следовательно, нарушения социального взаимодействия важны в понимании развития психических заболеваний и разработки новых препаратов.

В качестве экспериментальных средств, направленных на снижение тревоги, стресса и депрессивных эпизодов, стали изучать нейропептиды, так как они связаны не только с физиологией стресса, но имеют клиническое значение [5]. Одним из таких нейропептидов в качестве кандидата исследуется кисспептин. Данный пептид был обнаружен как у млекопитающих, так и у рыб. Кисспептин принято рассматривать как поведенческий гормон, непосредственно влияющий на лимбическую систему, гипоталамо-гипофизарно-гонадальную и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую оси, которые непосредственно связаны с реакцией полового поведения и стресса. У костистых рыб кисспептин кодируется двумя гомологичными генами (*kiss1*, *kiss2*), где *kiss1* имеет сходство к KISS-R1, *kiss2* – к KISS-R2 соответственно. Учёные обнаружили связь кисспептина в регуляции тревоги посредством влияния на серотонинергическую систему посредством действия на 5-HT-рецепторы. В работах, в которых исследовалось тревожное поведение рыбок, показано модулирующее действие кисспептина на уровень тревожности, в связи с чем данный препарат приобретает существенное доклиническое значение [6].

Исследования проводились на 50 рыбах *Danio rerio* в возрасте 6-8 мес. (молодые половозрелые животные, жизненный цикл до 5 лет) фирмы «Аква Питер» и выращенных в ФГБНУ Институт экспериментальной медицины. Для тестирования использовали интактных животных после 2-недельного периода адаптации к помещению и аквариумам водоизмещением 40 л по 20-30 животных в каждом. Температуру воды 25-27 °С поддерживали постоянно. Животных содержали в стандартных условиях светового режима (8:00-20:00) при температуре помещения 22±2 °С, кормили 2 раза в день стандартным кормом «Tetramin tropical flakes».

Каждую рыбку помещали на двое суток в отдельную ёмкость с водой. Спустя двое суток тестируемое животное помещали в мерный стакан с растворённым фармакологическим веществом или водой. Тест социального поведения проводили в 2 этапа. Сначала животное помещалось в аквариум на 30 секунд для акклиматизации, затем в аквариум со стеклянной перегородкой, в котором плавала группа сородичей. *Danio rerio* мог приближаться к стае или отплывать от собратьев. Тестирование длилось 10 минут. Препараты растворяли в концентрации 0,1 мг/л.

Для фармакологического анализа использовали Kiss1 (pyroglut NVAYYNLNSFGLRY-NH2) и Kiss2 (FNYNPFGLRF-NH2) костистых рыб. Препараты синтезированы в отделе общей патологии и патофизиологии в Институте экспериментальной медицины. Также изучали действие аналогов кисспептина млекопитающих «сод клоп»: KS6, KS10.

Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ GraphPad Prism 8.4 с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Для сравнения экспериментальных групп с контрольной использовали однофакторный анализ дисперсионный анализ ANOVA. Из непараметрических критериев использовали критерий Тьюки для сравнения групп. Различия считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ . Для представления полученных данных использовали такие показатели описательной статистики, как среднеарифметическое значение и ошибка среднего.

При сравнении контрольной группы с рыбами, содержащимися в условиях социальной изоляции, наблюдали достоверные различия. В паттерне «количество подплываний к перегородке аквариума» в сравнении с животными контрольной группы у изолянтов без введения препаратов наблюдалось снижение числа подплываний к перегородке аквариума в 1,3 раза в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). После введения препарата сравнения окситоцина наблюдали увеличение числа подплываний к перегородке аквариума в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ) в сравнении с изолянтами без препаратов. Для наглядности представлены графики (рис. 1-5).

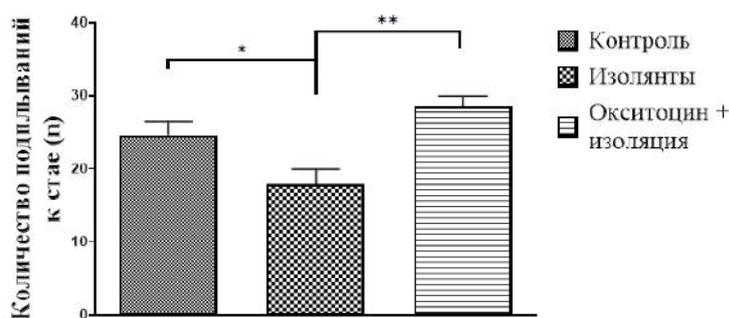


Рисунок 1. Количество подплываний к перегородке аквариума (n)

\*\* $p < 0,01$  по сравнению с изолянтами без введения препарата, \* $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

Мы наблюдали увеличение числа подплываний к перегородке аквариума в 1,8 раза после введения KS10 ( $p < 0,001$ ), и в 1,6 раза – после введения KS6 ( $p < 0,01$ ).

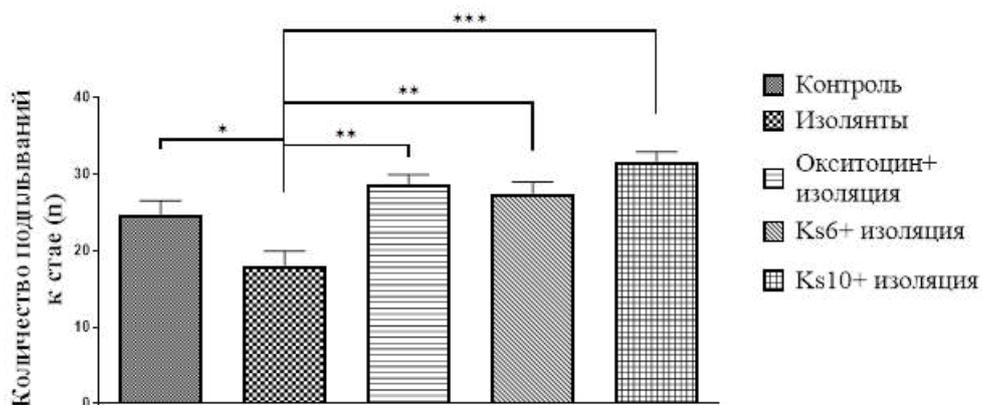


Рисунок 2. Количество подплываний к перегородке аквариума (n).

\*\* $p < 0,01$  по сравнению с изолянтами без введения препарата, \*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с изолянтами без введения препарата, \* $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

В паттерне «латентное время» наблюдали увеличения времени у изолянтов без препаратов в сравнении с контрольной группой в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ). Отмечали достоверные результаты на фоне введения препарата сравнения окситоцина, после которого латентное время уменьшалось в 2,3 раза в сравнении с изолянтами без препарата ( $p < 0,001$ ).

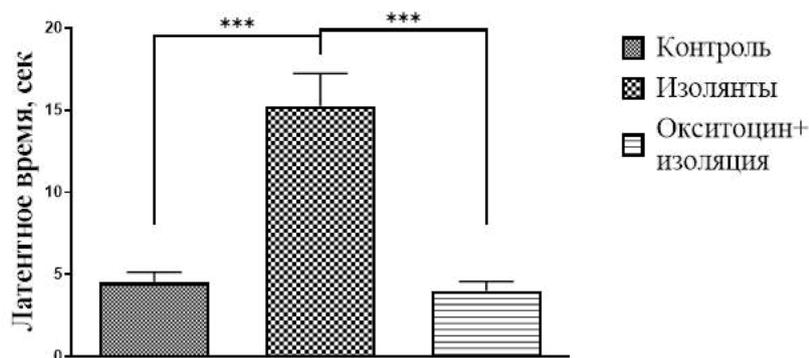


Рисунок 3. Латентное время (с).

\*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с изолянтами без введения препарата, \*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой

На фоне введения кисспептина костистых рыб Kiss1 и Kiss2 достоверных изменений числа подплываний к перегородке аквариума не наблюдалось. После введения кисспептинов костистых рыб латентное время после введения Kiss1 снижалось в 2 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с изолянтами без препарата. После применения Kiss2 латентное время в сравнении с изолянтами без препарата снижалось в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ).

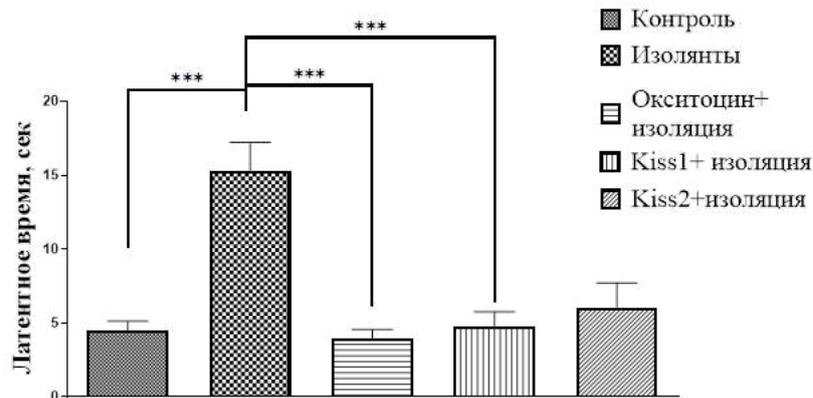


Рисунок 4. Латентное время (с).

\*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с изолянтами без введения препарата \*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой

По сравнению с изолянтами без введения препаратов латентное время уменьшалось после введения KS10 в 5 раз ( $p < 0,001$ ), KS6 – в 3,4 раза ( $p < 0,001$ ).

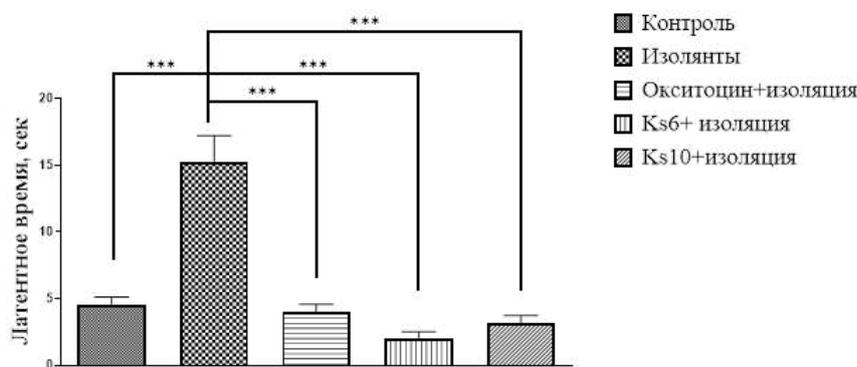


Рисунок 5. Латентное время (с).

\*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с изолянтами без введения препарата \*\*\* $p < 0,001$  в сравнении с контролем

Социальная среда оказывает своё влияние на функции мозга на ранних стадиях развития и долговременный эффект на последующие функции мозга и поведение. Дальнейшие эффекты такого воздействия изучались у людей и моделировались на грызунах, таких как мыши и крысы. Социальное взаимодействие характерно также и для рыб *Danio rerio*, а их поведение характеризует данный организм как высокоразвитый, в связи с чем возникли предпосылки моделировать социальные аномалии на данном объекте. Однако социальная изоляция достаточно долго исследуется исключительно на грызунах, в то время как на рыбах подобных исследований практически не проводится. В одном из современных исследований учёные исследовали влияние разных типов изоляции в зависимости от времени на поведение рыб с последующим определением биомаркеров [4]. Известно, что долгая изоляция у животных или человека приводит к повышенному уровню тревожности и высокому риску возникновения стресса, однако исследования, проведённые на рыбах *Danio rerio*, крайне противоречивы. Сообщается, что длительная социальная изоляция приводит к понижению уровня тревожности и понижению уровня предпочтения косяка, но уровень кортизола при этом не изменялся. Поскольку построение косяка является адаптивной функцией избегания хищников, то отсутствие косяка после длительной социальной изоляции говорит о пониженном уровне тревожности. Поскольку стресс связан с изменением уровня нейромедиаторов как ответной реакцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, в рамках проведённых исследований было установлено, что изменяется содержание гормонов стресса. Отмечается, что такой незначительный стресс, как социальная изоляция, приводит не только к новым поведенческим ответам, но и изменению биохимических показателей. После стресса у рыбок *Danio rerio* наблюдали снижение уровня метаболитов дофамина в ответ на социальные стимулы [4]. В связи с установленными фактами о том, что краткосрочная изоляция вызывает тревожное поведение у рыб, и препарат кисспептин снижал уровень тревожности, в нашем исследовании изучали влияние его введения на поведение рыбы после кратковременной социальной изоляции. Таким образом, мы установили, что рыбы, к которым после кратковременной изоляции применяли препараты, демонстрировали уменьшение латентного времени и увеличение количества подплываний к перегородке аквариума, за которой находилась группа сородичей. Таким образом, на фоне изменения коммуникативного поведения наблюдалась положительная тенденция к увеличению исследовательской активности. Таким образом, проявление исследовательской активности рыбы говорит о снижении тревоги. Мы также установили, что наиболее показательный результат проявился у KS10.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России (2022-2025 гг.) «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС», шифр FGWG-2022-000.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение  
76.31.00 Фармакология  
76.29.52 Психиатрия. Психотерапия

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Danio rerio* как модельный объект в наркологических исследованиях / С. О. Ереско [и др.] // Наркология. 2020. Т. 19. N. 4. С. 43–48. DOI: 10.25557/1682-8313.2020.04.43-48
2. Exposure of parents to alcohol alters behavior of offspring in zebrafish / S. Suresh [et al.] // Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry. 2020. Vol. 111. P. 110–143. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110143
3. Влияние экстракта женьшеня настоящего (*Panax ginseng*) на поведение длительно алкоголизованных рыб *Danio rerio* в период отмены этанола (оригинальные исследования) / М. И. Айрапетов [и др.] // Обзоры по фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. N. 2. С. 219–224. DOI: 10.17816/RCF202219-224
4. Developmental social isolation affects adult behavior, social interaction, and dopamine metabolite levels in zebrafish / S. Soaleha [et al.] // Developmental Psychobiology. 2018. Vol. 60(1). P. 43–56. DOI: 10.1002/dev.21581
5. Neuropeptides as Therapeutic Targets in Anxiety Disorders / D. Lin [et al.] // Journal of Current Pharmaceutical Design. 2012. Vol. 18(35). P. 5709–5727. DOI: 10.2174/138161212803530871
6. Анксиолитическое действие аналогов кисспептина у *Danio rerio* (Оригинальные исследования) / В.А. Гольц [и др.] // Обзоры по фармакологии и лекарственной терапии. 2023. Т. 21. N. 2. С. 159–169. DOI: 10.17816/RCF321976

## SUMMARY

### INVESTIGATION OF THE EFFECT OF KISSPEPTIN OF BONY FISH AND MAMMALIAN KISSPEPTIN ANALOGUES ON THE BEHAVIOR OF DANIO RERIO IN THE SOCIAL ISOLATION TEST

**Golts V.A.**, 2<sup>nd</sup> year postgraduate student (ORCID: 0009-0001-2716-318)

Academic advisors: **Lebedev A.A.**, PhD, Prof., head of the Laboratory of General Pharmacology (ORCID: 0000-0003-0297-0425),

**Shabanov P.D.**, PhD, MD, Prof., head of the Department of Neuropharmacology (ORCID: 0000-0003-1464-1127)  
Institute of Experimental Medicine

12, Akademika Pavlova St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: digitalisobscura@mail.ru

In this paper, we studied the consequences of social isolation in *Danio rerio* and related behavioral disorders. As a result of the study, it was shown that mammalian analogues of kisspeptin are the most effective in action. Against the background of the administration of drugs, the number of swims to the septum with relatives was increased and the latency time was reduced. Kisspeptin of bony fish Kiss1 also demonstrated efficacy. Thus, preparations of the neuropeptide kisspeptin can be considered as a means to reduce anxiety.

**Key words:** *Danio rerio*, *kisspeptin 1*, *kisspeptin 2*, *anxiety*, *fear*, *social isolation*, *anxiolytic effect*.

## REFERENCES

1. *Danio rerio* as a model object in narcological research (review) / S. O. Eresko [et al.] // Narcology. 2020. Vol. 19(4). P. 43–48. DOI: 10.25557/1682-8313.2020.04.43-48 (In Russ)
2. Exposure of parents to alcohol alters behavior of offspring in zebrafish / S. Suresh [et al.] // Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry. 2020. Vol. 111. P. 110–143. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110143
3. The effect of real ginseng extract (*Panax ginseng*) on the behavior of long-term alcoholized *Danio rerio* fish during ethanol withdrawal (original research) / M. Airapetov [et al.] // Reviews on Pharmacology and Drug Therapy. 2022. Vol. 20(2). P. 219–224. DOI: 10.17816/RCF202219-224 (In Russ)
4. Developmental social isolation affects adult behavior, social interaction, and dopamine metabolite levels in zebrafish / S. Soaleha [et al.] // Developmental Psychobiology. 2018. Vol. 60(1). P. 43–56. DOI: 10.1002/dev.21581
5. Neuropeptides as Therapeutic Targets in Anxiety Disorders / D. Lin [et al.] // Journal of Current Pharmaceutical Design. 2012. Vol. 18(35). P. 5709–5727. DOI: 10.2174/138161212803530871
6. Anxiolytic effect of kisspeptin analogues in *Danio rerio* (Original research) / V. A. Golts [et al.] // Reviews on Pharmacology and Drug Therapy. 2023. Vol. 21(2). P. 159–169. DOI: 10.17816/RCF321976 (In Russ)

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЕПЛОВОЙ ИШЕМИИ ПОЧКИ НА КРЫСАХ**

Гришина А.Ю., асп. 2 курса (ORCID: 0000-0003-2448-513X)

Руководитель: **Ивкин Д.Ю.**, канд. биол. наук, доц., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии (ORCID: 0000-0001-9273-6864)Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 4, Российская Федерация  
E-mail: grishina.anna@pharminnotech.com

Проведено моделирование 60-минутной тепловой ишемии почки путем наложения микрососудистого зажима на почечную артерию с последующим измерением уровня креатинина и азота мочевины в сыворотке крови, электролитного состава мочи. Результатом стало развитие острой почечной недостаточности у лабораторных животных после 60-ти минутного периода ишемии, что подтвердили результаты биохимического анализа крови и исследование мочи. Таким образом, данная модель может быть использована для дальнейшего изучения средств с нефропротекторным действием.

**Ключевые слова:** *тепловая ишемия почки, реперфузия, крысы, острое почечное повреждение, креатинин.*

Механизмы и причины ишемии как типичного нарушения периферического (органного) кровотока и микроциркуляции детально изучены на данный момент. Гипоксия и дефицит биосинтеза макроэргических соединений являются основными патогенетическими факторами ишемии и ее последствий [1]. Происходят обратимые, а затем необратимые повреждения клеток, тканей и органов. Такие повреждения включают в себя нарушение специфических функций, ослабление неспецифической активности ткани: подавление местных защитных реакций, лимфообразования и пластических процессов; развитие и прогрессирование дистрофических процессов, гипотрофии и атрофии тканей, которые в конечном итоге приводят к некрозам и инфарктам тканевых структур [2]. Интраоперационное пережатие почечной артерии проводят для снижения кровенаполнения во время открытой или лапароскопической резекции почки, с целью сохранения функционального объема ренальной паренхимы, оптимизации условий операции и улучшения гемостаза [3]. Возникновение острой почечной недостаточности в половине случаев обусловлено ишемией-реперфузией почки, которая вызывается двумя основными факторами: внезапным прекращением поступления крови к органу и последующим восстановлением кровотока. Однако восстановление кровотока не всегда приводит к полной регенерации тканей почки [4]. Своевременная диагностика имеет важное значение для коррекции структурно-функциональных нарушений нефрона, вызванных ишемически-реперфузионным повреждением почечной ткани. Обычно для этого измеряют уровни креатинина и мочевины в сыворотке и моче. Креатинин в крови остается относительно стабильным и не меняется значительно. Кроме того, этот компонент не реабсорбируется в канальцах, поэтому его уровень в моче остается почти неизменным во время прохождения по канальцевой системе. Это позволяет использовать концентрацию креатинина и мочевины в крови и моче для оценки функции фильтрации почек.

Целью работы являлось формирование острого повреждения почек путем выполнения 60-минутной тепловой ишемии почки (ГИП) с последующим определением уровней креатинина, мочевины, щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови и моче после и до операции, через 72 ч после операции, а также оценка катионного состава мочи.

Опыт проводили на 5 аутобредных крысах самцах массой  $320 \pm 32$  г, полученных из питомника лабораторных животных РАМН «Рапполово» (Ленинградская область). Во время эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария в соответствии с СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 г. № 2), правилами надлежащей лабораторной практики, решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

В ходе экспериментов крысам последовательно проводили срединную лапаротомию, скелетирование почечной ножки на всем ее протяжении с последующим наложением микрососудистого зажима на почечную артерию с продолжительностью пережатия данного сосуда в течение 60 минут. При этом антикоагулянты с целью профилактики тромбоза не использовались. Экспериментальное хирургическое вмешательство завершали ушиванием передней брюшной стенки отдельными узловыми викриловыми швами. Во время операции животным обеспечивали анестезиологическое пособие (золетил в дозе 0,5 мг/кг + ксилазин 0,05 мл/кг внутримышечно). Животных затем помещали в метаболические клетки для сбора мочи в течение 72 часов после операции с последующим элементарным определением состава мочи, а также определением уровня креатинина. Кроме того, у животных операции был произведен забор крови до операции и спустя 72 часа после с целью дальнейшего биохимического анализа сыворотки. У животных определяли уровни ЛДГ, ЩФ, креатинина и мочевины в сыворотке крови. Функциональное состояние почек оценивалось с помощью анализатора мочи CL-50 Plus. Исследование мочи проводится полуколичественным методом с использованием диагностических тест-полосок UrineRS H10. Анализатор регистрировал следующие параметры: белок, лейкоциты, плотность, pH. В ходе элементарного анализа мочи измеряли уровень электролитов: натрия, калия, магния, кальция, а также уровень креатинина с помощью системы капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ-105».

В ходе пережатия почечного кровотока во время оперативного вмешательства у всех животных наблюдалось изменение цвета почки с красного на темно-пурпурный, затем после снятия клипс цвет почки полностью менялся обратно к красному, что свидетельствовало о реперфузии. В послеоперационном периоде одно животное умерло. Результаты биохимического анализа продемонстрировали повышение уровней креатинина, мочевины и щелочной фосфатазы у крыс после 60-минутной ТИП. Изменение уровня ЛДГ не было статистически значимым (рис. 1).

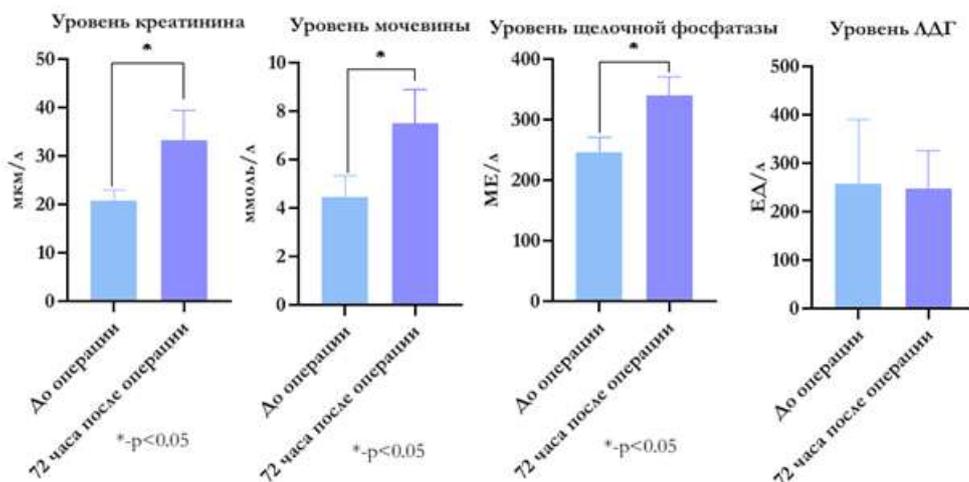


Рисунок 1. Результаты биохимического анализа крови. \* $p < 0,05$

В ходе анализа мочи выявлена статистически значимое увеличение уровня калия, гипонатриемия и гипокальциемия. Гиперкалиемия при острой почечной недостаточности вызвана недостаточным выведением калия при сохраняющемся уровне его высвобождения из тканей. В результате возможно возникновение гиповолемии, гипонатриемии, гиперкалиемии, гипокальциемии и метаболического ацидоза (рис. 2).

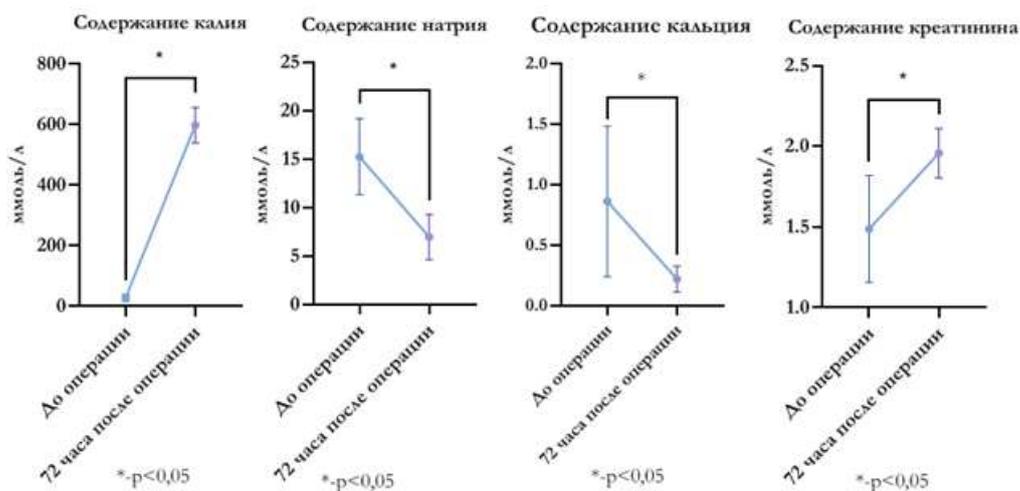


Рисунок 2. Уровни электролитов и креатинина в моче. \* $p < 0,05$

Результаты общего анализа мочи выявили статистически значимое увеличение уровня белка и лейкоцитов в моче, а также снижение рН, снижение плотности мочи не являлось значимым. При поражении почек в общем анализе мочи отмечается умеренная протеинурия – уровень белка прямо коррелирует с выраженностью поражения почек, иногда может появляться примесь лейкоцитов в моче (рис. 3).

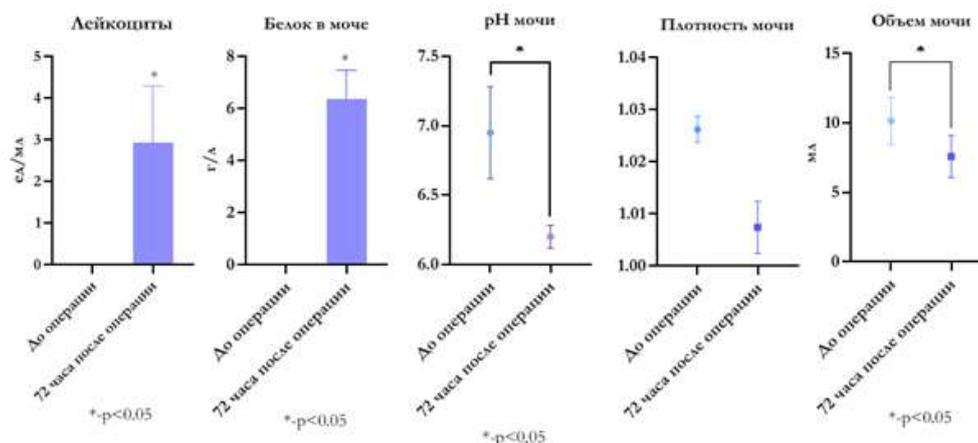


Рисунок 3. Результаты общего анализа мочи. \* $p < 0,05$

Полученные нами результаты свидетельствуют о развитии острой почечной недостаточности у лабораторных животных после 60-минутного периода ишемии, что позволяет использовать чрезбрюшинный доступ с двусторонним пережатием сосудистых почечных ножек для воспроизведения ишемически-реперфузионной модели острого почечного повреждения с целью дальнейшего изучения средств коррекции изменений паренхимы почек.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбФУ 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  
 34.00.00 Биология  
 34.45.05 Методы доклинического исследования и отбора лекарственных средств

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ultrastructural study of the kidney subjected to warm ischemia and perfused with inosine / F. J. Gallo Rolania [et al.] // Archivos Españoles de Urología. 2013. Vol. 66(10). P. 945–955.
2. Тепловая ишемия почки / С. В. Попов, Р. Г. Гусейнов, О. Н. Скрябин, К. В. Сивак Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 272 с.
3. Оценка результатов применения фумарата натрия, фуросемида и маннитола на начало и исход тепловой ишемии почек в экспериментальном исследовании / С. В. Попов, Р. Г. Гусейнов, О. Н. Скрябин [и др.] // Урология. 2022. N. 2. С. 18–26. DOI: 10.18565/urology.2022.2.18-26
4. Балькова Л. А., Байбурина Г. А., Тарасова Т. В., Мосина А. М., Стачук А. Г., Хайдар Д. А., Байбурина Д. Э., Карасева Н. В., Тарасов Р. С. Влияние системной ишемии-реперфузии на уровень глюко- и минералокортикоидных рецепторов почек // Русский медицинский журнал. 2022. Т. 7. С. 28–31.
5. Komissarov K. S., Pilotovich V. S., Yurkevich M. Y., Dmitrieva M. V., Zafranskaya M. M. Technical Features of Experimental Model of Acute Renal Ischemia-Reperfusion Injury // Novosti Khirurgii. 2015. Vol. 23(3). P. 262–267. DOI:10.18484/2305-0047.2015.3.262

#### SUMMARY

#### EXPERIMENTAL MODELING OF THERMAL ISCHEMIA OF THE KIDNEY IN RATS

Grishina A.Yu., 2<sup>nd</sup> year postgraduate student (ORCID: 0000-0003-2448-513X)

Academic advisor: Ivkin D.Yu., PhD, associate professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology (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

The modeling of 60-minute thermal ischemia of the kidney (ТИП) was realized by applying a microvascular clamp to the renal artery with subsequent measurement of creatinine and urea nitrogen levels in blood serum and electrolyte composition of urine. The result was the development of acute renal failure in laboratory animals after 60 minutes of ischemia, which was confirmed

by the results of blood biochemical analysis and urine examination. Thus, this model can be used for further study of agents with nephroprotective effect.

**Key words:** *thermal ischemia of kidney, reperfusion, rats, acute kidney injury, creatinine.*

## REFERENCES

1. Ultrastructural study of the kidney subjected to warm ischemia and perfused with inosine / F. J. Gallo Rolania [et al.] // Archivos Españoles de Urologia. 2013. Vol. 66(10). P. 945–955.
2. Thermal ischemia of the kidney / S. V. Popov, R. G. Huseynov, O. N. Skryabin, K. V. Sivak. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 272 p. (In Russ.)
3. Evaluation of the results of sodium fumarate, furosemide and mannitol on the onset and outcome of renal thermal ischemia in an experimental study / S. V. Popov, R. G. Guseinov, O. N. Skryabin [et al.] // Urology. 2022. N 2. P. 18–26. DOI: 10.18565/urology.2022.2.18-26 (In Russ.)
4. Balykova L. A., Baiburina G. A., Tarasova T. V., Mosina L. M., Stachuk A. G., Haidar D. A., Baiburina D. E., Karaseva N. V., Tarasov R. S. Effect of systemic ischemia-reperfusion on the level of renal gluco- and mineralocorticoid receptors // Russian medical journal. 2022. N 7. P. 28–31 (In Russ.)
5. Komissarov K. S., Pilotovich V. S., Yurkevich M. Y., Dmitrieva M. V., Zafranskaya M. M. Technical Features of Experimental Model of Acute Renal Ischemia-Reperfusion Injury // Novosti Khirurgii. 2015. Vol. 23(3). P. 262–267 (In Russ.)

УДК 615.451.16:582.998

## ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЭКСТРАКТА ГУСТОГО *AJANIA FRUTICULOSA* (LEDEB.) POLJAKOV

Джакиянов А.М.<sup>1</sup>, докторант (ORCID: 0000-0001-5239-9429),

Кайрбекова А.Н.<sup>1</sup>, студ. 3 курса (ORCID: 0009-0008-9588-7463),

Калдыбаева А.М.<sup>1</sup>, студ. 4 курса (ORCID: 0009-0009-6460-7366)

Руководитель: Сейталиева А.М.<sup>2</sup>, канд. мед. наук, и.о. доцента кафедры фундаментальной медицины (ORCID: 0000-0003-0177-5599)

<sup>1</sup>Казахский национальный медицинский университет им С.Д. Асфендиярова

050012, г. Алматы, ул. Толе би, д. 94, Республика Казахстан

<sup>2</sup>Казахский Национальный университет им. аль-Фараби

050038, г. Алматы, пр. аль-Фараби, д. 71, Республика Казахстан

**E-mail:** dzhakiyanov.a@kaznmu.kz

В работе приводятся результаты токсикологических исследований растительной фармацевтической субстанции из сырья аянии кустарничковой (*Ajania fruticulosa*), полученной запатентованным методом, с применением ультразвуковой экстракции «способ получения экстракта из растительного сырья». LD<sub>50</sub> фармацевтической субстанции составляет 5000 мг на кг массы тела. Согласно классификации ГОСТ 12.1.007-76, препарат безопасен (5-й класс опасности). Это позволяет сделать вывод, что данный препарат может быть использован для проведения доклинических испытаний на животных и внедрен в производство.

**Ключевые слова:** *острая токсичность, Ajania fruticulosa, аяния кустарничковая, антибактериальные свойства, экстракты.*

В Республике Казахстан наблюдается активное формирование развития собственной сырьевой базы. По данному направлению в Казахском национальном медицинском университете им. С. Д. Асфендиярова в рамках проекта «Этно-фармацевтические исследования флоры Казахстана» ведутся работы, которые направлены на создание эффективных, качественных и безопасных лекарственных средств отечественного производства на основе местного природного и возобновляемого культивируемого растительного сырья в соответствии со стандартами GACP.

Особенный интерес представляет исследование флоры в качестве источника ценных биологически активных соединений. *Ajania fruticulosa* (LEDEB.) POLJAKOV, также известная как аяния кустарничковая, является видом растений семейства астровые (*Asteraceae*). Это многолетнее травянистое растение, широко распространенное в южных и восточных районах Казахстана, привлекает внимание научного сообщества благодаря своим специфическим фармакологическим свойствам. Извлеченные из этого растения компоненты демонстрируют обширный спектр действия, включая противоопухолевое, спазмолитическое, сосудорасширяющее, антибактериальное, фунгицидное, а также ингибирующее действие на ферменты фосфатазу и ксантиноксидазу.

Согласно исследованиям, проведенных на базе КазНМУ им. Асфендиярова, в сотрудничестве с медицинским университетом г. Люблин (Польша), установлены химический состав и антибактериальные свойства экстракта густого аянии кустарничковой против бактерии *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*. В лекарственном растительном сырье содержатся различные химические соединения, преимущественно терпеноиды (особенно сескви-, ди- и тритерпены, сесквитерпеновые лактоны). Растительная фармацевтическая субстанция была получена с применением запатентованного метода мацерации с использованием ультразвука. Данный метод описан в патенте на полезную модель Республики Казахстан № 7449, согласно которому в качестве экстрагента применялся 95 % этанол и его водные растворы. В связи с этим определение безопасности – это важный фактор, который необходим для надлежащего исследования и получения новой фармацевтической субстанции.

**Целью** работы являлось изучение острой токсичности экстракта густого аянии кустарничковой.

Эксперимент проводился в НИИ ФиПМ им. Атчабарова на аутбредных лабораторных крысах-самцах, которые содержались в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета ЕС, а также в соответствии с руководящими принципами по уходу за лабораторными животными. В каждой клетке с подстилкой, которая регулярно обновлялась еженедельно, содержалось по пять особей. Для питания крыс использовался стандартный полнорационный экструдированный корм.

После поступления из вивария животные адаптировались в течение 10 дней при стандартных условиях светового дня (12/12) со свободным доступом к воде и корму. В период адаптации и эксперимента проводился ежедневный ветеринарный осмотр. Группы формировались случайным образом с допустимым отклонением массы тела  $\pm 10\%$ . Экстракты и контрольное вещество вводились однократно в первый день эксперимента. Объем введения не превышал 25 мл/кг, а дозы для внутрижелудочного введения готовились непосредственно перед введением путем растворения в эмульсии (вода-масло). Объемы для введения рассчитывались исходя из массы тела животных. В ходе исследования проводились наблюдения за внешним видом животных, регистрация массы тела и отсутствие гибели животных.

При исследовании острой токсичности использовалось 20 животных, сформированных в 4 группы по 5 особей. Первая группа получала экстракт густой аянии кустарничковой однократно в дозе 500 мг/кг, вторая – 2000 мг/кг, третья – 5000 мг, а четвертая – дистиллированную воду.

Все процедуры с животными в исследовании были рассмотрены и утверждены Локальной этической комиссией КазНМУ на предмет соответствия регулирующим актам. Правила гуманного обращения были соблюдены при работе с лабораторными животными. Для работы с животными были допущены только квалифицированные сотрудники, прошедшие обучение. Исследование было проведено в соответствии с международно признанными стандартами.

В ходе исследования острой токсичности не было зарегистрировано гибели животных на протяжении 14 дней после первого введения препарата и в течение последующих 14 дней никаких отклонений не было выявлено. Потеря массы тела животных не наблюдалась.

Клинический осмотр показал, что изменения в поведении, общем состоянии и состоянии нервной системы у животных на протяжении эксперимента отсутствовали. Животные экспериментальных групп выглядели и вели себя так же, как и животные контрольной группы. У всех подопытных животных нос был умеренно влажный, без патологических выделений. Уши у всех животных были бледно-розовые, обычной температуры, без признаков нагноения, воспаления или загрязнения на протяжении всего периода наблюдения. Зубы у всех животных сохранились в норме.

Дыхание у всех экспериментальных животных оставалось нормальным, без признаков одышки. Шерсть у всех животных была опрятной и блестящей, без очагов облысения. Тонус мускулатуры у всех животных был нормальным. Видимые слизистые оболочки у всех животных были бледно-розовой окраски и блестящие, без деформации или отека конечностей. Кожа всех животных была без признаков раздражения или воспаления.

Все животные имели нормальное телосложение и удовлетворительное питание. Двигательная активность у 100 % животных всех групп была в норме, а их поведение оставалось стандартным. Кровотечения у животных не наблюдались.

В связи с тем, что гибели животных не наблюдалось, дальнейшие патоморфологические исследования не проводились.

В результате проведенных экспериментов была изучена острая токсичность полученной растительной фармацевтической субстанции экстракта густого аянии кустарничковой. Полученные данные свидетельствуют о безопасности экстракта густого при однократном введении, значение  $LD_{50} > 5000$  мг/кг веса свидетельствует о его безопасности.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

УДК 61:615.272.3

### ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ ЦИКЛОФОСФАНОВОЙ ТОКСИЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Евгеньева Е.М.<sup>1</sup>, маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0003-9212-0420),

Черномордова А.В.<sup>2</sup>, ассистент кафедры функциональной диагностики (ORCID: 0000-0002-2721-1014)

Руководители: Ивкин Д.Ю.<sup>1</sup>, канд. биол. наук, доц., начальник центра экспериментальной фармакологии (ORCID: 0000-0001-9273-6864), Куликов А.Н.<sup>2</sup>, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой функциональной диагностики (ORCID: 0000-0003-0305-4787)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.evgenyeva@spcpcu.ru

Внедрение новых методов лечения хронической сердечной недостаточности требует адекватной доказательной базы, включающей доклинические исследования на экспериментальных моделях у животных. Воспроизведена циклофосфановая модель формирования сердечной недостаточности у лабораторных животных, позволяющая с помощью метода

эхокардиографии исследовать течение заболевания. Данная модель хронической сердечной недостаточности характеризуется снижением сократимости миокарда левого желудочка, изменением формы правого предсердия и уменьшением сократительной способности правого желудочка. Поражение сердца является обратимым – через месяц после введения последней дозы показатели либо возвращаются к исходным, либо не отличаются от результатов группы контроля.

**Ключевые слова:** *сердечная недостаточность, циклофосфамид, моделирование, эхокардиография, кардиотоксичность.*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее серьезных проблем современной медицины. ХСН характеризуется эпизодами обострений, приводящими к снижению качества жизни, повышению риска госпитализации и преждевременной смертности. Согласно эпидемиологическим данным, в течение 5 лет от момента постановки диагноза умирают >50 % пациентов [1].

Несмотря на достижения в терапии, прогноз в этой группе пациентов сохраняется неблагоприятным, что требует дальнейшего изучения особенностей и причин ухудшения течения ХСН. Внедрение новых методов лечения этой патологии требует достаточной доказательной базы, включающей доклинические исследования на экспериментальных моделях патологии у животных.

Циклофосфамид – химиотерапевтический агент, вызывающий кардиотоксичность, связанную с прямым повреждением эндотелия и кардиомиоцитов [2].

**Целью** работы являлось воспроизведение циклофосфановой модели ХСН у крыс, имеющей основные клинико-диагностические признаки данного заболевания, и оценка ее результативности с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ).

В литературных источниках для моделирования ХСН используют следующие схемы: на мышцах, с внутрибрюшинным введением циклофосфамида в дозе 200 мг/кг однократно [3], либо на крысах с пероральным введением циклофосфамида в дозе 1,5 мг/мл 3 раза в неделю на протяжении 3 месяцев [4]. Первая схема моделирования используется для моделирования в экспериментах сроком не более недели, вторая – очень трудоемка, поэтому была выбрана оптимальная схема моделирования.

В исследовании использовались самцы лабораторных крыс породы Brown Norway массой 252-400 г на начало эксперимента. Во время проведения эксперимента животных содержали в стандартных условиях вивария в соответствии с рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований».

Все крысы были разделены на 2 группы: 1) 7 животных, которым внутрибрюшинно вводили циклофосфамид в дозе 15 мг/кг, пятикратно в течение 21 дня (1-й, 5-й, 10-й, 15-й, 21-й день); 2) 6 животных, группа контроля.

У животных ЭхоКГ выполнялась трижды: исходно до эксперимента (1-я точка), сразу после эксперимента (2-я точка) и через 1 мес. (3-я точка) после моделирования ХСН.

Исследование животных проводили под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг). ЭхоКГ выполнялась с использованием ультразвуковой системы Esaote MyLab (Esaote, Италия). При проведении ЭхоКГ в М-режиме регистрировали: переднезадний размер левого предсердия (ЛП, мм); конечные диастолический и систолический размеры левого желудочка (КДР<sub>ЛЖ</sub>, КСР<sub>ЛЖ</sub>, мм); частоту сердечных сокращений (ЧСС), плоскостную систолическую экскурсию митрального кольца (MAPSE), систолическую экскурсию кольца трикуспидального клапана (TAPSE), размер межжелудочковой перегородки в диастоле (МЖП<sub>д</sub>), размер задней стенки в диастоле (ЗС<sub>д</sub>). В В-режиме регистрировали: поперечные размеры левого и правого желудочков, поперечные и вертикальные размеры левого и правого предсердий (АЖ<sub>п</sub>, ПЖ<sub>п</sub>, ЛП<sub>п</sub>, ЛП<sub>в</sub>, ПП<sub>п</sub>, ПП<sub>в</sub>, мм). Рассчитывали показатели сократимости левого желудочка: фракцию укорочения (ФУ=(КДР-КСР)/КДР\*100) и фракцию выброса (ФВ=(КДО-КСО)/КДО\*100), где КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем.

Через месяц после моделирования ХСН (3-я точка) животные контрольной и экспериментальной групп были протестированы на силу хвата для оценки мышечной силы крыс. Тест на силу хвата проводили тремя способами: две передние лапы одновременно, левая передняя лапа и правая передняя лапа.

Статистический анализ данных проводили с использованием программного пакета Prism 8 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США). При оценке значимости различий между исследуемыми группами проверялась гипотеза о нормальности распределения признаков с помощью теста Шапиро-Уилка. 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.

За период наблюдения у животных в группе контроля отмечалось достоверное увеличение средней массы тела, при ЭхоКГ наблюдалось уменьшение размеров левого желудочка, при неизменных показателях сократимости и ремоделирования левого желудочка (ФУ, ФВ).

У животных опытной группы ко 2-й контрольной точке наблюдалось снижение массы тела, значимое в сравнении с контрольной группой снижение показателей сократимости (ФУ, ФВ), увеличение ЧСС, уменьшение TAPSE, что свидетельствует об уменьшении сократительной способности правого желудочка, а также изменение формы правого предсердия (табл.). Это свидетельствует о нарушении сократительной функции сердца с формированием ХСН. Смертность в данной группе составила 50 % к концу наблюдения (4 из 8 животных).

Высокая летальность, по всей видимости, объясняется высокой дозозависимой кардиотоксичностью циклофосфамида [2].

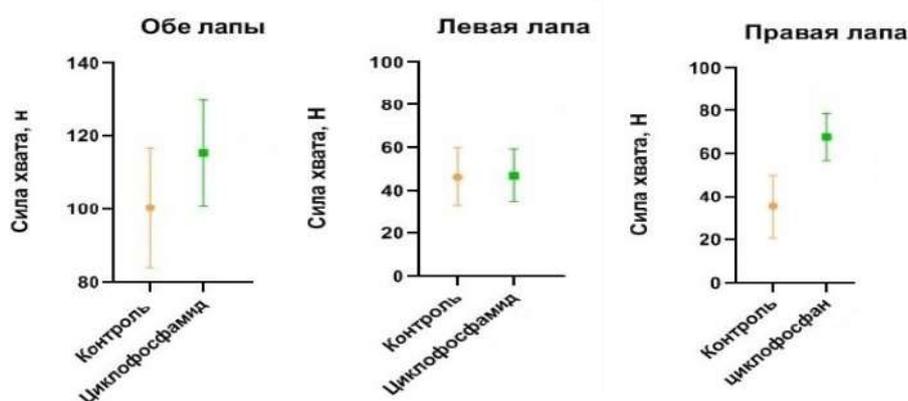
В дальнейшем (к 3-й контрольной точке) у опытных животных наблюдается улучшение – показатели либо возвращаются к исходным, либо не отличаются от результатов контроля (рис.).

**Таблица – Динамика эхокардиографических показателей в опытной и контрольной группах**

Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение показателя группы,  $m$  – среднеквадратическое отклонение.  $KAP_{\text{ЛЖ}}$  – конечный диастолический размер левого желудочка,  $KCP_{\text{ЛЖ}}$  – конечный систолический размер левого желудочка,  $MЖП_{\Delta}$  – размер межжелудочковой перегородки в диастоле,  $ЗС_{\Delta}$  – размер задней стенки в диастоле,  $FУ$  – фракция укорочения,  $FВ$  – фракция выброса,  $ЧСС$  – частота сердечных сокращений,  $ПЖ_{\text{П}}$  – поперечный размер правого желудочка,  $ЛЖ_{\text{П}}$  – поперечный размер левого желудочка,  $MAPSE$  – плоскостная систолическая экскурсия митрального кольца,  $TAPSE$  – плоскостная систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана,  $ЛП_{\text{П}}$  – поперечный размер левого предсердия,  $ЛП_{\text{В}}$  – вертикальный размер левого предсердия,  $ПП_{\text{П}}$  – поперечный размер правого предсердия,  $ПП_{\text{В}}$  – вертикальный размер правого предсердия. <sup>1</sup> $p < 0,05$  в сравнении со 2-й точкой группы контроля; <sup>2</sup> $p < 0,05$  в сравнении с показателями 2-й точки; <sup>3</sup> $p < 0,05$  в сравнении с показателями 3-й точки.

Показатель	Циклофосфамид			Контроль	
	исходно	сразу после	через месяц	исходно	сразу после
Масса	326,3±31,6 <sup>3</sup>	317,3±22,0 <sup>3</sup>	368,8±23,8	302±45,1 <sup>3</sup>	336,5±58
$KAP_{\text{ЛЖ}}$ , мм	6,7±0,5	6,6±0,4	7,3±0,4	6,3±0,7	7,0±1,0
$KCP_{\text{ЛЖ}}$ , мм	3,1±0,8	3,3±0,4	2,9±0,8	2,6±0,6	3,0±1,0
$MЖП_{\Delta}$	1,4±0,3	1,3±0,1 <sup>3</sup>	1,7±0,1	1,5±0,2	1,4±0,2
$ЗС_{\Delta}$	2±0,6	1,7±0,3	1,6±0,1	1,5±0,3	1,3±0,2
$FУ$	59,7±4,6	51,4±4,1	60±9,6	58,9±9,1	55,0±8,1
$FВ$	91,8±2,7 <sup>2</sup>	86,9±3,3	91,7±6,3	91,2±5,3	88,9±5,6
$ЧСС$ , уд/мин	389,3±22,9 <sup>2</sup>	425,8±24,8	409,5±28,1	404,8±50	398,8±46
$ПЖ_{\text{П}}$ , мм	2,1±0,3 <sup>1,3</sup>	2,4±0,5	3,1±0,6	2,1±0,2 <sup>1,3</sup>	2,7±0,2
$ЛЖ_{\text{П}}$ , мм	5,1±1,1	4,8±0,5	4,7±0,8	5,1±1,0	4,3±0,4
$MAPSE$ , мм	1,3±0,4	1,4±0,1	1,4±0,1	1,2±0,2	1,3±0,2
$TAPSE$ , мм	2,0±0,4 <sup>2</sup>	1,5±0,1	2,0±0,1 <sup>2</sup>	1,8±0,4	2,2±0,3 <sup>2</sup>
$ЛП_{\text{П}}$ , мм	5,4±1,0	5,4±1,1	5,8±0,8	5,0±0,8	5,2±0,8
$ЛП_{\text{В}}$ , мм	6,5±1,0	5,6±0,6 <sup>3</sup>	7,1±0,9	5,6±1,7	5,9±0,3
$ПП_{\text{П}}$ , мм	3,4±0,3	3,8±0,4	3,6±0,2	3,8±0,7	3,7±0,4
$ПП_{\text{В}}$ , мм	5,2±1,3	4,6±0,4	5,4±0,6	4,9±1,2	4,7±0,7

В 3-й контрольной точке для оценки физической работоспособности использовался тест «Сила хвата». У животных в опытной группе показатели выше, чем у животных в контрольной (рис.), что объясняется смертью более слабых животных.



**Рисунок. Показатели теста «Силы хвата» в опытной и контрольной группах**

Циклофосфановая модель хронической сердечной недостаточности характеризуется снижением сократимости миокарда левого желудочка, изменением формы правого предсердия и уменьшением сократительной способности правого желудочка.

Поражение сердца является обратимым – через месяц после введения последней дозы показатели либо возвращаются к исходным, либо не отличаются от нормы, соответственно при оценке эффективности лекарственных препаратов целесообразно применять профилактическую схему введения или лечебно-профилактическую параллельно интоксикации.

## 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

- 34.00.00 Биология
- 34.45.05 Методы доклинического исследования и отбора лекарственных средств
- 76.00.00 Медицина и здравоохранение
- 76.31.00 Фармакология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ларина В. Н., Кокорин В. А., Ларин В. Г., Лунев В. И., Суворова Н. А., Скиба И. К., Щербина Е. С. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: новый взгляд на проблему в свете обновленного консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28. N. 12. С. 142-153. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5581
2. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision / A. Iqbal [et al.] // Life Sciences. 2019. Vol. 218. P. 112–131. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.018
3. Ameliorative Effect of Dangguibuxue Decoction against Cyclophosphamide-Induced Heart Injury in Mice / K. Liu [et al.] // BioMed Research International. 2018. Vol. 2018. P. 8503109. DOI: 10.1155/2018/8503109
4. Attia A. A., Sorour J. M., Mohamed N. A., Mansour T. T., Al-Eisa R. A., El-Shenawy N.S. Biochemical, Histological, and Ultrastructural Studies of the Protective Role of Vitamin E on Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity in Male Rats // Biomedicines. 2023. Vol. 11(2). P. 390. DOI: 10.3390/biomedicines11020390

## SUMMARY

### EXPERIMENTAL REPRODUCTION OF CYCLOPHOSPHAMIDE TOXICITY

**Evgeneva E.M.**<sup>1</sup>, 1<sup>st</sup> year student (ORCID: 0009-0003-9212-0420),

**Chernomordova A.V.**<sup>2</sup>, assistant at the Department of Functional Diagnostics (ORCID: 0000-0002-2721-1014)

Academic advisors: **Ivkin D.Yu.**<sup>1</sup>, PhD, head of the Center for Experimental Pharmacology (ORCID: 0000-0001-9273-6864)

**Kulikov A.N.**<sup>2</sup>, PhD, MD, Prof., head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases,  
head of the Department of Functional Diagnostics (ORCID: 0000-0003-0305-4787)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

6-8, Lva Tolstogo st., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** ekaterina.evgeneva@spcpu.ru

The introduction of new methods of treatment of chronic heart failure requires an adequate evidence base, including preclinical studies on experimental models in animals. The cyclophosphane model of heart failure formation in laboratory animals has been reproduced, allowing to study the course of the disease using the method of echocardiography. This model of chronic heart failure is characterized by decreased myocardial contractility of the left ventricle, changes in the shape of the right atrium and decreased contractility of the right ventricle. Cardiac damage is reversible – one month after the last dose the indices either return to baseline or do not differ from the results of the control group.

**Key words:** *heart failure, cyclophosphamide, modeling, echocardiography, cardiotoxicity.*

## REFERENCES

1. Larina V. N., Kokorin V. A., Larin V. G., Lunev V. I., Suvorova N. A., Skiba I. K., Shcherbina E. S. Decompensation of chronic heart failure: a new look at the problem in the light of the updated consensus of experts of the European Society of Cardiology // Russian Cardiology Journal. 2023. Vol. 28(12). P. 142-153. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5581 (In Russ.)
2. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision / A. Iqbal [et al.] // Life Sciences. 2019. Vol. 218. P. 112–131. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.018
3. Ameliorative Effect of Dangguibuxue Decoction against Cyclophosphamide-Induced Heart Injury in Mice / K. Liu [et al.] // BioMed Research International. 2018. Vol. 2018. P. 8503109. DOI: 10.1155/2018/8503109
4. Attia A. A., Sorour J. M., Mohamed N. A., Mansour T. T., Al-Eisa R. A., El-Shenawy N.S. Biochemical, Histological, and Ultrastructural Studies of the Protective Role of Vitamin E on Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity in Male Rats // Biomedicines. 2023. Vol. 11(2). P. 390. DOI: 10.3390/biomedicines11020390

**ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИЙ МАЛОБЕНА  
С СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ  
НА МОДЕЛЯХ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА,  
ИНСУЛИНОВОГО ТЕСТА ТОЛЕРАНТНОСТИ И АДРЕНАЛИНОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ**

Ежова А.О., студ. 5 курса (ORCID: 0009-0008-7197-7296)

Руководитель: **Анисимова Н.А.**, канд. биол. наук, доц., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 4, Российская Федерация  
E-mail: alexandra.ejova@spcru.ru

В ходе исследования была проведена сравнительная оценка гипогликемической активности комбинаций малобена (4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия), производного малоновой кислоты, с метформинном, противодиабетическим препаратом класса бигуанидов, эмпаглифлозином, ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, и гликлазидом, производным сульфонилмочевины, на фоне перорального глюкотолерантного теста, адреналиновой гипергликемии и инсулинового теста толерантности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, пероральный глюкотолерантный тест, инсулиновый тест толерантности, малобен, метформин, эмпаглифлозин, гликлазид, адреналиновая гипергликемия.

Сахарный диабет (СД) – заболевание, обусловленное нарушением углеводного и липидного обмена, крайне негативно влияющее на качество жизни человека. Серьезную проблему представляет собой распространенность данной патологии в мире. Несмотря на значительные успехи в клинической и экспериментальной терапии СД, достигнутые за последние 20 лет, частота встречаемости этой патологии только увеличивается и, по эпидемиологическим прогнозам ВОЗ, к 2030 г. достигнет 7-8 % от общей численности населения мира. Для лечения СД крайне необходимо создание новых лекарственных препаратов, позволяющих оказывать патогенетическое лечебное действие [1, 2]. Комбинированное применение сахароснижающих препаратов с различными механизмами действия позволяет уменьшить их побочные эффекты и риск резистентности при длительном использовании. Одним из наиболее распространенных методов диагностики нарушения толерантности к глюкозе и СД является пероральный глюкотолерантный тест (ПГТТ) [3]. Для оценки гипогликемизирующего эффекта препаратов на фоне экзогенного поступления инсулина возможно использование инсулинового теста толерантности (ИТТ). Для оценки гипогликемизирующей активности используется и тест адреналиновой гипергликемии.

**Целью** работы стало изучение влияния производного малоновой кислоты малобена (4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия) и его комбинаций с метформинном, эмпаглифлозином, гликлазидом на динамику изменения уровня глюкозы при однократном введении этих веществ на фоне ПГТТ, ИТТ и адреналиновой гипергликемии.

Перед проведением исследования был получен Протокол биоэтической комиссии №1-SD-Rats-09.2023 от 01.09.23. Опыт проводили на 80 беспородных крысах-самцах массой 200-320 г, в контрольных группах было по 7 животных, в опытных – по 10. В помещении для содержания лабораторных животных поддерживались температура 20-23 °С и относительная влажность воздуха 30-70 %. Перед проведением исследования животные в течение 14 дней находились в специальном помещении акклиматизации для адаптации при групповом содержании в клетках. Животные были размещены по 5 особей в систему содержания Bioscare производства EHRET (Германия). Каждому животному, участвующему в эксперименте, присваивался индивидуальный номер, нанесенный с помощью перманентного маркера на хвост.

Во всех экспериментах объектами исследования являлись малобен в дозе 60 мг/кг и комбинации малобена (60 мг/кг) с метформинном (150 мг/кг) (Сиофор®, Берлин-Хемп), эмпаглифлозином (0,5 мг/кг) (Джардинс®, Берингер Ингельхайм) или гликлазидом (2,5 мг/кг) (Диабетон МВ®, Сервье). Животным контрольной группы вводили равный объем воды очищенной. Во всех сериях эксперимента уровень глюкозы в крови определяли с помощью глюкометра Accu-Chek Active (Roche Diagnostics).

В первой серии эксперимента изучали эффекты эндогенного инсулина на модели ПГТТ. Для этого животным перорально вводили исследуемые вещества. Через 30 минут после введения препаратов всем животным внутривенно вводилась глюкоза (Глюкоза®, Солофарм) в дозе 3 г/кг. В ходе эксперимента измерение уровня глюкозы проводили натощак, а также через 30, 60, 90, 120 минут после введения глюкозы. Гипогликемизирующее действие препаратов оценивали по уровню глюкозы в крови через 120 минут после введения глюкозы [4].

Во второй серии эксперимента изучали эффекты экзогенного инсулина. Через 30 мин после введения препаратов всем животным внутривенно вводили инсулин (Биоинсулин® Н, Фармстандарт) в дозе 1 ЕД/кг. Для определения изменения уровня экзогенного инсулина осуществляли измерение уровня глюкозы в крови натощак, а также через 30, 60, 120 и 180 мин после введения гормона.

В третьей серии эксперимента изучали гипогликемизирующий эффект исследуемых комбинаций на модели адреналиновой гипергликемии. Через 30 минут после введения исследуемых веществ всем животным подкожно вводили эпинефрин (Адреналин®, Московский эндокринный завод) в дозе 1 мг/кг. Гипогликемизирующий эффект заявленных комбинаций оценивали путем измерения уровня глюкозы в крови натощак, а также через 1, 2 и 3 часа после введения эпинефрина.

Статистическую обработку данных проводили в электронном виде при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2016. Достоверность различий опытных групп по отношению к контролю оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа по критерию р. Достоверными считались результаты с  $p < 0,05$ .

В ходе проведения ПГТТ через 30 мин после внутрижелудочного введения глюкозы заявленные комбинации препаратов давали сопоставимый эффект. Исключение составила комбинация малобена с гликлазидом, оказавшая наименьшее влияние на динамику глюкозы в крови: уровень глюкозы увеличился на 24,5 % по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,01$ ). При введении малобена, а также его комбинаций с эмпаглифлозином и метформином уровень глюкозы увеличился на 46,8 % ( $p < 0,01$ ), 55,6 % ( $p < 0,05$ ) и 59,0 % ( $p < 0,01$ ), соответственно. В контрольной группе произошло увеличение уровня глюкозы в крови на 77,8 %.

Через 60 мин после введения глюкозы наибольший гипогликемизирующий эффект наблюдался у комбинации малобена с метформином. Увеличение концентрации глюкозы в крови составило 34,1 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходным уровнем (в контроле – 88,9 %).

Через 90 мин наибольший гипогликемический эффект был обнаружен у комбинации малобена с гликлазидом: уровень глюкозы увеличился на 10,2 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходным, а в контрольной группе – на 64,4 %.

Через 120 мин наибольшую эффективность показала комбинация малобена с эмпаглифлозином: увеличение уровня глюкозы в крови при этом составило 6,7 % ( $p < 0,01$ ), а в группе контрольных животных – 44,4% (рис. 1).

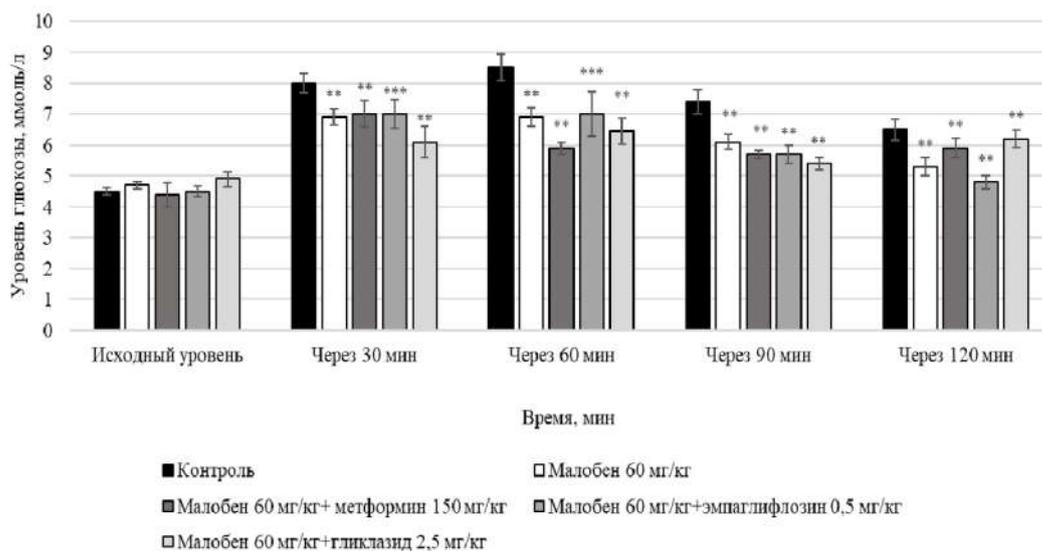


Рисунок 1. Результаты однократного введения исследуемых комбинаций на фоне перорального глюкозотолерантного теста. \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Во второй серии экспериментов через 30 мин после внутрибрюшинного введения инсулина одинаково высокую гипогликемизирующую активность показали комбинации малобена с эмпаглифлозином и гликлазидом: уровень глюкозы под влиянием экзогенного инсулина снизился на 59,1 % ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$  соответственно) от исходного, а в контрольной группе – на 42,2 %. При этом через 60 мин уровень глюкозы на фоне комбинации с эмпаглифлозином остался на том же уровне, а с гликлазидом – несколько увеличился. В дальнейшем эта тенденция сохранилась. Через 180 минут на фоне комбинации малобена с эмпаглифлозином гипогликемия составила 50,0 % ( $p < 0,001$ ), в комбинации с гликлазидом – 56,8 % ( $p < 0,05$ ), в контрольной группе – 33,3 % (рис. 2).

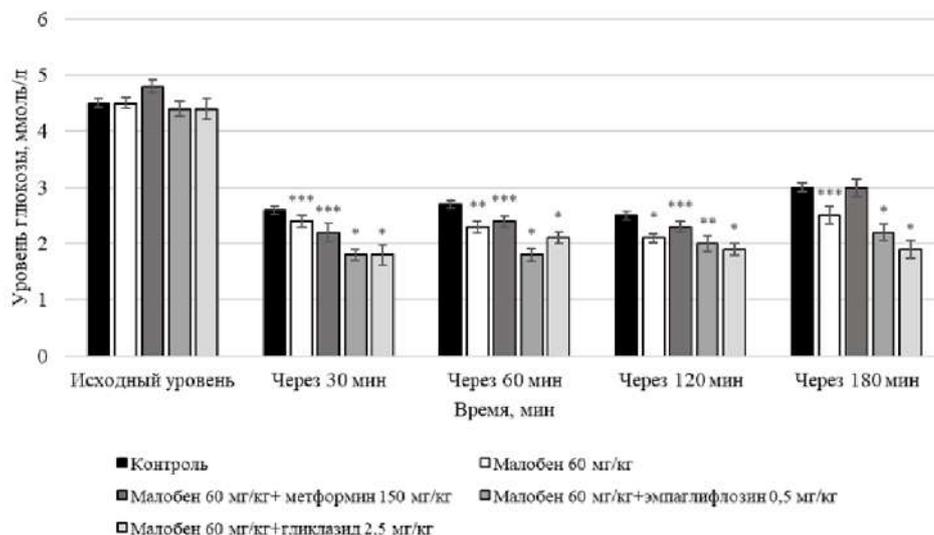
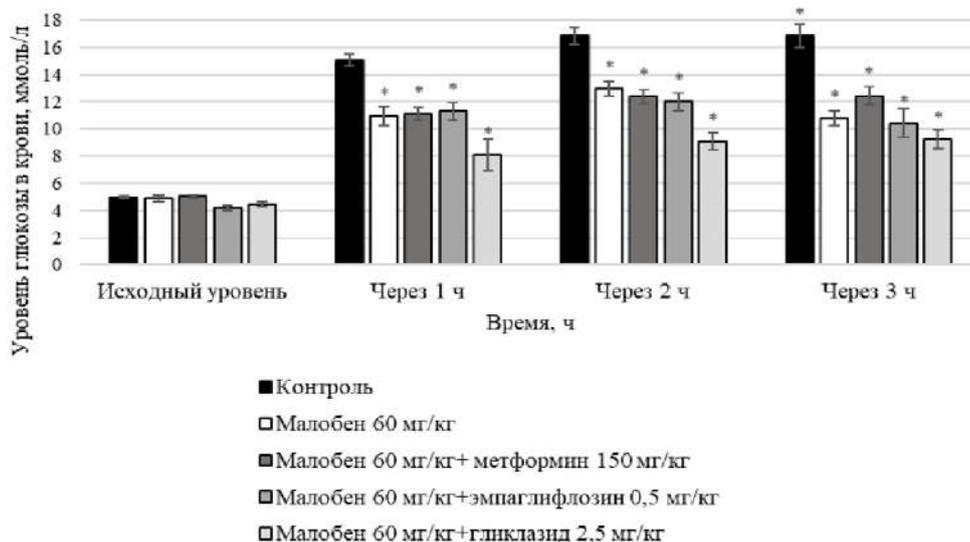


Рисунок 2. Результаты однократного введения исследуемых комбинаций на фоне инсулинового теста толерантности. \*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

В ходе изучения гипогликемизирующей активности исследуемых объектов на модели адреналиновой гипергликемии все комбинации показали достоверный гипогликемизирующий эффект. Лучшие результаты получили у комбинации малобена с гликлазидом. Через 1, 2 и 3 часа после введения эпинефрина уровень глюкозы в крови увеличился: в первом случае на 81,8 % ( $p < 0,001$ ) (в контрольной группе – на 202,0 %), во втором – на 106,8 % ( $p < 0,001$ ) (в контроле – на 238,0 %), в третьем – на 109,0 % ( $p < 0,001$ ) (в контрольной группе – на 236,0 %). Также высокие результаты показала комбинация малобена с эмпаглифлозином: через 3 часа уровень глюкозы в крови был на 38,1 % ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в контроле (рис. 3).



**Рисунок 3. Результаты однократного введения исследуемых комбинаций на фоне адреналиновой гипергликемии. \* $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой**

В проведённых экспериментах была изучена гипогликемизирующая активность комбинаций малобена (4,4<sup>2</sup>-пропан-диамидо)дигбензоата натрия) в дозе 60 мг/кг с метформинном (150 мг/кг), эмпаглифлозином (0,5 мг/кг) и гликлазидом (2,5 мг/кг) на трех экспериментальных моделях. ПГТГ является методом диагностики нарушения толерантности к глюкозе. ИТТ позволяет оценить усиление или ослабление активности инсулина на фоне изучаемых объектов. Адреналиновая гипергликемия связана с повышением уровня гликогена.

В результате проведения ПГТГ было установлено, что наиболее быстрое, но и наиболее короткое действие показали комбинации с гликлазидом и метформинном. Через 30 и 90 мин после введения глюкозы комбинация с гликлазидом повысила уровень глюкозы в крови на 24,5 % ( $p < 0,01$ ) и 10,2 % ( $p < 0,01$ ) соответственно, а в контрольной группе гипергликемия составила 77,8 % и 64,4 % соответственно. Увеличение исходного уровня глюкозы на фоне комбинации с метформинном через 60 мин составило 34,1 % ( $p < 0,01$ ) против 88,9 % в контроле. Развитие эффекта комбинации с эмпаглифлозином происходило более медленно, но длительность действия была наибольшей. Через 120 мин после начала эксперимента уровень глюкозы в крови был выше всего на 6,7 % ( $p < 0,01$ ) относительно исходного, а в контрольной группе – на 44,4 %.

В ходе ИТТ выявлено, что наибольший гипогликемический эффект на фоне однократного введения был достигнут у комбинации с эмпаглифлозином и гликлазидом: на протяжении всего эксперимента результаты от их введения были сопоставимы. Через 180 мин после введения инсулина наибольший гипогликемический эффект показала комбинация малобена с гликлазидом: уровень глюкозы в крови при этом снизился на 56,8 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным, в комбинации с эмпаглифлозином – на 50,0 % ( $p < 0,001$ ), в контроле – на 33,3 %. Умеренное гипогликемическое действие комбинации с метформинном сохранялось в течение полутора часов.

В результате оценки антидиабетической активности исследуемых веществ на фоне адреналиновой гипергликемии все комбинации проявили выраженный гипогликемический эффект. Установлено, что наибольшую активность на протяжении всего эксперимента показала комбинация малобена с гликлазидом: уровень глюкозы через 1, 2 и 3 ч после введения эпинефрина был ниже, чем в контрольной группе на 120,2 % ( $p < 0,001$ ), 131,2 % ( $p < 0,001$ ) и 126,9 % ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Совместное введение малобена с метформинном, эмпаглифлозином или гликлазидом, взятыми в количестве, равном половине от эффективных доз (150, 0,5 и 2,5 мг/кг соответственно), показало эффективность этих комбинаций относительно контрольной группы на всех экспериментальных моделях.

Полученные в результате исследования данные являются основанием для дальнейшего изучения гипогликемической активности комбинаций малобена с противодиабетическими препаратами на других экспериментальных моделях СД II типа.

## 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

76.31.00 Фармакология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние экспериментального вещества малобена на показатели углеводного обмена при экспериментальном сахарном диабете / О. М. Спасенкова, А. О. Ли, Н. В. Кириллова, Е. А. Нечаева // 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 года. Том Часть 1. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, 2022. С. 317-323.
2. Влияние аминопфталгидразида (натрия) на инсулин+ и Pdx1+-клетки печени крыс при моделировании сахарного диабета I типа / М. Б. Байкенова, К. В. Соколова, И. Ф. Гетте, И. Г. Данилова // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2021. Т. 18. № 2. С. 68–77. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-68-77
3. Горячева М. А., Макарова М. Н. Особенности проведения глюкозотолерантного теста у мелких лабораторных грызунов (мыши и крысы) // Международный вестник ветеринарии. 2016. № 3. С. 155–159.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов [и др.]. Москва: Гриф и К, 2012. 944 с.

## SUMMARY

### STUDY OF THE HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF MALOBEN WITH SYNTHETIC ANTIDIABETIC DRUGS IN MODELS OF ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST, INSULINE TOLERANCE TEST AND ADRENALINE HYPERGLYCEMIA

**Ezhova A.O.**, 5<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0008-7197-7296)

Academic advisor: **Anisimova N.A.**, PhD, associate professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation  
E-mail: alexandra.ejova@spcpcu.ru

The study compared the hypoglycemic activity of combinations of maloben, a derivative of malonic acid, with metformin, an antidiabetic drug of the biguanide class, empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter type 2, and gliclazide, a sulfonylurea derivative, against the background of oral glucose tolerance test, insulin tolerance test and adrenaline hyperglycemia.

**Key words:** *diabetes mellitus, oral glucose tolerance test, insulin tolerance test, maloben, metformin, empagliflozin, gliclazide, adrenaline hyperglycemia.*

## REFERENCES

1. Influence of the experimental substance maloben on the indicators of carbohydrate metabolism in experimental diabetes mellitus / O. M. Spasenkova, A. O. Li, N. V. Kirillova, E. A. Nechaeva // Sovremennye dostizheniya khimiko-biologicheskikh nauk v profilakticheskoi i klinicheskoi meditsine: sbornik nauchnykh trudov 3-i mezhdunarodnoi konferentsii, posvyashchennoi 110-letiyu doktora biologicheskikh nauk, professora A. P. Brestkina, Saint-Petersburg, 01–02 dekabrya 2022 goda. Vol. Part 1. Saint-Petersburg : Severo-Zapadnyi gosudarstvennyi meditsinskii universitet imeni I. I. Mechnikova, 2022. P. 317–323 (In Russ).
2. Impact of sodium aminophthalhydrazide of insulin+ and Pdx+ rat liver cells in experimental model of diabetes mellitus type I / M. B. Baikenova, K. V. Sokolova, I. F. Gette, I. G. Danilova // Journal of Ural medical academic science. 2021. Vol. 18(2). P. 68–77 (In Russ). DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-68-77(In Russ).
3. Goryacheva M. A., Makarova M. N. Special aspects of glucose tolerance test in small laboratory rodents (mice and rats) // International Bulletin of Veterinary Medicine. 2016. Vol. 3. P. 155–159. (In Russ).
4. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv / A. N. Mironov [et al.]. Moscow : Grif i K, 2012. 944 p. (In Russ).

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИГЛИКИРУЮЩИХ СВОЙСТВ И ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ

Жукова К.И., студ. 4 курса, Райберг В.Р., студ. 3 курса

Руководители: Ибрагимова У.М., ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики,

Литвинов Р.А., канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики

Волгоградский государственный медицинский университет

400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, Российская Федерация

E-mail: zhukovaksenia11@gmail.com

В данной работе представлены результаты изучения антигликирующих свойств водно-спиртовых извлечений растений в экспериментальной модели гликирования альбумина *in vitro*, и определена их цитотоксичность. В результате исследования показано, что экстракты растений-лидеров проявляют высокую антигликирующую активность со значениями медианной ингибирующей концентрации ( $IC_{50}$ ) 5,4 мкг/мл (растение 1) и 6,2 мкг/мл (растение 2). Цитотоксического действия не обнаружено.

**Ключевые слова:** гликирование, растительные экстракты, цитотоксичность.

По прогнозу Международной федерации диабета (IDF) к 2030 году количество людей, страдающих сахарным диабетом, увеличится до 643 млн человек. Особую значимость заболеванию придает развитие поздних осложнений (ПОСД). В основе этиопатогенеза ПОСД лежит механизм неферментативного N-гликозилирования (гликирования) белков, приводящий к образованию конечных продуктов (КПП). Накапливаясь во внеклеточном матриксе, КПП нарушают функции клеток и тканей организма. Это влечет за собой развитие нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера), деменции, энцефалопатии, сердечно-сосудистых патологий (кардиопатии, микро- и макроангиопатии), офтальмопатий (глаукома, катаракта), фиброзов. Также КПП ускоряют естественное старение. В связи с этим особый интерес представляет поиск различных антигликирующих агентов, способных снижать уровень КПП.

Целью работы являлись изучение и оценка способности водно-спиртовых экстрактов растений ингибировать реакцию гликирования *in vitro*, а также определение цитотоксичности экстрактов-лидеров на перитонеальных макрофагах с помощью МТТ-теста.

Водно-спиртовые экстракты растений, принадлежащие семействам *Lamiaceae*, *Betulaceae*, *Asteraceae* и *Selaginellaceae* представлены ФГБУН БИН им. В.А. Комарова, Шавардой А.А. (Санкт-Петербург).

Антигликирующую активность экстрактов исследовали на модели гликирования бычьего сывороточного альбумина глюкозой. Реакционная среда содержала 0,36 М раствора глюкозы и 1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина (фракция V), растворенных в фосфатном буферном растворе (рН 7,4, 0,05 М). Исследуемые образцы разбавляли 70 % водным раствором этилового спирта до концентраций 1,5, 0,5, 0,15 или 0,015 мг/мл. Конечная концентрация веществ после их внесения в реакционную среду составила 48,4, 16,1, 4,84 или 0,484 мкг/мл (для оценки медианной ингибирующей концентрации ( $IC_{50}$ ) наиболее перспективных экстрактов). В качестве препаратов сравнения использовали кверцетин. Контрольные образцы содержали эквивалентный объем растворителя. Образцы инкубировали в течение 24 ч при 60 °С. Флуоресценцию КПП измеряли при  $\lambda_{ex}$  335 нм и  $\lambda_{em}$  385 нм (спектрофлуориметр M200 PRO, TECAN, Швейцария). Математическую обработку и графическое представление данных осуществляли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2012.

Влияние экстрактов на жизнеспособность клеток определяли с помощью колориметрического МТТ-теста на перитонеальных макрофагах мышей.

Первичную культуру макрофагов выделяли из перитонеального экссудата мышей C57Bl/6J. Активацию макрофагов производили введением 1 мл 3 % раствора пептона. Проводили перитонеальный лаваж с раствором Хэнкса. Посев клеток проводили в увлажненной атмосфере с 5 %  $CO_2$  (Galaxy 170R, New Brunswick, Канада). Тестируемые экстракты вносили в культуры клеток в концентрации 1-100 мкг/мл и инкубировали в течение 24 ч при 37 °С в атмосфере 5 %  $CO_2$ . После инкубации проводили стандартные манипуляции МТТ-теста. Оптическую плотность каждой лунки определяли при 560 нм.

Названия растений, из которых были получены экстракты, зашифрованы в целях защиты интеллектуальной собственности.

Установлено, что два из объектов исследования, водно-спиртового экстракта растения 1 и растения 2, имеют высокую антигликирующую активность и могут рассматриваться как потенциальные антигликаторы. По показателю  $IC_{50}$  извлечения превосходят препарат сравнения кверцетин (значения  $IC_{50}$  5,4 мкг/мл и 6,2 мкг/мл у растений и  $IC_{50}$  4,9 мкг/мл соответственно).

**Таблица – Антигликирующая активность экстрактов растений в концентрации 16,1 мкг/мл и значения медианной ингибирующей концентрации ( $IC_{50}$ )**

Экстракт растения / соединение	Активность, %, $M \pm SEM$
Экстракт растения 1	77,6 $\pm$ 0,8
Экстракт растения 2	80,4 $\pm$ 1,1
Экстракт растения 3	55,6 $\pm$ 0,9

Экстракт растения / соединение	Активность, %, M±SEM
Экстракт растения 4	56,3±0,6
Экстракт растения 5	66,8±2,1
Экстракт растения 6	67,0±0,6
Кверцетин	87,4±0,3

При определении цитотоксичности показано, что данное свойство для исследованных экстрактов растений не наблюдается.

Было установлено, что исследованные экстракты растений обладают антигликирующей активностью и не являются цитотоксичными. Таким образом, исследованные экстракты перспективны в качестве основы для создания антигликирующих средств.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Выражаем признательность за финансовую поддержку при проведении исследования ИП Ковалева Ж.Б. (договор от 15.11.2023 № 10-2023).

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

76.31.31 Фармакогнозия

УДК 61:615.214.31

### ИЗУЧЕНИЕ АНТИАПОПТОТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДИПЕПТИДНОГО МИМЕТИКА NGF ПОСРЕДСТВОМ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ TrkA-РЕЦЕПТОРА

Илюшина Е.А., младший научный сотрудник (ORCID: 0000-0003-2493-170X)

Руководители: Зайнуллина А.Ф., канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной фармакологии (ORCID: 0000-0003-1019-9677),

Середенин С.Б., доктор медицинских наук, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории фармакологической генетики (ORCID: 0000-0003-4482-9331)

Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8, Российская Федерация

E-mail: ilyushina@academpharm.ru

В данной работе показано собственное действие дипептидного миметика фактора роста нервов гексаметилендиамида бис-(N-моносукцинил-глутамил-L-лизина) (ГК-2) по сравнению с нативным нейротрофином во временной и концентрационной зависимости на модели сывороточной депривации, характеризующейся отсутствием зависимости от экзогенных трофических факторов.

**Ключевые слова:** низкомолекулярный миметик фактора роста нервов, NGF, сывороточная депривация, апоптоз.

Нейротрофические факторы играют ключевую роль в регуляции роста, дифференцировке и выживании нервных клеток, а также в адаптации к внешним воздействиям. Особое внимание привлекает фактор роста нервов, первый из семейства нейтрофинов, который поддерживает трофическую функцию нейронов базального переднего мозга и взаимодействует с симпатическими и сенсорными нейронами.

Многочисленными исследованиями установлено ключевое значение нарушения регуляции NGF (фактор роста нервов)/TrkA-зависимых путей в патогенезе нейродегенеративных, психических и неврологических заболеваний. В связи с вовлечением NGF в регуляцию различных функций нейрональных, глиальных и других типов клеток патогенетически обоснованным является применение нейротрофина в качестве средства заместительной терапии. Однако системное применение NGF ограничено по его фармакокинетическим свойствам, несмотря на установленный в экспериментах высокий терапевтический потенциал. Это также связано с возникновением нежелательных побочных эффектов, таких как гипералгезия и потеря веса.

В НИИ фармакологии имени В.В. Закусова был разработан и синтезирован низкомолекулярный миметик 4-й петли NGF гексаметилендиамида бис-(N-моносукцинил-глутамил-L-лизина) (ГК-2), который проявляет нейротрофический эффект, зависимый от активации рецептора TrkA и связанных с рецептором MAPK/Erk и IP3K/Akt-протеинкиназных путей.

**Целью** исследования является изучение активации TrkA рецептора и его фосфорилированных форм, нисходящих сигнальных путей и антиапоптотического эффекта миметика ГК-2 на *in vitro* модели сывороточной депривации.

Для исследования использовали клеточную культуру нейробластомы человека SH-SY5Y. Клетки SH-SY5Y рассаживали на 6-луночные планшеты в среде ДМЕМ, содержащей 10 % эмбриональной бычьей сыворотки, 2 mM L-глутамин и инкубировали при 37 °C в атмосфере 5 % CO<sub>2</sub>, при 95 % влажности. Через 24 часа после посева клетки заменяли среду на бессывороточную среду ДМЕМ с 2 mM L-глутамином и культивировали в атмосфере 5 % CO<sub>2</sub>, 95 % влажности (24-часовое голодание). Одновременно со сменой среды клетки инкубировали с ГК-2 (1-10-100 нг/мл) или NGF-β (50 нг/мл) в различные временные промежутки (10, 30, 180 минут). Вестерн-блот-анализ проводился с использованием моноклональных антител для определения уровней белка фосфорилированных форм TrkA (Tyr675, Tyr490, Tyr785), pERK, pAKT, pBAD (рис.). Данные анализировали с помощью программы GraphPad Prism 8.4.3.

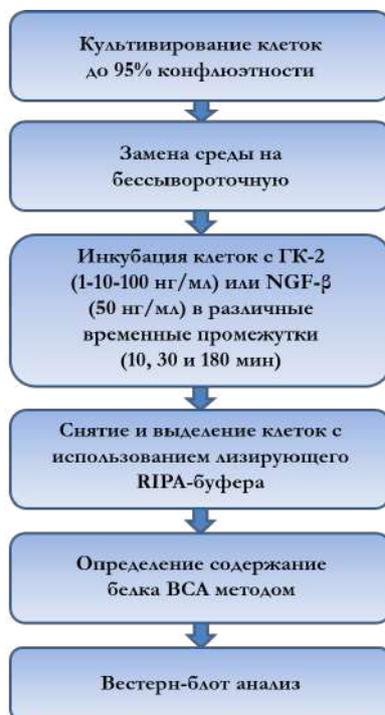


Рисунок. Дизайн эксперимента

Для цитометрического анализа апоптоза клетки SH-SY5Y рассаживали в 96-луночные планшеты в среде ДМЕМ без сыворотки или с сывороткой и инкубировали в течение 24 часов. Затем клетки инкубировали одновременно с ГК-2 (1-10-100-1000 нг/мл) или NGF (50 нг/мл) в течение 24-48-72 часов. Для анализа стадий апоптоза использовали окрашивание клеток аннексином V/SYTOX, меченого FITC с последующей проточной цитометрией. Данные анализировали с помощью программного обеспечения «NovoExpress 1.2.5».

Статистическую обработку данных проводили методом параметрической статистики – однофакторным дисперсионным анализом ANOVA ( $n=3$ ; различия с  $p$ -значением  $<0,05$  считались статистически значимыми).

Сывороточная депривация характеризуется отсутствием нейротрофических факторов и последующим инициированием нерцепторного пути апоптоза. Данная модель позволяет исследовать собственное действие миметика NGF ГК-2. Так, ГК-2 продемонстрировал эффект, сходный с NGF, при 24-часовом сывороточном голодании за счёт снижения количества «ранних апоптотических» клеток на 16 % ( $p<0,05$ ). Цитопротекторные свойства ГК-2, в отличие от NGF, сохраняются с течением времени (48 часов голодания), препятствуя переходу клеток в стадию позднего апоптоза. При анализе влияния ГК-2 на динамику активации TrkA было показано, что уровень фосфорилирования Tyr675 имеет схожую динамику с природным нейротрофином, то есть аналогичен эффектам NGF-β, и прямо пропорционален времени инкубации и концентрации ГК-2. Анализ фосфорилирования TrkA на Tyr490 выявил линейную зависимость взаимодействия ГК-2 с рецептором, по сравнению с NGF, имеющего обратную зависимость. При концентрации 100 нг/мл отмечено положительное влияние ГК-2 на фосфорилирование Tyr785 с задержкой во времени. Анализ сигнальных путей для ГК-2 показал активацию протеинкиназы АКТ и ингибирование проапоптотического белка BAD на 10 минуте эксперимента. Активация пути MAPK для ГК-2 характеризуется кратковременным повышением уровня p-ERK1/2 с последующим снижением уровня данной киназы.

Совместно эти данные свидетельствуют о том, что ГК-2 обладает пролонгированным антиапоптотическим эффектом по сравнению с NGF в условиях сывороточной депривации. Взаимодействие ГК-2 с рецептором TrkA имеет характер фосфорилирования по Tyr675, сходный с нативным нейротрофином NGF, и различную динамику фосфорилирования по Tyr490, что, по всей видимости, приводит к дифференциальной активации MAPK/ERK и PI3K/AKT-зависимых сигнальных путей.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках государственного задания «Создание методологии лечения тревожно-депрессивных и нейродегенеративных заболеваний на основе фармакологической регуляции системных механизмов нейропротекции» (2021-2024), № государственной регистрации 122020100255-0.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология  
62.33.31 Культивирование клеток и тканей человека и животных  
76.00.00 Медицина и здравоохранение  
76.31.00 Фармакология

УДК 615.9:582.736

### ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЭКСТРАКТА *HEDYSARUM SEMENOVII* REGEL & HERDER

**Келеке А.С.**, PhD-докторант 2 года обучения (ORCID: 0000-0001-5502-6142), **Туруспаева Ж.Ж.**, студ. 4 курса  
Руководители: **Ибрагимова Л.Н.**, канд. фармацевт. наук, профессор кафедры инженерных  
дисциплин и надлежащих практик (ORCID: 0000-0002-8381-5330),

**Сатбаева Э.М.**, канд. мед. наук, ассоциированный профессор, заведующий кафедрой фармакологии  
(ORCID: 0000-0002-5521-5776)

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова  
050000, г. Алматы, ул. Толе би, д. 94, Республика Казахстан  
E-mail: kelekeanel@gmail.com

Исследование острой токсичности экстракта копеечника Семенова *Hedysarum semenovii* на мышах не выявило летальности или признаков интоксикации в пределах тестируемого диапазона доз. Наблюдения за поведением и мониторинг массы тела показали благоприятный профиль безопасности. Определение LD<sub>50</sub> не оказалось возможным, что дает основание для предположения LD<sub>50</sub> > 5000 мг/кг. Эти результаты свидетельствуют о потенциальной безопасности экстракта *Hedysarum semenovii*, что поощряет дальнейшие исследования его фармакологического применения.

**Ключевые слова:** *Hedysarum semenovii*, острая токсичность, этаноловый экстракт, безопасность, копеечник Семенова.

Род копеечник (*Hedysarum* L.), принадлежащий к семейству Бобовых, включает около 300 видов однолетних и многолетних трав. Многочисленные представители рода *Hedysarum*, в том числе *Hedysarum polybotrys* HAND.-MAZZ., *Hedysarum alpinum* L. и *Hedysarum neglectum* LEDEB., получили применение в медицине благодаря своим иммуноукрепляющим, омолаживающим, противовирусным, антиоксидантным и противодиабетическим свойствам. Среди них следует отметить копеечник Семенова (*Hedysarum semenovii* REGEL & HERDER), многолетнее травянистое растение, исторически использовавшееся в качестве корма для животных, но менее изученное в фармацевтической сфере. Учитывая филогенетическую близость *Hedysarum semenovii* к лекарственным видам рода *Hedysarum* L., изучение его потенциала в качестве источника биологически активных веществ имеет большое значение. Следовательно, императивный аспект включает исследование безопасности *Hedysarum semenovii*, в рамках признания его лекарственным растительным сырьем.

Целью исследования является определение острой токсичности экстракта *Hedysarum semenovii* REGEL & HERDER.

Экстракт получен из сырья в виде надземной части *Hedysarum semenovii*, собранного в целях научных исследований в горных участках Алмаатинской области в июле 2022 года и подвергнутого первичной обработке согласно требованиям Надалежащей практики культивирования и сбора (GACP). В качестве экстрагента применяли растворы этанола в диапазоне 50 %-95 % (об./об.). После получения жидкого экстракта копеечника Семенова, проводили удаление экстрагента с получением сухого экстракта.

Исследования острой токсичности проводились на 4 группах беспородных мышей обоих полов по 5 особей массой 19-37 г, одна группа из которых была контрольной и 3 группы с использованием следующих дозировок 500 мг/кг, 2000 мг/кг, 5000 мг/кг. Исследуемое вещество назначалось перорально с использованием зонда. Наблюдения за животными продолжали в течение 14 дней после первого введения.

По завершении исследования острой токсичности были проведены тщательные наблюдения за поведением и физиологическими параметрами мышей. В течение 14-дневного периода после введения экстракта в трех дозировках животные всех групп демонстрировали нормальное поведение и взаимодействие. Не наблюдалось аберрантного или летаргического поведения, что указывает на отсутствие острых нейротоксических эффектов или поведенческих нарушений, связанных с экстрактом копеечника Семенова.

В дополнение к поведенческим оценкам проводился регулярный мониторинг массы тела для оценки потенциальных системных эффектов. Примечательно, что не было никаких существенных отклонений в массе тела исследуемых мышей по сравнению с контрольной группой. Отсутствие колебаний веса позволяет предположить, что введение экстракта не вызывало явных физиологических изменений или системной токсичности в период острого воздействия.

Отмечая благоприятный профиль безопасности, наблюдавшийся в этом исследовании, важно отметить, что LD<sub>50</sub> (среднюю летальную дозу) определить не удалось. Отсутствие летальности при всех введенных дозах не позволило рассчитать окончательное значение LD<sub>50</sub>, что дает основание предполагать LD<sub>50</sub> > 5000 мг/кг. Полученный результат, свидетельствует о безопасности экстракта в тестируемых дозах при однократном введении и для более полного понимания профиля безопасности требуется проведение дальнейших исследований по изучению токсичности экстракта

при многократном введении, а также определении зависимости «доза-реакция» при изучении фармакологической активности экстракта *Hedysarum semenovii* REGEL & HERDER.

Исследование острой токсичности этанолового экстракта *Hedysarum semenovii* REGEL & HERDER на беспородных мышках выявило отсутствие летальности и признаков интоксикации. Поведенческие наблюдения и мониторинг массы тела также подтвердили вывод о благоприятном профиле безопасности в изучаемом диапазоне доз. Невозможность определить LD<sub>50</sub> подчеркивает необходимость дополнительных исследований, включая исследования подострой и хронической токсичности, чтобы выяснить динамику «доза-реакция» и обеспечить более тщательную оценку долгосрочных последствий безопасности растительного экстракта *Hedysarum semenovii*.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

76.31.31 Фармакогнозия

УДК 612.8:57.084.1

### ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ПРОКОГНИТИВНОГО ЭФФЕКТА СРЕДНЕЦЕПОЧЕЧНЫХ ТРИГЛИЦЕРИДОВ С ИЗМЕНЕНИЕМ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ГЛУТАМАТЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА И СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА КРЫС

Ким Е.А.<sup>1,2</sup>, студ. 4 курса, Никитина В.А.<sup>2</sup>, младший научный сотрудник,

Широков Е.А.<sup>2</sup>, младший научный сотрудник

Руководитель: Арсениев Н.А.<sup>1</sup>, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии и патологии

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Институт экспериментальной медицины  
197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

E-mail: elizaveta.kim@spcpcu.ru

В данной работе на основе анализа данных литературных источников рассматривается влияние интервального умеренного кетоза на показатели памяти, уровень экспрессии генов субъединиц глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов в коре мозга и микробиотный состав кишечника половозрелых интактных крыс.

**Ключевые слова:** кетогенная диета, среднецепочечные триглицериды, метод секвенирования, кетоновые тела, мозг, кетоз.

Изучение методов лечения когнитивных дисфункций является важной задачей в современном мире, так как количество людей, страдающих от подобных расстройств, постоянно растет. Разработка методов и технологий коррекции и улучшения когнитивных функций имеет стратегическое значение не только для отдельного пациента, но и для общества в целом. Эффективное лечение когнитивной дисфункции может улучшить качество жизни пациентов, снизить нагрузку на здравоохранение и повысить производительность труда. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к разработке инновационных методов и подходов, способных значительно улучшить результаты лечения и реабилитации пациентов. Одним из наиболее изучаемых и применяемых немедикаментозных способов коррекции когнитивных дисфункций в настоящее время является соблюдение кетогенной диеты (КД), характеризующейся преобладанием в рационе жирной пищи и строгим ограничением потребления углеводов, в результате чего происходит развитие кетоза – организм использует в качестве источника энергии не глюкозу, а кетоновые тела, получаемые при окислении жиров.

**Целью и задачами** данной работы является изучение и анализ влияния интервального умеренного кетоза на мозг на основе данных из литературных источников.

Состояние кетоза (повышение уровня кетоновых тел в крови) имеет нейропротективные свойства и достигается, как правило, соблюдением КД с преобладанием в рационе жиров и строгим ограничением углеводов. Продолжительная КД может приводить к побочным эффектам [1, 2]. Потребление среднецепочечных триглицеридов (СЦТ: С8 и С10) позволяет достичь состояния умеренного кетоза на фоне обычной диеты и представляется перспективным способом коррекции когнитивных нарушений. Известно, что как КД, так и потребление СЦТ приводят к изменениям микробиотного состава кишечника, что может служить одним из факторов изменения мозговой деятельности [3]. Стоит отметить, что ранее не проводилось исследование влияния умеренного кетоза, задаваемого курсовым введением СЦТ, на взаимосвязь показателей памяти с составом кишечной микробиоты и экспрессией генов глутаматэргической системы мозга.

Основным источником энергии для мозга является глюкоза, однако при определенных условиях, таких как кормление грудью, длительное голодание и соблюдение кетогенной диеты, мозг может использовать и другие энергетические субстраты, такие как кетоновые тела (ацетоацетат и β-гидроксibuтират) [4]. Когда уровень глюкозы в плазме крови низкий, необходимое количество энергии может быть получено путем преобразования жиров в кетоновые тела, преимущественно в β-гидроксibuтират (ВНВ) и ацетоуксусную кислоту, и в меньшей степени в ацетон. Они являются побочными

продуктами метаболизма жиров и образуются в митохондриях клеток печени. Предшественником для синтеза кетонных тел является ацетил-коэнзим А, который образуется при  $\beta$ -окислении жирных кислот в печени. Двумя важными факторами, определяющими кетогенез, являются наличие ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА) и мобилизация жирных кислот, высвобождаемых из белой жировой ткани во время голодания, диеты или катехоламинергического стресса. Следует отметить, что жирная кислота – это простая липидная молекула с карбоксильной кислотной группой на одном конце и углеводородной цепью на другом [5, 6]. Исходя из длины цепи атомов углерода, жирные кислоты делятся на следующие три группы: короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) с количеством атомов углерода более 6, среднецепочечные жирные кислоты (СЦЖК) с 6-12 углеродами и длинноцепочечные жирные кислоты (ДЦЖК), содержащие более 12 углеродов, соответственно. В дополнение к СЦЖК, длинноцепочечные жирные кислоты и короткоцепочечные жирные кислоты также показали потенциальную пользу для здоровья. СЦТ, входящие в состав кокосового и пальмового масел, представляют собой среднецепочечные эфиры жирных кислот глицерина. Группы жирных кислот в СЦТ включают додеканонную [12:0], октаноинную [8:0], гексаноинную [6:0] и деканоинную [10:0] кислоты, поэтому эти масла являются простым, экономичным и хорошо принятым способом потребления СЦЖК. Лауриновая кислота (С:12) – это насыщенная среднецепочечная жирная кислота, содержащая от 6 до 12 атомов углерода, в большом количестве присутствует в кокосовом и пальмовом масле. Лауриновая кислота также содержится в растительных маслах, фруктах, семенах и в грудном молоке. Каприловая кислота также называется октановой кислотой, является насыщенной жирной кислотой и карбоновой кислотой [5]. В естественном виде содержится в молоке различных млекопитающих и как незначительный компонент кокосового масла и масла пальмового ядра. Две другие кислоты названы в честь каприловой кислоты: капроновая кислота (С6) и каприновая кислота (С10). Вместе эти три жирные кислоты составляют 15 % жирных кислот в жире козьего молока. СЦЖК быстрее всасываются из кишечника непосредственно в печень через воротную вену по сравнению с длинноцепочечными жирными кислотами, которые всасываются в основном через лимфатический проток и попадают в периферическую циркуляцию. Среднецепочечные жирные кислоты не зависят от мембранных транспортеров для всасывания в клетки и могут напрямую транспортироваться в межмембранное пространство митохондрий без участия карнитинового челнока. В цикл лимонной кислоты в печени попадает очень мало ацетил-КоА, поскольку промежуточные продукты, оксалоацетат и малат, расходуются на производство глюкозы. Большое количество NADH также аллостерически ингибирует цикл лимонной кислоты [7]. В результате метаболизм среднецепочечных жирных кислот способствует образованию кетонов. Быстрая абсорбция и  $\beta$ -окисление СЦЖК свидетельствуют о том, что эти жирные кислоты имеют важную физиологическую функцию. Более того, данные на животных свидетельствуют о том, что среднецепочечные жирные кислоты могут легко преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и окисляться в мозге.

КД определяется как высокожировая, низкоуглеводная диета с соответствующим количеством белка, витаминов и минералов. Эта диета побуждает организм легко потреблять жиры, а не углеводы. В нормальных физиологических условиях углеводы в пище расщепляются до глюкозы и транспортируются по организму для получения энергии. Глюкоза считается особенно важным источником топлива для мозга. При кетозе вовлечение энергетического субстрата, получаемого при  $\beta$ -окислении жиров, в цикл трикарбоновых кислот происходит посредством преобразования ацетоуксусной кислоты, одного из кетонных тел, в ацетил-КоА, минуя синтез пирувата [8]. Повышенный уровень кетонных тел в крови – состояние, известное как кетоз, – вызывает терапевтический эффект при ряде заболеваний. КД в основном используется для лечения трудноконтролируемой (рефрактерной) эпилепсии у детей. Помимо применения при эпилепсии, он изучался при различных неврологических заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, инсульт, нейротравма, опухоли мозга, боковой амиотрофический склероз, аутизм, головная боль, боль и нарушения сна. В настоящее время известно, что положительные эффекты кетоза при различных патологиях реализуются благодаря снижению нейровоспаления, повышению количества митохондрий и количества АТФ в клетках мозга, при снижении концентрации активных форм кислорода, апоптоза и гибели нейронов, происходит стимулирование тормозных (ГАМК-ергических) и подавление возбуждающих (глутаматергических) процессов, повышение нейрональной и синаптической пластичности, стимулирование нейрогенеза [9, 10]. Тем не менее, долговременный отказ либо серьёзное снижение потребления углеводов имеет и ряд побочных негативных эффектов. Так, могут проявляться гиповитаминозы (в частности, витамина D), проблемы желудочно-кишечного тракта, появление камней в почках, кардиомиопатии. Потребление СЦТ позволяет организму находиться в состоянии лёгкого кетоза даже на фоне обычной диеты, поскольку для проникновения таких жирных кислот в митохондрии и последующего окисления не требуется работа карнитинпальмитонилтрансферазы – комплекса переносчиков на мембранах митохондрий, функциональная активность которого регулируется множеством гормональных факторов, реагирующих на содержание глюкозы в крови. Поэтому потребление СЦТ может приводить к развитию умеренного кетоза даже при употреблении углеводов и представляется многообещающим способом коррекции когнитивных дисфункций различного генеза. В клинических исследованиях уже показаны положительные эффекты добавления в диету СЦТ при когнитивных нарушениях, но для более детального изучения степени применения такого подхода, а также конкретных механизмов, требуется разработка модели для изучения влияния СЦТ на мозг.

Также на коррекцию когнитивных дисфункций при кетогенной диете влияет микробиом кишечника. Вклад микробиома в модуляцию оси «кишечник-мозг» широко изучается при хронических повреждениях мозга, таких как эпилепсия и болезнь Альцгеймера. Кроме того, появляется все больше доказательств того, что микробиом кишечника также способствует развитию острых повреждений мозга, таких как инсульт и травматическое повреждение мозга. Связь микробиома с кишечником и мозгом является двунаправленной и включает в себя производство метаболитов и модуляцию иммунных и нейронных функций. Микробиом играет две различные роли: он благотворно влияет на иммунную систему

и функции нейронов; однако нарушения в микробиоме также усугубляют повреждение нейронов или задерживают восстановление после острых травм. Дисбиоз микробиома влияет на передачу сигналов в мозг и препятствует восстановлению функций нейронов и здоровья мозга. Кетогенная диета является отличным регулятором микробиома и, как известно, влияет на ось «кишечник-мозг», в том числе на острые и нейрональные повреждения [3].

Известно, что в основе процессов обучения и памяти лежит синаптическая пластичность. NMDA- и AMPA-рецепторы опосредуют две основные формы синаптической пластичности – долговременную потенциацию (LTP) и долговременную депрессию (LTD). Ионотропные NMDA- и AMPA-рецепторы являются основными посредниками передачи сигнала. Нарушение работы NMDA- и AMPA-рецепторов может привести к дефициту когнитивной и моторной функции вследствие нарушения синаптической пластичности. Нарушение функциональной активности NMDA- и AMPA-рецепторов связано с изменением их субъединичного состава. Метаботропные рецепторы глутамата модулируют работу глутаматергического синапса. К ним относится 8 подтипов рецепторов, разделенных на 3 группы. Группа I включает mGluR1 и mGluR5, данные рецепторы способствуют активации NMDA-рецепторов. Их чрезмерная активация может способствовать эксайтотоксичности. Группа II (mGluR2, mGluR3) и III (mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8) обладают противоположным эффектом на активность NMDA-рецепторов. Особенности экспрессии генов ионотропных и метаботропных рецепторов глутамата в различных областях мозга при развитии острых и хронических судорожных состояний исследованы недостаточно [11]. Первым этапом формирования LTP является высвобождение глутамата из везикул пресинапса. Глутамат, связываясь со своими рецепторами на постсинаптической мембране, в частности с AMPA- и NMDA-рецепторами, вызывает их активацию. В первую очередь глутамат связывается с AMPA-рецепторами, так как их сродство к глутамату выше, чем у NMDA-рецепторов [12, 13].

В рамках анализа затронутой в обзоре проблематики было проведено исследование [1], в ходе которого было выявлено, что потребление СЦТ повышает содержание  $\beta$ -гидроксибутирата в крови при неизменном уровне глюкозы. При этом снижение уровня пирувата в крови после введения СЦТ также указывает на то, что больше энергетического субстрата поступает в цикл трикарбоновых кислот именно в результате  $\beta$ -окисления жиров, а не гликолиза (рис. 1) [14, 15].

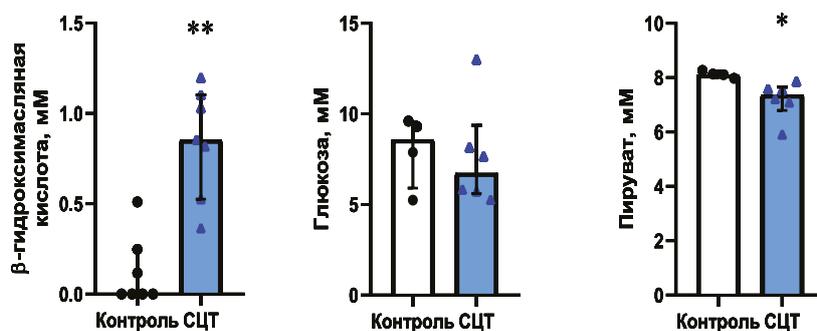


Рисунок 1. Уровень содержания энергетических субстратов в сыворотке крови. СЦТ – среднепечочные триглицериды; \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$

У животных, получавших СЦТ, более высокие показатели рабочей памяти при повторном тестировании в трёхлучевом лабиринте (больше спонтанных альтернатив). У животных, получавших СЦТ, локомоторная активность в открытом поле снижена по сравнению с животными контрольной группы (рис. 2).

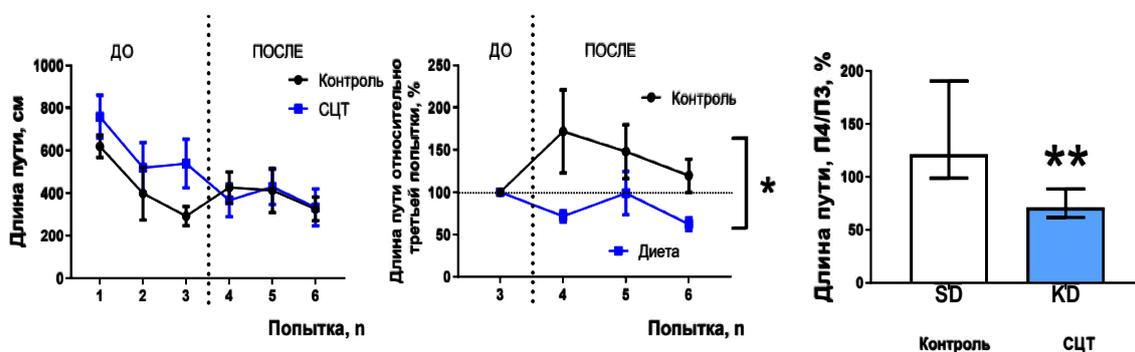


Рисунок 2. Результаты тестирования в открытом поле. СЦТ – среднепечочные триглицериды; \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$

У животных, получавших СЦТ, при проведении тестирования в водном лабиринте Морриса пространственная память улучшается по сравнению с животными контрольной группы (рис. 3).

Экспрессия генов субъединиц NMDA-рецепторов (*GluN2a*, *GluN2b*) и AMPA-рецепторов (*GluA1*, *GluA2*) была повышена в медиальной префронтальной коре животных, получавших СЦТ, что указывает на более активное протекание процессов консолидации памяти (рис. 4).

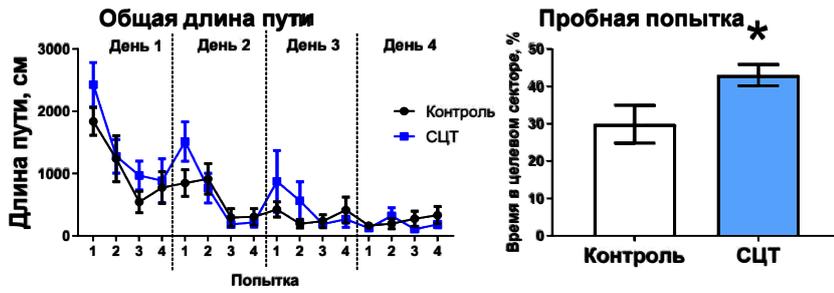


Рисунок 3. Результаты тестирования в водном лабиринте Морриса. СЦТ – среднепочечные триглицериды; \* $p < 0,05$

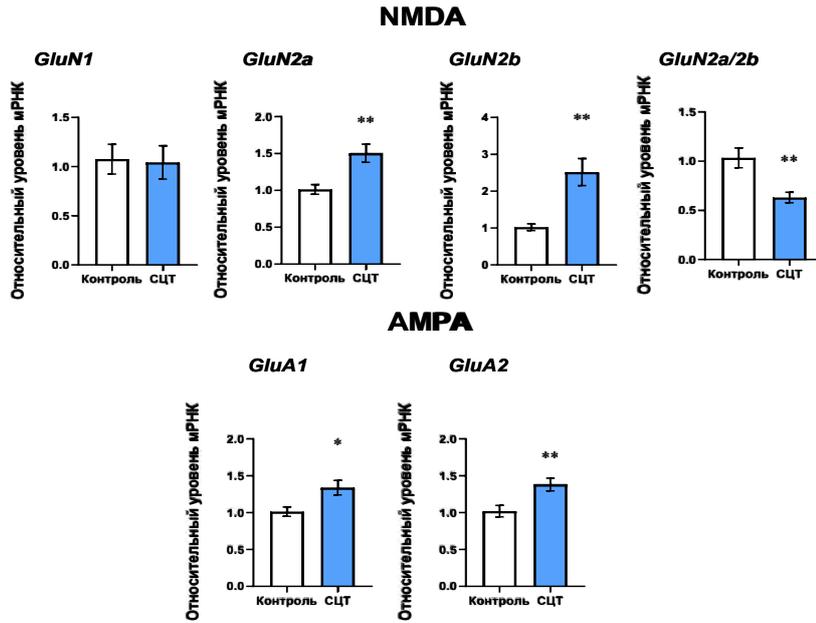


Рисунок 4. Уровень экспрессии генов субъединиц глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов в медиальной префронтальной коре. СЦТ – среднепочечные триглицериды; \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$

В составе кишечной микробиоты животных получавших СЦТ по сравнению с интактной группой было выявлено повышенное содержание бактерий *Bacteroidota* и сниженное – *Patescibacteria* (рис. 5) [1].

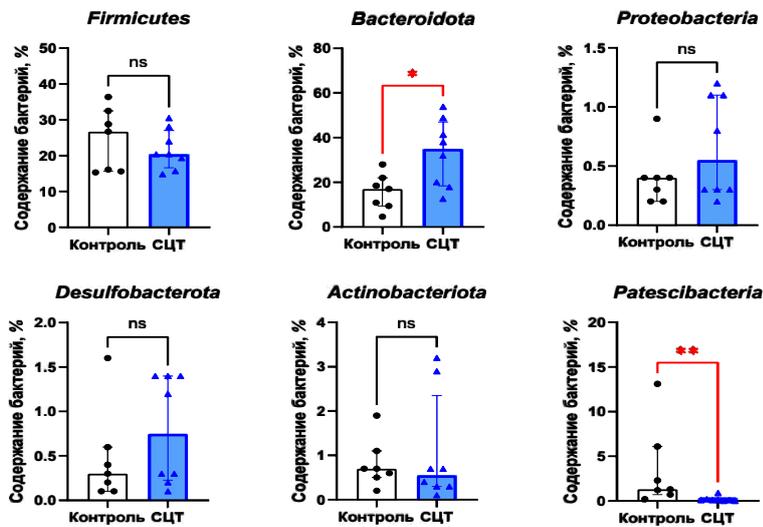


Рисунок 5. Содержание фил микробиоты. СЦТ – среднепочечные триглицериды; ns –  $p > 0,05$ , \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$

На основе литературных данных изучены и проанализированы механизмы воздействия кетогенной диеты на мозг. Выявлено, что улучшение памяти, вызываемое индукцией интервального кетоза введением СЦТ, связано с повышением уровня экспрессии генов субъединиц глутаматных рецепторов в коре мозга и изменением микробиотного состава кишечника. Таким образом, предложенный подход является перспективным для дальнейшего изучения протективного действия СЦТ в различных моделях когнитивного дефицита на лабораторных крысах.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение  
76.03.31 Медицинская биохимия  
34.00.00 Биология  
34.15.43 Молекулярная нейробиология

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Alterations in Cortical Glutamatergic Gene Expression and Gut Microbiota Composition Associated with Pro-cognitive Effects of Medium-Chain Triglyceride Supplementation / E. A. Kim, E. A. Shirokov, V. A. Nikitina [et al.] // *Open Science* 2023 : сборник тезисов X Всероссийского молодежного научного форума с международным участием, Гатчина, 15–17 ноября 2023 года. Гатчина: Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова, 2023. С. 102.
2. Roopashree P. G., Shetty S. S., Kumari N. S. Effect of medium chain fatty acid in human health and disease // *Journal of Functional Foods*. 2021. Vol. 87. P. 104724. DOI: 10.1016/j.jff.2021.104724
3. Tang Y., Wang Q., Liu J. Microbiota-gut-brain axis: A novel potential target of ketogenic diet for epilepsy // *Current Opinion in Pharmacology*. 2021. Vol. 61. P. 36–41. DOI: 10.1016/j.coph.2021.08.018
4.  $\beta$ -Hydroxybutyrate supports synaptic vesicle cycling but reduces endocytosis and exocytosis in rat brain synaptosomes / S. V. Hrynevich, T. V. Waseem, A. Hebert [et al.] // *Neurochemistry international*. 2016. Vol. 93. P. 73–81. DOI: 10.1016/j.neuint.2015.12.014
5. Wang D., Mitchell E. S. Cognition and synaptic-plasticity related changes in aged rats supplemented with 8-and 10-carbon medium chain triglycerides // *PLoS One*. 2016. Vol. 11(8). P. e0160159. DOI: 10.1371/journal.pone.0160159
6. Jensen N. J., Wodschow H. Z., Nilsson M., Rubgby J. Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21(22). P. 8767. DOI: 10.3390/ijms21228767
7. Ketone bodies in neurological diseases: focus on neuroprotection and underlying mechanisms / H. Yang, W. Shan, F. Zhu [et al.] // *Frontiers in Neurology*. 2019. Vol. 10. P. 585. DOI: 10.3389/fneur.2019.00585
8. Dietary medium chain triglycerides for management of epilepsy: New data from human, dog, and rodent studies / F. Y. Han, L. Conboy-Schmidt, G. Rybachuk [et al.] // *Epilepsia*. 2021. Vol. 62(8). P. 1790–1806. DOI: 10.1111/epi.16972
9. Potential of coconut oil and medium chain triglycerides in the prevention and treatment of Alzheimer's disease / P. Chatterjee, M. Fernando, B. Fernando [et al.] // *Mechanisms of Ageing and Development*. 2020. Vol. 186. P. 111209. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111209
10. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease / M. Ota, J. Matsuo, I. Ishida [et al.] // *Neuroscience Letters*. 2019. Vol. 690. P. 232–236. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.10.048
11. Reference gene expression stability within the rat brain under mild intermittent ketosis induced by supplementation with medium-chain triglycerides / A. P. Schwarz, V. A. Nikitina, D. U. Krytskaya [et al.] // *PLoS One*. 2023. Vol. 18(2). P. e0273224. DOI: 10.1371/journal.pone.0273224
12. Avgerinos K. I., Egan J. M., Mattson M. P., Kapogiannis D. Medium Chain Triglycerides induce mild ketosis and may improve cognition in Alzheimer's disease. A systematic review and meta-analysis of human studies // *Ageing Research Reviews*. 2020. Vol. 58. P. 101001. DOI: 10.1016/j.arr.2019.101001
13. Protective effects of medium chain triglyceride diet in a mouse model of Dravet syndrome / N. Jancovski, T. Baldwin, M. Orford [et al.] // *Epilepsia*. 2021. Vol. 62(12). P. 3131–3142. DOI: 10.1111/epi.17101
14. Guzel O., Uysal U., Arslan N. Efficacy and tolerability of olive oil-based ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A single center experience from Turkey // *European Journal of Paediatric Neurology*. 2019. Vol. 23(1). P. 143–151. DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.11.007
15. Weight loss, improved physical performance, cognitive function, eating behavior, and metabolic profile in a 12-week ketogenic diet in obese adults / N. Mohorko, M. Cernelic-Bizjak, T. Poklar-Vatovec [et al.] // *Nutrition Research*. 2019. Vol. 62. P. 64–77. DOI: 10.1016/j.nutres.2018.11.007

## SUMMARY

### RESEARCH OF THE CONNECTION BETWEEN THE PROCOGNITIVE EFFECT OF MEDIUM-CHAIN TRIGLYCERIDES AND CHANGES IN GENE EXPRESSION OF THE BRAIN GLUTAMATERGIC SYSTEM AND THE COMPOSITION OF THE RAT GUT MICROBIOTA

Kim E.A.<sup>1,2</sup>, 4<sup>th</sup> year student, Nikitina V.A.<sup>2</sup>, junior researcher, Shirokov E.A.<sup>2</sup>, junior researcher

Academic advisor: Arseniyev N.A.<sup>1</sup>, Ph.D., associate professor at the Department of Physiology and Pathology

<sup>1</sup> St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine, 12, Akademika Pavlova st., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: elizaveta.kim@spcpcu.ru

In this work we study the effect of interval moderate ketosis on memory scores, gene expression levels of glutamate NMDA- and AMPA-receptor subunits in the brain cortex and the microbiota composition of the gut of mature intact rats.

**Key words:** *ketogenic diet, medium-chain triglycerides, sequencing method, ketone bodies, brain, ketosis.*

## REFERENCES

1. Alterations in Cortical Glutamatergic Gene Expression and Gut Microbiota Composition Associated with Pro-cognitive Effects of Medium-Chain Triglyceride Supplementation / E. A. Kim, E. A. Shirokov, V. A. Nikitina [et al.] // Open Science 2023 : collection of abstracts of the X All-Russian International Youth Scientific Forum with participation, Gatchina, 2023 : November 15–17, 2023. Gatchina: Saint-Petersburg : Institute of Nuclear Physics named after. B. P. Konstantinova, 2023. P. 102.
2. Roopashree P. G., Shetty S. S., Kumari N. S. Effect of medium chain fatty acid in human health and disease // Journal of Functional Foods. 2021. Vol. 87. P. 104724. DOI: 10.1016/j.jff.2021.104724
3. Tang Y., Wang Q., Liu J. Microbiota-gut-brain axis: A novel potential target of ketogenic diet for epilepsy // Current Opinion in Pharmacology. 2021. Vol. 61. P. 36–41. DOI: 10.1016/j.coph.2021.08.018
4.  $\beta$ -Hydroxybutyrate supports synaptic vesicle cycling but reduces endocytosis and exocytosis in rat brain synaptosomes / S. V. Hrynevich, T. V. Waseem, A. Hebert [et al.] // Neurochemistry international. 2016. Vol. 93. P. 73–81. DOI: 10.1016/j.neuint.2015.12.014
5. Wang D., Mitchell E. S. Cognition and synaptic-plasticity related changes in aged rats supplemented with 8- and 10-carbon medium chain triglycerides // PloS One. 2016. Vol. 11(8). P. e0160159. DOI: 10.1371/journal.pone.0160159
6. Jensen N. J., Wodschow H. Z., Nilsson M., Rubgy J. Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases // International Journal of Molecular Sciences. 2020. Vol. 21(22). P. 8767. DOI: 10.3390/ijms21228767
7. Ketone bodies in neurological diseases: focus on neuroprotection and underlying mechanisms / H. Yang, W. Shan, F. Zhu [et al.] // Frontiers in Neurology. 2019. Vol. 10. P. 585. DOI: 10.3389/fneur.2019.00585
8. Dietary medium chain triglycerides for management of epilepsy: New data from human, dog, and rodent studies / F. Y. Han, L. Conboy-Schmidt, G. Rybachuk [et al.] // Epilepsia. 2021. Vol. 62(8). P. 1790–1806. DOI: 10.1111/epi.16972
9. Potential of coconut oil and medium chain triglycerides in the prevention and treatment of Alzheimer's disease / P. Chatterjee, M. Fernando, B. Fernando [et al.] // Mechanisms of Ageing and Development. 2020. Vol. 186. P. 111209. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111209
10. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease / M. Ota, J. Matsuo, I. Ishida [et al.] // Neuroscience Letters. 2019. Vol. 690. P. 232–236. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.10.048
11. Reference gene expression stability within the rat brain under mild intermittent ketosis induced by supplementation with medium-chain triglycerides / A. P. Schwarz, V. A. Nikitina, D. U. Krytskaya [et al.] // PLoS One. 2023. Vol. 18(2). P. e0273224. DOI: 10.1371/journal.pone.0273224
12. Avgerinos K. I., Egan J. M., Mattson M. P., Kapogiannis D. Medium Chain Triglycerides induce mild ketosis and may improve cognition in Alzheimer's disease. A systematic review and meta-analysis of human studies // Ageing Research Reviews. 2020. Vol. 58. P. 101001. DOI: 10.1016/j.arr.2019.101001
13. Protective effects of medium chain triglyceride diet in a mouse model of Dravet syndrome / N. Jancovski, T. Baldwin, M. Orford [et al.] // Epilepsia. 2021. Vol. 62(12). P. 3131–3142. DOI: 10.1111/epi.17101
14. Guzel O., Uysal U., Arslan N. Efficacy and tolerability of olive oil-based ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A single center experience from Turkey // European Journal of Paediatric Neurology. 2019. Vol. 23(1). P. 143–151. DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.11.007
15. Weight loss, improved physical performance, cognitive function, eating behavior, and metabolic profile in a 12-week ketogenic diet in obese adults / N. Mohorko, M. Cernelic-Bizjak, T. Poklar-Vatovec [et al.] // Nutrition Research. 2019. Vol. 62. P. 64–77. DOI: 10.1016/j.nutres.2018.11.007

## ВЛИЯНИЕ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЖЕНЬШЕНЯ ОБЫКНОВЕННОГО И СЕЛЬДЕРЕЯ ЛИСТОВОГО НА МАССУ ТЕЛА И СОДЕРЖАНИЕ ЖИРА У ЛЕПТИНРЕЗИСТЕНТНЫХ МЫШЕЙ

Ковансков В.Е., студ. 4 курса (ORCID: 0000-0001-5783-8339), Вагина Е.М., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0006-2961-7671), Сурбеева Е.С., асп. 3 курса (ORCID: 0000-0002-7005-2477)

Руководитель: **Ивкин Д.Ю.**, канд. биол. наук, доц., начальник центра экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 4, Российская Федерация  
E-mail: vladislav.kovanskov@spcru.ru

Исследовано влияние комплекса полисахаридов и пектинов из корневищ сельдерея и экстракта сырья женьшеня на массу тела и содержание жира у лептинрезистентных диабетических мышей. В ходе эксперимента был использован метод биоимпедансометрического анализа. Было выяснено, что применение изучаемых фитопрепаратов привело к снижению доли жировой ткани у животных по сравнению с контролем. Полученные нами данные подтверждают потенциальную возможность применения экстрактов сельдерея и женьшеня в качестве средств терапии против ожирения.

**Ключевые слова:** ожирение, *Arium graveolens*, *Panax ginseng*, лептинрезистентные мыши, биоимпедансометрия.

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. Негативными последствиями ожирения являются сахарный диабет II типа; ИБС; недостаточность кровообращения; артериальная гипертензия; артрозы; злокачественные опухоли; некоторые репродуктивные нарушения и другие. В связи с ростом количества пациентов, страдающих ожирением, возникает необходимость поиска новых эффективных препаратов с гиполлипидемическим эффектом.

Для исследования были выбраны экстракт растительного сырья женьшеня, выступающего адаптогеном, способным влиять на обмен углеводов и липидов, и комплекс полисахаридов и пектинов из корневищ сельдерея, опосредующих терапию метаболических нарушений предположительно через влияние на нормальную микрофлору.

В качестве референтного препарата использовался метформин, который широко применяется в практике при лечении метаболических нарушений. Мыши линии *db/db* представляют собой перспективную модель ожирения, сахарного диабета II типа и метаболического синдрома с развитием органических поражений с раннего возраста. Биоимпедансометрическая (БИМ) спектроскопия является современным воспроизводимым методом оценки композиционного состава тела, подходящим для использования у мелких лабораторных животных с ожирением.

Целью исследования является выявление возможности использования препаратов женьшеня обыкновенного и сельдерея листового в качестве средств профилактики и терапии ожирения при сахарном диабете.

Исследование проведено на 24 мышках-самцах линии C57BL/Ks-db<sup>+/+</sup>m массой 39-42 г. Методом рандомизации животные были разделены на 4 группы по 6 мышей в каждой: 1-я группа – контроль (патология без лечения), 2-я группа получала экстракт лекарственного растительного сырья женьшеня, 3-я группа – водорастворимые полисахариды и пектиновые вещества 1:1 из корнеплодов сельдерея, 4-я группа – референтный препарат метформин. Исследуемые фитопрепараты вводили внутривентрикулярно через зонд в дозах, эквивалентных 100 мг сухого экстракта на кг веса животного один раз в день, референтная группа получала метформин (Метформин-Вертекс®, таблетки 500 мг) в дозе 300 мг/кг.

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, 1996) и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях.

В качестве модельной системы использовались мыши линии *db/db* со следующими характеристиками: окрас шерсти чёрный; инбридинг F<sub>n</sub>+8. Генотип *a, db<sup>+/+</sup>m*, животные несут рецессивный ген диабета *db* (8-я группа сцепления, 4-я хромосома). Ген *db* в гомозиготном состоянии вызывает диабет, сопровождаемый аномальным ожирением [5].

В ходе эксперимента оценивали летальность, массу тела животных (1 раз в 2 недели) и проводили биоимпедансометрию, оценивая % содержание жира в организме (1 раз в 2 недели). Содержание жира (%) определяли с помощью импедансометра ImpediVET® BIS1 (ImpediMed, США).

Животных выводили из эксперимента спустя месяц после начала введения. Эвтаназию животных проводили в соответствии с внутренним стандартизированным операционным протоколом путем усыпления углекислым газом в CO<sub>2</sub>-боксе модели THF3481-V01 (BIOSCAPE (EHRET), Германия).

Статистический анализ данных проводили с использованием программного пакета Prism 8 (GraphPad Software, США). При оценке значимости различий между исследуемыми группами проверялась гипотеза о нормальности распределения признаков с помощью теста Шапиро-Уилка. 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 лог-ранговый тест. Количественные данные представили в виде средних значений и стандартных отклонений (M±SD). Различия считали статистически достоверными при p<0,05.

Показатель выживаемости животных в конце эксперимента статистически значимо не различался между группами контроля, референта, женьшеня и сельдерея, составив 67, 83, 83 и 67 % соответственно (рис. 1).

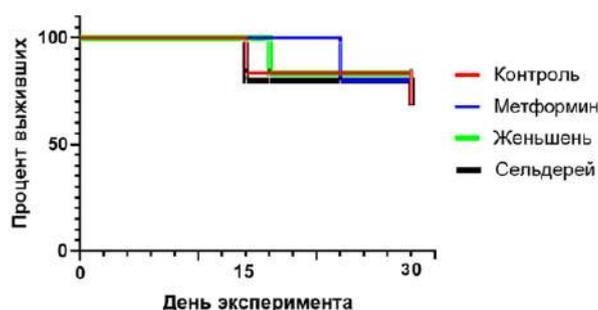


Рисунок 1. Динамика выживаемости животных

Масса тела экспериментальных животных через 2 недели эксперимента отличалась по сравнению с группой контроля в группе извлечений из сельдерея ( $p < 0.05$ ). После 4 недель масса тела животных отличалась по сравнению с группой контроля в группах женьшеня, метформина ( $p < 0.05$ ) и сельдерея ( $p < 0.01$ ) (рис. 2).

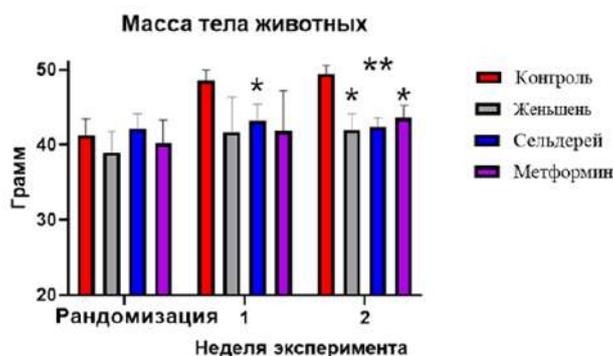


Рисунок 2. Динамика изменения массы тела у животных во время эксперимента.

\*  $0,01 < p < 0,05$ , \*\*  $0,001 < p < 0,01$  против контроля

Четырёхнедельное лечение животных с ожирением фитопрепаратами привело к значительному снижению доли жировой массы тела у групп, получавших экстракт лекарственного растительного сырья женьшеня ( $31,46 \pm 2,77\%$ ) и экстракт корнеплодов сельдерея ( $28,15 \pm 2,81\%$ ) по сравнению с контролем ( $43,76 \pm 1,07\%$ ,  $p_1 = 0,0002$ ,  $p_2 < 0,0001$ ) (рис. 3). Референтный препарат показал схожие с фитопрепаратами результаты через 2 недели эксперимента, но оказался менее эффективным на сроке в 4 недели.

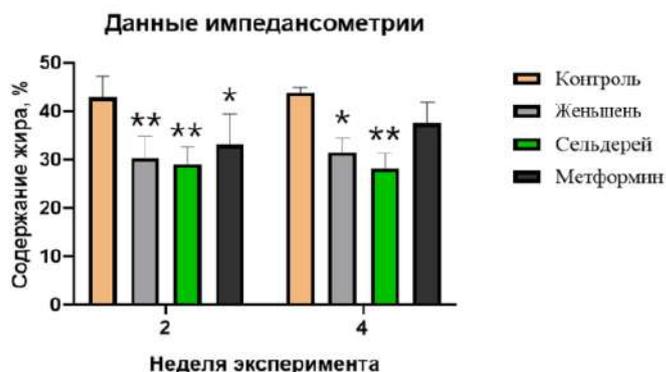


Рисунок 3. Динамика содержания жира у животных во время эксперимента. \* $0,01 < p < 0,001$ , \*\* $p < 0,0001$  против контроля

Водное извлечение из лекарственного растительного сырья женьшеня обыкновенного и смесь полисахаридов и пектиновых веществ из корнеплодов сельдерея оказывали благоприятное влияние на композиционный состав тела лептинрезистентных мышей, страдающих выраженным ожирением, замедляя при этом повышение массы тела. Результаты исследования свидетельствовали о перспективности дальнейшего изучения извлечений из данных растений и использования их впоследствии в качестве средств профилактики и терапии ожирения при сахарном диабете.

## 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  
76.31.00 Фармакология  
61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность  
61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

УДК 61:615.01

### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА СПАРЖИ КИСТЕВИДНОЙ НА ФЕРМЕНТЫ МАРКЕРЫ ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ У АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

**Коликова А.Р.**, студ. 5 курса, **Мельникова Ю.Д.**, студ. 5 курса, **Алексеева Ю.С.**, асп. 2 курса  
Руководители: **Болотова В.Ц.**, канд. фармацевт. наук, доц., доцент кафедры фармакологии  
и клинической фармакологии (ORCID: 0000-0001-7559-186X),

**Спасенкова О.М.**, канд. мед. наук, доц., доцент кафедры биохимии (ORCID: 0000-0002-2924-7651)  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация  
E-mail: anastasiya.kolikova@spcru.ru

В работе приводятся данные активности ферментов лактатдегидрогеназы и креатинкиназы в сыворотке крови, в поперечнополосатой скелетной и поперечнополосатой сердечной мышечной ткани мышей в эксперименте при повышенных физических нагрузках. Изучено влияние экстракта спаржи кистевидной на активность данных ферментов в условиях повышенной физической нагрузки. В качестве препарата сравнения использовали экстракт левзеи сафлоровидной. В работе описан процесс создания используемой модели и дана ее характеристика.

**Ключевые слова:** энергетический обмен, физические нагрузки, спаржа кистевидная, левзея сафлоровидная, бемитил, лактатдегидрогеназа, креатинкиназа.

Физические нагрузки являются стрессовым фактором для организма, вызывая развитие адаптационных и компенсаторных биохимических реакций. Выделяют ряд показателей, которые используют в качестве биохимических маркеров перенапряжения мышечной ткани, с целью оценки интенсивности физической нагрузки и уровня повреждения тканей [1]. Примерами таких маркеров являются ферменты лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинкиназа (КК). Выявление взаимосвязей между силой физических нагрузок и показателями маркеров позволяет оценивать действие лекарственных препаратов, повышающих адаптационные возможности организма к нагрузкам. Один из существующих методов повышения адаптационных свойств организма заключается в использовании адаптогенов растительного, животного или синтетического происхождения. Примером адаптогена растительного происхождения является экстракт спаржи кистевидной. Спаржа кистевидная *Asparagus racemosus* Willd. представляет собой двудомное многолетнее травянистое растение из рода *Asparagus*. *A. racemosus* содержит разнообразные группы биологически активных веществ, а наиболее значимой является группа стероидных сапонинов, представленная шатаварином I, шатаварином IV, шатаварином V, шатаварином VI, шатаварином VII, шатаварином VIII, шатаварином IX и шатаварином X. Богатством химического состава объясняется обширное фармакологическое действие *A. racemosus*, включающее антиоксидантный, адаптогенный, кардиопротекторный, противоопухолевый эффекты и благотворное воздействие на половую систему человека [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния сухого экстракта спаржи кистевидной на активность ЛДГ и КК в сыворотке крови, поперечнополосатых скелетных и сердечных мышцах у тренированных белых беспородных мышей-самок.

Исследование проводили на аутбредных мышках-самках массой от 16.0 до 30.0 г. Лабораторные животные были рандомизированы на четыре группы: интактная, контрольная (физическая нагрузка), группа, принимающая экстракт спаржи кистевидной, группа, принимающая препарат сравнения растительного происхождения (экстракт левзеи сафлоровидной). В каждой группе было по 10 животных. Тренировочный цикл по методике вынужденного плавания с грузом 7.5 % от массы тела животного составлял 14 дней с частотой 3 раза в неделю через день. Использовалась плавательная установка, представляющая из себя бассейн на 200 литров, разделенный на 10 ячеек размером 15x15 см. Окончание тренировки определяли по погружению животного под воду при невозможности всплыть в течение трех и более секунд. Эффективность тренировочного режима была оценена в тесте «Трехнагрузочная плавательная проба» на 15 день эксперимента. На 16 день эксперимента проводился забор крови и органов [3].

Оценку активности ЛДГ проводили с помощью реактивов фирмы «Ольвекс» с использованием метода, основанного на реакции образования лактата из пирувата при участии кофермента НАДН, где ЛДГ выступает в качестве катализатора. Скорость окисления НАДН пропорциональна активности ЛДГ и определяется по уменьшению оптической плотности.

Навеску ткани сердечной или скелетной мышцы 50 мг растирали в фарфоровой ступке и гомогенизировали в 1.5 мл физиологического раствора 0.9 %. Гомогенат помещали в центрифужные пробирки и центрифугировали в течение 3 минут при 15000 об/мин (микрочентрифуга фирмы UC-1512). Надосадочную жидкость отделяли и в количестве 0.01 мл смешивали с 1 мл рабочего реагента. В случае с сывороткой крови сразу отбирали 0.01 мл сыворотки и аналогично смешивали с рабочим реагентом. Через 1 минуту начинали считывать величину экстинкции с интервалом в 1 минуту в течение 3-х минут. Исследование проводилось в фотометрической кювете с длиной оптического пути 1 см при длине волны 340 нм против воды.

Расчет активности ЛДГ в пробах проводили по формуле:

$$A = 16030 \times \frac{\Delta E_{340\text{нм}}}{\text{мин}} E_{\Delta/\lambda},$$

где  $\Delta E_{340\text{нм}}$  – среднее значение изменений экстинкции за минуту;

16030 – фактор пересчета в Ед/л

Оценку активности креатинкиназы проводили с помощью реактивов фирмы «Ольвекс» с использованием метода, основанного на реакции переноса фосфатной группы с креатинфосфата на аденозиндифосфат (АДФ) под действием фермента креатинкиназы. Образующийся аденозинтрифосфат (АТФ) запускает сопряженные ферментативные реакции, в которых участвуют гексокиназа и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа в присутствии кофермента НАДФ<sup>+</sup>. Скорость образования восстановленной формы кофермента НАДФН прямо пропорциональна активности креатинкиназы и определяется по увеличению оптической плотности реакционной среды при длине волны 340 нм (СФ-2000).

Для определения активности креатинкиназы в гомогенатах тканей и сыворотке крови отбирали 0.04 мл супернатанта и сыворотки крови соответственно и смешивали с 1 мл рабочего реагента. Через 2 минуты измеряли оптическую плотность пробы с интервалом в 1 минуту в течение 3-х минут и вычисляли среднее значение изменения экстинкции за 1 минуту. Исследование проводилось в фотометрической кювете с длиной оптического пути 1 см при длине волны 340 нм против воды.

Расчет активности креатинкиназы в пробах проводили по формуле:

$$A = 4127 \times \frac{\Delta E}{\text{мин}} E_{\Delta/\lambda},$$

где  $\Delta E/\text{мин}$  – среднее значение изменения экстинкции за минуту;

4127 – фактор пересчета в Ед/л

Представленные в данной работе результаты обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

Определение активности ЛДГ и креатинкиназы является важным биохимическим тестом для оценки перенапряжения мышечной ткани в условиях анаэробного гликолиза. Также по уровню активности данных ферментов можно определить степень адаптогенного влияния экстракта спаржи кистевидной на организм в сравнении с препаратом левзеи. Результаты биохимических исследований активности ЛДГ представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Влияние сухого экстракта спаржи кистевидной на активность лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, сердечной и скелетной мышцах тренированных мышцей-самок**

Биологический материал	Лактатдегидрогеназа, ед/л			
	Интактная группа животных	Контрольная группа животных	Группа животных, принимавших экстракт спаржи кистевидной	Группа животных, принимавших экстракт левзеи
Сыворотка крови	117.55±07.11	339.61±40.95*	192.36±23.08**	203.05±24.37**
Поперечнополосатая скелетная мышечная ткань	277.85±25.34	470.21±56.43*	336.63±40.40**	400.75±58.09**
Поперечнополосатая сердечная мышечная ткань	133.58±10.03	320.60±38.47*	251.10±30.13**	240.45±28.85**

Примечание: \* $p < 0.05$  по отношению к интактной группе животных, \*\* $p < 0.05$  по отношению к контрольной группе животных

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в интактной группе животных наивысшая активность ЛДГ наблюдалась в ткани поперечнополосатой скелетной мышцы (277.85±25.34), наименьшая активность фермента наблюдалась в сыворотке крови (117.55±07.11). В ходе тренировочного режима в контрольной группе животных активность фермента возрастала в сыворотке крови, поперечнополосатой скелетной мышечной ткани и поперечнополосатой сердечной мышечной ткани на 65 % ( $p < 0.05$ ), 41 % ( $p < 0.05$ ), 58 % ( $p < 0.05$ ) соответственно по сравнению с группой интактных животных. Увеличение активности ЛДГ в контрольной группе по сравнению с интактной свидетельствует об активации анаэробного режима энергообеспечения, связанного с уменьшением кислородного обеспечения тканей при

физических тренировках [4]. Действие экстракта спаржи кистевидной приводило к уменьшению активности данного фермента в сыворотке крови, в поперечнополосатой скелетной мышечной ткани и поперечнополосатой сердечной мышечной ткани мышей на 43 % ( $p < 0.05$ ), 29 % ( $p < 0.05$ ), 22 % ( $p < 0.05$ ) соответственно по сравнению с контрольной группой животных. Известно, что исследуемый экстракт способствует повышению активности окислительно-восстановительных реакций посредством активации ферментов, связанных с гликолитическими реакциями [4], что объясняет увеличение активности ЛДГ в сыворотке крови и мышечных тканях. В группе животных, принимающих препарат сравнения – экстракт левзеи, также наблюдалось уменьшение активности ЛДГ в исследуемых тканях на 40 % ( $p < 0.05$ ), 15% ( $p < 0.05$ ), 25 % ( $p < 0.05$ ) соответственно по сравнению с контрольной группой животных, однако действие этого лекарственного средства было менее выраженным в сыворотке крови и поперечнополосатых скелетных мышечных тканях.

Экстракт спаржи кистевидной превосходил эффект экстракта левзеи по данному показателю на 3 % в сыворотке крови и на 14 % в поперечнополосатых скелетных мышечных тканях.

Результаты исследования активности креатинкиназы представлены в таблице 2.

**Таблица 2 – Влияние сухого экстракта спаржи кистевидной на активность креатинкиназы в сыворотке крови, сердечной и скелетной мышцах тренированных мышей-самок**

Биологический материал	Креатинкиназа, Ед/л			
	Интakтная группа животных	Контрольная группа животных	Группа животных, принимавших экстракт спаржи кистевидной	Группа животных, принимавших экстракт левзеи
Сыворотка крови	121.06±10.53	154.07±10.49*	120.05±14.53**	147.20±07.66
Поперечнополосатая скелетная мышечная ткань	642.44±55.09	813.02±97.56*	644.83±77.37**	647.08±77.65**
Поперечнополосатая сердечная мышечная ткань	757.99±63.96	965.72±71.89*	879.05±85.49**	872.17±104.66**

Примечание: \* $p < 0.05$  по отношению к интактной группе животных; \*\* $p < 0.05$  по отношению к контрольной группе животных

КК – фермент, катализирующий образование из АДФ и креатинфосфата синтез креатина и АТФ, который расходуется организмом при физических нагрузках. Наибольшее количество этого фермента находится в поперечнополосатой сердечной, мышечной ткани и мозге. Увеличение активности креатинкиназы в крови свидетельствует о повреждении или разрушении этих клеток. Данные экспериментального исследования показывают, что физическая нагрузка приводит к увеличению активности данного фермента в сыворотке крови, поперечнополосатой скелетной мышечной ткани и поперечнополосатой сердечной мышечной ткани животного на 21 % ( $p < 0.05$ ), 21 % ( $p < 0.05$ ), 22 % ( $p < 0.05$ ) соответственно по сравнению с группой интактных животных. Экстракт спаржи кистевидной приводил к нормализации данного фермента в сыворотке крови и скелетных мышечных тканях, а также к снижению активности КК на 9 % ( $p < 0.05$ ) в сердечной ткани по сравнению с контрольной группой животных. Действие препарата сравнения левзеи сафлоровидной сопоставим с действием спаржи кистевидной, однако показатели КК крови и сердечной ткани под действием последней к нормальным показателям не вернулись.

Ферменты ЛДГ и КК являются не только маркерами перенапряжения мышечной ткани [5], но и индикаторами биоэнергетических процессов, протекающих в клетках мышечной ткани. Об этом свидетельствует увеличение их активности в сердечной и скелетной мышечной тканях в ходе тренировочного процесса по сравнению с группой интактных животных. Увеличение содержания данных саркоплазматических ферментов в сыворотке крови у животных контрольной группы по сравнению с интактной группой позволяет говорить об увеличении проницаемости мембран поперечнополосатых мышечных клеток. Данные результаты подтверждают адекватность созданной нами модели, в ходе которой мышечная ткань подвергается перенапряжению. В группе животных, принимавших экстракт спаржи кистевидной, достоверно наблюдалось снижение активности фермента ЛДГ и нормализация ферментативной активности КК в сыворотке крови и скелетной мышечной ткани, что свидетельствует о защитных, мембранопротекторных и адаптогенных свойствах данного препарата. Результаты действия на КК у экстракта спаржи и экстракта левзеи сопоставимы.

### 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  
76.31.00 Фармакология

### ЛИТЕРАТУРА

1. Маннапов А. Г., Хабибуллин И. М., Хабибуллин Р. М. Углеводный обмен в организме хомяков при применении адаптогенов на фоне физических нагрузок // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2020. Т. 83. № 3. С. 244–247.

2. Изучение химического состава корней спаржи кистевидной / И. В. Гравель, А. А. Скибина, А. Н. Кузьменко [и др.] // Вестник Московского университета. 2017. Т. 58. N. 4. С. 199–203.
3. Методические рекомендации по биомедицинскому (доклиническому) изучению лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность / Н. Н. Каркищенко, В. Н. Каркищенко, Е. Б. Шустов [и др.]. Москва: ФМБА России. 2017. 134 с.
4. Чернозуб А. А. Содержание ферментов лактатдегидрогеназы в крови людей при физических нагрузках разной интенсивности // Вестник проблем биологии и медицины. 2012. Т. 1. N 3. С. 182–184.
5. Ермолаева Е. Н., Кривохижина Л. В. Индикаторы повреждения при физических нагрузках различной интенсивности // Фундаментальные исследования. 2015. N. 1(9). С. 1815–1821.

## SUMMARY

### THE EFFECT OF ASPARAGUS RACEMOSUS EXTRACT ON ENZYME MARKERS OF MUSCLE TISSUE OVERSTRAIN IN OUTBRED MICE UNDER CONDITIONS OF INCREASED PHYSICAL EXERTION

**Kolikova A.R.**, 5<sup>th</sup> year student, **Melnikova Yu.D.**, 5<sup>th</sup> year student, **Alekseeva Yu.S.**, 2<sup>nd</sup> year postgraduate student  
Academic advisors: **Bolotova V.Ts.**, PhD, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology (ORCID: 0000-0001-7559-186X),  
**Spasenkova O.M.**, PhD, MD, Associate Professor at the Department of Biochemistry (ORCID: 0000-0002-2924-7651)  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation  
E-mail: anastasiya.kolikova@spcpu.ru

The article presents data on the activity of lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase (CK) enzymes in blood serum, in striated skeletal and striated cardiac muscle tissue of mice in an experiment with increased physical exertion. The effect of *Asparagus racemosus* extract on the activity of these enzymes under conditions of increased physical activity has been studied. An extract of *Rhaponticum carthamoides* was used as a comparison drug. The article describes the process of creating the model used and gives its characteristics.

**Key words:** *energy metabolism, physical activity, Asparagus racemosus, Rhaponticum carthamoides, lactate dehydrogenase, creatine kinase.*

## REFERENCES

1. Mannapov A. G., Habibullin I. M., Habibullin R. M. Uglevodnyj obmen v organizme homyakov pri primeneni adaptogenov na fone fizicheskikh nagruzok // Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. 2020. Vol. 83(3). P. 244–247. (In Russ)
2. Izuchenie himicheskogo sostava kornej spazhki kistevidnoj / I. V. Gravel', A. A. Skibina, A. N. Kuz'menko [et al.]. // Vestnik Moskovskogo universiteta. 2017. Vol. 58(4). P. 199–203. (In Russ)
3. Metodicheskie rekomendacii po biomedicinskomu (doklinicheskomu) izucheniyu lekarstvennykh sredstv, vliyayushchikh na fizicheskuyu rabotosposobnost' / N. N. Karkishchenko, V. N. Karkishchenko, E. B. SHustov [et al.]. Moscow : FMBA Rossii. 2017. 134 p. (In Russ)
4. CHernozub A. A. Soderzhanie fermentov laktatdegidrogenazy v krvi lyudej pri fizicheskikh nagruzках raznoj intensivnosti // Vestnik problem biologii i mediciny. 2012. Vol. 1(3). P. 182–184. (In Russ)
5. Ermolaeva E. N., Krivohizhina L. V. Indikatory povrezhdeniya pri fizicheskikh nagruzках razlichnoj intensivnosti // Fundamental'nye issledovaniya. 2015. N. 1(9). P. 1815–1821. (In Russ)

УДК 546

### ВЛИЯНИЕ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ НА ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Корпакова Т.Н.**, студ. 2 курса

Руководитель: **Кадошцева А.В.**, доцент кафедры общей химии (ORCID: 0000-0002-6962-0625)

Приволжский исследовательский медицинский университет

603000, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Российская Федерация

E-mail: korpakova0202@mail.ru

В настоящее время актуален синтез металлоорганических соединений германия с целью создания лекарственных препаратов, применяемых при онкологических заболеваниях.

**Ключевые слова:** *координационные соединения германия, органические соединения германия, элементорганические соединения, онкология, лекарственные препараты.*

В настоящее время исследование органических соединений германия с целью их применения в составе лекарственных препаратов является перспективным направлением. Известно, что введение в организм биометаллов в виде координационных

соединений может приводить к выполнению этими соединениями функций, присущих биokoординационным соединениям естественного происхождения (эндогенным комплексам). Поэтому такие экзогенные комплексы металлов всегда менее токсичны, чем их неорганические и органические соединения. В связи с этим, актуально использовать при создании лекарственных препаратов вместо органических соединений германия его координационные соединения с биологически активными органическими лигандами – естественными метаболитами человеческого организма. К координационным соединениям относятся лимонная, винная и ксиларовая кислоты, которые снижают риск синтеза в организме канцерогенных нитрозаминов, а значит, и риск развития онкологической патологии, очищают организм от вредных отравляющих веществ, выводят соли, нормализуют деятельность психо-, нейро-, эндокринной и иммунной систем.

Целью работы является синтез органических соединений германия для создания новых образцов лекарственных средств, способных бороться с раковыми патологиями. Существенным преимуществом разрабатываемой технологии по сравнению с другими известными является технологическая простота, отсутствие агрессивных агентов, безопасность синтеза и универсальность. Дальнейшие исследования металлоорганических соединений германия с целью их применения в составе лекарственных препаратов являются перспективным направлением ввиду подтвержденных множеством исследований позитивных лекарственных свойств данных веществ.

Сейчас онкологические препараты находятся в начале следующего этапа своего развития – современные препараты от рака призваны отойти от попыток убить раковые клетки, приводящих к массе побочных эффектов. Задача сегодняшнего дня – лишить клетку возможности питания, блокировать факторы роста. Ведутся исследования, связанные с разработкой новых методов синтеза, для получения новых соединений. Все эти соединения перспективны для получения инновационных лекарственных препаратов.

В настоящее время в связи с ростом числа эффективных и доступных противоопухолевых лекарственных средств химиотерапия (ХТ) оформилась в полноценную научную дисциплину со своей методологией и экспериментальной базой. Благодаря развитию этой области онкологии, целый ряд заболеваний (хорионэпителиома, лимфогранулематоз, агрессивные неходжкинские лимфомы, герминоклеточные опухоли, нефробластома, саркома Юинга, рак яичников, мелкоклеточный рак легкого) может быть излечен применением одной только ХТ. Также ХТ, являясь компонентом комплексного лечения рака молочной железы, колоректального рака, сарком мягких тканей и костей, значительно повышает эффективность их лечения.

Однако применяемая на современном этапе цитостатическая ХТ способна вызвать ряд серьезных побочных эффектов. Многие из химиопрепаратов обладают очень узким коридором терапевтических доз и по дозе, необходимой для достижения противоопухолевого эффекта, не сильно отличаются от доз, способных вызвать токсический эффект с тяжелыми последствиями и даже летальным исходом. В онкологических клиниках Европы и США в отделениях химиотерапевтического профиля наблюдается большая летальность, чем в отделениях хирургии.

Токсических реакций и осложнений множество. Некоторые виды являются универсальными для большинства химиопрепаратов, некоторые – специфичными только для одного из них. Четко разработанной классификации токсических осложнений не существует. Некоторые из этих токсических эффектов становятся необратимыми или угрожающими жизни.

У большинства больных солидными опухолями после стандартных доз химиопрепаратов не развивается клинически значимой миелосупрессии. Если нейтропения и тромбоцитопения все же наступают, то в последующих циклах можно уменьшить дозу этого химиопрепарата. Другой альтернативой для больных, подвергающихся значительной нейтропении, служит использование колоннестимулирующих факторов (CSF). Для поддержания состояния, при котором можно проводить ХТ в полных дозах, и для предотвращения повтора нейтропении можно использовать гранулоцитарный колоннестимулирующий фактор (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный колоннестимулирующий фактор (GM-CSF). С этой целью CSF начинают через день после окончания ХТ и продолжают весь период, при котором существует риск нейтропении (7-14 дней). Применение CSF при уже развившейся нейтропении – противоречивый вопрос. Больным с лихорадкой на фоне нейтропении следует быстро назначить эмпирическую антибактериальную терапию.

Для выведения из хронической анемии, связанной с раком, рекомендуют эритропоэтин. Значительная анемия (гематокрит <25 %) и тромбоцитопения (число тромбоцитов < 20000/мм<sup>3</sup>) ведутся с помощью трансфузий компонентов крови. Больные, получающие ХТ, должны быть предупреждены о признаках и симптомах инфекций и кровотечений и проинструктированы относительно медицинских мероприятий, которые должны быть предприняты при наличии таких симптомов.

В результате опытов было установлено, что органический германий способствует индукции гамма-интерферонов, которые подавляют процессы размножения быстроделющихся клеток, активируют специфические клетки (Т-киллеры). Основными направлениями действия интерферонов на уровне организма является антивирусная и противоопухолевая защита, иммуномодулирующие и радиозащитные функции лимфатической системы.

В процессе изучения патологических тканей и тканей с первичными признаками заболеваний было установлено, что они всегда характеризуются недостатком кислорода и присутствием положительно заряженных ионов водорода H<sup>+</sup>. Ионы H<sup>+</sup> оказывают крайне негативное воздействие на клетки организма человека вплоть до их гибели. Ионы водорода, обладая способностью объединяться с ионами водорода, позволяют выборочно и локально компенсировать повреждения клеток и тканей, которые наносят им ионы водорода. Действие германия на ионы водорода обусловлено его органической формой – формой сесквиоксида.

Несвязанный водород очень активен, поэтому легко взаимодействует с атомами кислорода, находящимися в германиевых сесквиоксидах. Гарантией нормального функционирования всех систем организма является беспрепятственная транспортировка кислорода в тканях. Органический германий обладает ярко выраженной способностью доставлять кислород в любую точку организма и обеспечивать его взаимодействие с ионами водорода.

Продолжающийся рост распространенности всех типов рака и высокая неудовлетворенная потребность в медикаментах стимулируют крупнейшие научные центры и фармкомпании к дальнейшему поиску новых решений в онкологии и выведению на рынок инновационных продуктов. Ряд фундаментальных и прикладных исследований позволит создать инновационную технологию синтеза, а в последующем и технологию получения противоопухолевого средства, имеющего воздействие на онкогены и опухолевые антигены. Предполагается, что препарат имеет воздействие как на метастазы, так и на первичные опухоли. При полной регрессии опухолей может быть получен стойкий эффект на срок в 5-10 лет и более.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке «Приоритет-2030».

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 Химия  
31.21.29 Элементоорганические соединения  
76.00.00 Медицина и здравоохранение  
76.29.49 Онкология

УДК 616-035.1

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЦИТОФЛАВИНА В КАЧЕСТВЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРА НА ОСНОВЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА

Красова Е.К., асп. 1 курса (ORCID: 0000-0001-7785-4256)

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: elena.krasova@spcpu.ru

В работе приводятся результаты оценки эффективности и безопасности сукцинатсодержащего препарата цитофлавина в качестве нейропротектора на основе систематического обзора. Исследование основывалось на актуальных рекомендациях по написанию систематических обзоров PRISMA 2020. В ходе скрининга было отобрано 36 релевантных полнотекстовых статей, приемлемых для обзора. По результатам систематического обзора было показано, что применение цитофлавина является безопасным, а его назначение при неврологических заболеваниях различного генеза является целесообразным в связи со снижением частоты неблагоприятных неврологических исходов у пациентов. Для объективного результата исследований требуется проведение метааналитической оценки включенных в обзор публикаций.

**Ключевые слова:** *нейропротекция, систематический обзор, цитофлавин, неврологические расстройства.*

В последние десятилетия неврологические расстройства занимают одно из лидирующих мест по показателю DALY, а также являются второй причиной смерти во всем мире. Так, на 2016 год данная группа патологий была зарегистрирована у 276 миллионов людей, а общее число умерших за последние три десятилетия увеличилось на 61 % [1, 2]. Кроме того, отмечается тенденция к омоложению и росту числа неврологических расстройств [3].

Традиционная терапия неврологических расстройств, таких как острые нарушения мозгового кровообращения, согласно клиническим рекомендациям включает применение сукцинатсодержащих препаратов (цитофлавин, мексидол) [4].

Цитофлавин представляет собой комбинированный раствор для внутривенного введения, в состав которого входят янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, рибофлавин [5]. Все эти компоненты обладают метаболическим, нейропротективным и антигипоксическим действием. Однако рекомендации по применению данной группы лекарственных веществ неоднозначны: в РФ цитофлавин – стандарт в терапии ишемических поражений мозга, но зарубежные научные ассоциации отмечают его неэффективность, в связи с отсутствием достоверных данных у фармакологических агентов [6].

В связи с огромным количеством исследований в области применения сукцинатсодержащих препаратов в качестве нейропротекторов перспективным представляется проведение систематического обзора в этой области.

Систематический обзор представляет собой самостоятельное научное исследование, включающее такие обязательные компоненты как обобщение и критический анализ [7, 8]. Ключевые отличия систематического обзора от традиционного литературного обзора заключаются в использовании точных, систематических методов сопоставления и обобщения результатов исследований, посвященных четко сформулированному вопросу [7, 9].

Методология систематического обзора основана на принципах прозрачности и полноты предпринятого поиска и представления его результатов. В настоящее время актуальной версией рекомендаций по написанию систематических обзоров является PRISMA 2020 (PRISMA, The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [8]. Данное руководство содержит алгоритм составления систематического обзора, представленный в формате чек-листа с 27 контрольными пунктами, подробно описывающими как сам процесс обзора, так и проведение качественной оценки

исследований. Стоит отметить, что систематические обзоры наряду с метаанализами занимают вершину в иерархии доказательств [7].

**Целью** работы являлась оценка эффективности и безопасности сукцинатсодержащего препарата цитофлавина в качестве нейропротектора на основе систематического обзора.

**Задачи** работы:

1. Провести поиск материалов по ключевым словам в поисковых системах официального реестра клинических исследований Минздрава России, международного реестра клинических исследований, Pubmed, Medline, e-library, РИНЦ.

2. Составить протокол исследования.

3. Провести систематический обзор по выбранным публикациям, после скрининга и экстракции данных.

Систематический обзор результатов исследований был проведен согласно критериям PRISMA 2020 [8, 10].

Поиск публикаций проводился по базам данных PubMed, Medline, а также российским научным электронным библиотекам eLibrary.Ru и РИНЦ. Также осуществлялся поиск материалов в системах официального реестра клинических исследований Минздрава России и международного реестра клинических исследований.

Для поиска информации в базах eLibrary.Ru и РИНЦ были использованы следующие ключевые слова: «цитофлавин», «клинические исследования», «нейропротектор». Чтобы провести поиск точных словосочетаний, при запросе словосочетание заключали в кавычки. Так, в случае eLibrary.Ru поиск посредством доступной на сайте опции «расширенный поиск» проводился с внесением в диалоговое окно сочетания слов «цитофлавин» AND «клинические исследования» AND «нейропротектор».

В базах данных PubMed и Medline поиск проводился по ключевым словам: ((cytoflavin) AND (clinical studies)) AND (neuroprotector). Ограничения по датам и языкам публикаций отсутствовали. При поиске публикаций с использованием разных баз данных часть фильтров в них была идентичной. Вместе с тем некоторые из них имели ограниченные опции выбора, что представляло определенные трудности при обобщении и представлении результатов поиска. Ниже приведен перечень баз данных с указанием использованных фильтров.

Поиск в базах данных PubMed и Medline ограничивали по дизайну исследований, включая такие типы дизайна, как Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Evaluation Study, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial. В базе данных eLibrary.Ru и РИНЦ в диалоговом окне «Где искать?» поиск осуществляли по следующим критериям: «в названии», «в аннотации», «в ключевых словах». «Тип публикации» определяли как «статьи в журналах». Дополнительными критериями поиска служили параметры «искать с учетом морфологии» и «искать в публикациях, имеющих полный текст на eLibrary.Ru».

В обзор включались исследования соответствующие следующим критериям:

1. Материал включает в себя информацию о пациентах с неврологическими расстройствами.

2. Возраст исследуемой популяции: дети от года и взрослые.

3. Дизайн исследований: рандомизированные контролируемые (проспективные) испытания с двойным или тройным «слепым» контролем, открытые экспериментальные исследования (обсервационные проспективные и ретроспективные).

4. Терапия осуществлялась цитофлавином. Путь введения – внутривенный.

5. В публикации сообщалось об эффективности и безопасности или отсутствии эффектов при терапии цитофлавином.

Извлечение данных производилось с использованием стандартизированных форм, которые включали в себя общую информацию (наименование статьи, авторы, год, спонсор, цель исследования, заявленная авторами), дизайн исследований, наличие: сокрытия распределения, рандомизации, ослепления, критериев включения/исключения, объем выборки, возраст, пол. Дополнительная информация включала полноту представления данных/выборочное представление данных, продолжительность исследований, описание вмешательства, контрольной группы, дозу, продолжительность терапии, нежелательные явления, снижение частоты неблагоприятных неврологических исходов у пациентов, показатель смертности.

Алгоритм поэтапного поиска исследований представлен на рисунке. На первом этапе было получено следующее количество публикаций, удовлетворяющих совокупным критериям: 1 публикация индексированная в PubMed и Medline, 220 – в eLibrary.Ru, РИНЦ. Также на этапе предварительного отбора включены 6 клинических исследований из системы официального реестра клинических исследований Минздрава России и 5 из международного реестра клинических исследований. Материалы, полученные из этих систем, удовлетворяли всем вышеприведенным критериям поиска. Таким образом, на этапе идентификации суммарно пул материалов был представлен 232 исследованиями.

Этап идентификации включал в себя, помимо системного поиска по критериям, отбор по названиям и абстрактам публикаций. На данном этапе два исследователя независимо друг от друга провели скрининг, по результатам которого были удалены нерелевантные публикации ( $n = 111$ ). В случае расхождения мнений о включении публикаций в дальнейший процесс скрининга консенсус был достигнут после обсуждения. Далее проводилось исключение дублированных статей. Так было исключено 10 публикаций. По результатам этапа идентификации, число отобранных статей было равно 111.

На этапе скрининга в результате независимой работы двух исследователей с абстрактами в совокупности 47 исследований были исключены из обзора. Основные причины исключения заключались в несоответствии основной теме обзора, лекарственной форме препарата, возраста популяции, а также в тех случаях, когда статьи являлись клиническими рекомендациями или клиническими случаями. Далее проводился отбор полнотекстовых версий публикаций и их результатов. Так было исключено 9 исследований. Дальнейшее исследование на критерии приемлемости проводилось на 55 публикациях.

В итоге 19 исследований, индексируемые в eLibrary.Ru, РИНЦ, были исключены из обзора, так как представляли собой несистематические обзоры литературы (n = 2), клинические случаи (n = 1), не соответствовали теме настоящего обзора (n = 7), возраст исследуемой популяции был менее 1 года (n = 3), в терапии применялась пероральная форма препарата (n = 6). Всего 36 исследований полностью соответствовали заявленным критериям отбора и были оценены как приемлемые для анализа и обобщения при последующем написании обзора.

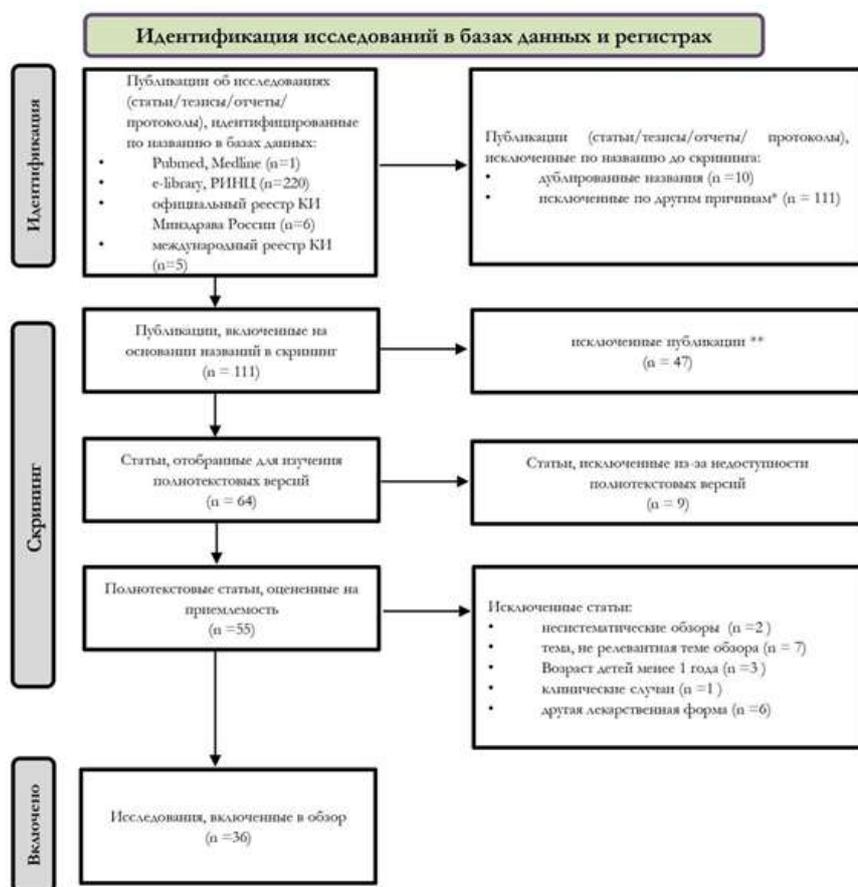


Рисунок. Диаграмма систематического обзора. Использован макет PRISMA 2020

\*Критерии исключения:

1. Не соответствуют основной цели обзора.
2. Исследования на животных.
3. Является обзором, как заявлено в названии.

\*\*Критерии исключения:

1. Тезисы (абстракты) не соответствуют основной цели данного обзора.
2. Являются клиническими рекомендациями.
3. Являются клиническими случаями.
4. Возраст исследуемой популяции не соответствует цели данного обзора.
5. Лекарственная форма не соответствует цели данного обзора.

В ходе систематического обзора отмечено ежегодное увеличение числа публикаций, что связано с актуальностью области нейропротекции и, в частности, исследованиями терапии цитофлавином различных неврологических заболеваний.

По результатам систематического обзора 36 публикаций было выявлено, что достоверное снижение показателя летальности наблюдалось в 16,6 % (n = 6) исследованиях, снижение клинических исходов продемонстрировано в 91,6 % (n = 33). В 8,3 % (n = 3) клинических исследований отмечалось отсутствие достоверного эффекта цитофлавина.

Таким образом, в результате применения методологии создания систематического обзора по оценке эффективности и безопасности сукцинатсодержащего препарата цитофлавина в качестве нейропротектора было отобрано 36 полнотекстовых статей, приемлемых для обзора согласно критериям PRISMA 2020. По результатам большинства клинических исследований показано, что применение цитофлавина является безопасным, а его назначение при неврологических заболеваниях различного генеза является целесообразным в связи со снижением частоты неблагоприятных неврологических исходов у пациентов. Для объективного результата исследований требуется проведение метааналитической оценки включенных в обзор публикаций.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Neurology Collaborators // *Lancet Neurology*. 2019. Vol. 18 (5). P.459–480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X
2. Feigin V. L. The Evolution of Neuroepidemiology: marking the 40-year anniversary of publishing studies on epidemiology of neurological disorders // *Neuroepidemiology*. 2022. Vol. 56 (1). P. 2–3. DOI: 10.1159/000521586
3. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy / V. L. Feigin, Th. Vos, E. Nichols, M. O. Owolabi, W. M. Carroll // *Lancet Neurology*. 2020. Vol. 19. N 3. P. 255–265. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30411-9
4. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клинические рекомендации. Москва: Всероссийское общество неврологов. 2021. 260 с.
5. Коррекция гипоксии и ее последствий у больных с острой церебральной недостаточностью вследствие острых отравлений / В. В. Шилов, Б. В. Батоцыренов, М. В. Александров, С. А. Васильев // *Терапевтический архив*. 2011. N 10. С. 58–61.
6. Лазарев В. В., Гадомский И. В. Сукцинатсодержащие препараты в структуре терапевтических средств у больных в неотложных состояниях (обзор литературы) // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2016. Т. 6. N 3. С. 111–116.
7. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.4 (updated August 2023) // Cochrane Training. Available at: <https://training.cochrane.org/handbook> (Accessed: 01.02.2024)
8. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews / M. J. Page, D. Moher, P.M. Bossuyt, I. Boutron [et al.] // *BMJ*. 2021. Vol. 372. N 160. DOI: 10.1136/bmj.n160
9. Унгурияну Т. Н., Жамалиева А. М., Гржибовский А. М. Краткие рекомендации по подготовке систематических обзоров к публикации // *West Kazakhstan Medical Journal*. 2019. Т. 61. N 1. С. 26–36.
10. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews / M. J. Page, J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt, I. Boutron [et al.] // *BMJ*. 2021. Vol. 372. N 71. DOI: 10.1136/bmj.n71

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF CYTOFLAVIN AS A NEUROPROTECTOR BASED ON A SYSTEMATIC REVIEW

**Krasova E.K.**, 1<sup>st</sup> year postgraduate student (ORCID: 0000-0001-7785-4256)

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  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova 14, Russian Federation  
E-mail: elena.krasova@spcpcu.ru

The article presents the results of assessing the effectiveness and safety of a succinate-containing drug, cytoflavin, as a neuroprotector based on a systematic review. The study was based on the current PRISMA 2020 guidelines for writing systematic reviews. The screening process identified 36 relevant full-text articles eligible for review. According to the results of a systematic review, it was shown that the use of cytoflavin is safe, and its use in neurological diseases of various origins is advisable due to a reduction in the incidence of adverse neurological outcomes in patients. For an objective result of studies, a meta-analytic assessment of the publications included in the review is required.

**Key words:** *neuroprotection, systematic review, cytoflavin, neurological disorders.*

## REFERENCES

1. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Neurology Collaborators // *Lancet Neurology*. 2019. Vol. 18 (5). P.459–480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X
2. Feigin V. L. The Evolution of Neuroepidemiology: marking the 40-year anniversary of publishing studies on epidemiology of neurological disorders // *Neuroepidemiology*. 2022. Vol. 56 (1). P. 2–3. DOI: 10.1159/000521586
3. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy / V. L. Feigin, Th. Vos, E. Nichols, M. O. Owolabi, W. M. Carroll // *Lancet Neurology*. 2020. Vol. 19. N 3. P. 255–265. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30411-9
4. Ishemicheskij insul't i tranzitornaja ishemiceskaja ataka u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii. Moscow: Vserossijskoe obshhestvo nevrologov. 2021. 260 p. (In Russ).
5. Korrekciya gipoksii i ee posledstvij u bol'nyh s ostroj cerebral'noj nedostatochnost'ju vsledstvie ostryh otravlenij / V. V. Shilov, B. V. Batoocyrenov, M. V. Aleksandrov, S. A. Vasil'ev // *Terapevticheskij arhiv*. 2011. N 10. P. 58–61. (In Russ).

6. Lazarev V. V., Gadomskij I. V. Sukcinatsoderzhashhie preparaty v strukture terapevticheskikh sredstv u bol'nyh v neotlozhnyh sostojaniyah (obzor literatury) // Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2016. Vol. 6. N 3. P. 111–116. (In Russ).
7. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.4 (updated August 2023) // Cochrane Training. Available at: <https://training.cochrane.org/handbook> (Accessed: 01.02.2024)
8. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews / M. J. Page, D. Moher, P.M. Bossuyt, I. Boutron [et al.] // BMJ. 2021. Vol. 372. N 160. DOI: 10.1136/bmj.n160
9. Ungurjanu T. N., Zhamalieva L. M., Grzhibovskij A. M. Kratkie rekomendacii po podgotovke sistematicheskikh obzorov k publikacii // West Kazakhstan Medical Journal. 2019. Vol. 61. N 1. P. 26–36. (In Russ).
10. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews / M.J. Page, J.E. McKenzie, P.M. Bossuyt, I. Boutron [et al.] // BMJ. 2021. Vol. 372. N 71. DOI: 10.1136/bmj.n71

УДК 615.46

## ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ РАНЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Кузнецов А.О., маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0009-2125-1101)

Руководители: Бркич Г.Э., д-р фармацевт. наук, доцент, профессор кафедры промышленной фармации  
(ORCID: 0000-0002-3469-9062),

Зырянов О.А., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры промышленной фармации (ORCID: 0000-0001-9038-8720)  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация  
E-mail: chem.kuznetzov@gmail.com

Повреждения кожных покровов представляют собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему: раны способны существенным образом снизить трудоспособность, привести к развитию осложнений и переходу острой фазы в хроническую – заметно ухудшить качество жизни пациента. Они обладают разнообразными физиологическими и физико-химическими особенностями, которые являются мишенями для возможного ускорения восстановления и предотвращения осложнений. Обзор посвящен рассмотрению применения различных материалов и изучению их особенностей при терапии повреждений кожи.

**Ключевые слова:** повреждения кожи, полимерные материалы, раневые покрытия.

При регенерации тканей запускаются сложные биохимические механизмы, активирующие химические вещества и клетки в организме. Сам процесс заживления можно разделить на четыре основные фазы: гемостаз, воспаление, пролиферацию и ремоделирование тканей. Основные этапы регенерации кожного покрова с течением времени представлены на рисунке:

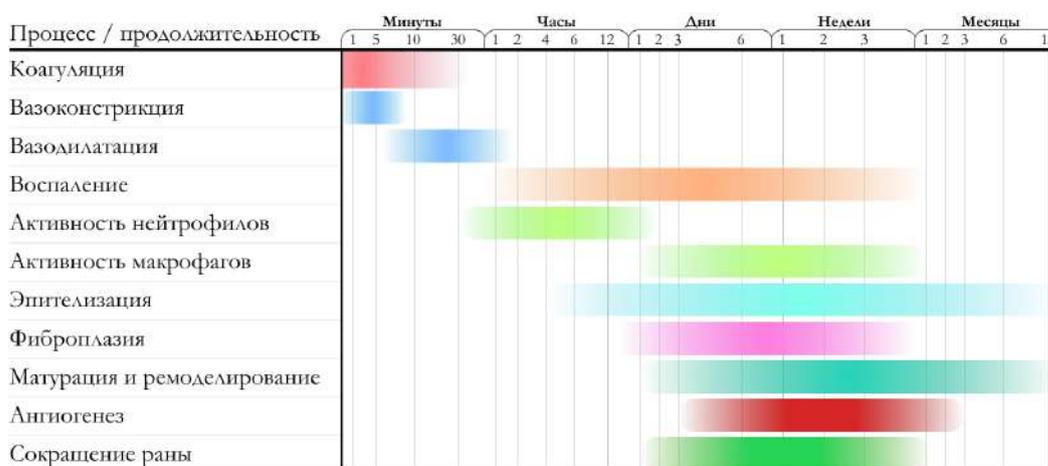


Рисунок. Основные этапы регенерации ран [1, 2]

Для повышения эффективности терапии ран в начале XXI века была сформулирована концепция «ТМЕ», концентрирующаяся на углубленном понимании биохимических и физиологических процессах регенерации повреждений для формирования стандарта лечения. Само название представляет из себя аббревиатуру из ключевых характеристик: Т – «tissue management» – контроль состояния тканей, I – «infection control or inflammation» – контроль за течением воспаления, М – «moisture balance» – баланс влажности, E – «edge of wound» – наблюдение за краями эпителия. Такой детальный подход позволяет оперативно подобрать наилучшую тактику лечения раны, основываясь на клинической картине повреждений.

Несмотря на простоту использования и низкую стоимость традиционных стерильных адсорбирующих марлевых повязок, их применение имеет ряд существенных недостатков: необходимость частой замены при выраженном воспалении, а также возможность присыхания марли к поверхности раны, что осложняет её извлечение и травмирует рубцовую ткань. Основываясь на понимании механизмов регенерации раневых повреждений, возможно разработать покрытие, стимулирующее заживление, защищающее от вторичной инфекции, регулирующее дренаж и не требующее частой замены.

Идеальным кандидатом в качестве материала раневых покрытий могут послужить полимеры. Биополимеры обладают высокой биосовместимостью с кожей, а также низким иммунным ответом, что снижает риск развития нежелательных аллергических реакций при применении. А их низкая стоимость и легкодоступность существенно снижает расходы при производстве. Применение же синтетических полимеров позволяет добиться свойств, необходимых для ранозаживления: высокая адгезия к эпителию, стабильность и устойчивость к механическим нагрузкам. Использование наиболее приемлемого для конкретных условий полимеров может в значительной степени ускорить регенерацию и снизить вероятность развития осложнений в ходе лечения.

Другим способом повысить эффективность лечения ран может стать выбор лекарственной формы. Современные раневые покрытия должны быть гипоаллергенными, стерильными, создавать оптимальный микроклимат в зоне раны, защищать от вторичной инфекции, хорошо впитывать кровь и лишний экссудат, иметь длительный срок годности и повышенную устойчивость к механическим воздействиям. В таблице представлены характеристики материалов современных лекарственных форм, применяемых для лечения раневых повреждений.

**Таблица – Характеристика материалов современных лекарственных форм для лечения ран**

Характеристика терапии	Материал основы лекарственной формы	Показания к применению	Ограничения
Пассивное лечение <i>Начало использования: Конец XVIII века</i>	Сухие сетчатые и марлевые повязки	Традиционная терапия повреждений за счёт защиты поверхности и неплохой впитывающей способности	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходима частая смена материала, приводящая к травматизации эпителия</li> <li>• Возможность занесения вторичной инфекции</li> <li>• Материал не биоразлагаем</li> </ul>
Продвинутая терапия <i>Начало использования: Конец XX века</i>	Гидроколлоиды и гидроцеллюлярные повязки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Представляют собой полиуретановые губки/пленки, покрытые гидрофильным коллоидом</li> <li>• Хорошо фиксируются на коже</li> <li>• Применимы для ран с умеренно выраженной степенью экссудата</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Существует риск мацерации кожи на фоне применения гидроколлоидов</li> <li>• Отсутствует прозрачность, что ограничивает возможность наблюдения за течением ранозаживления</li> </ul>
	Гидрогели	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Представляют собой полимеры с гидрофильными центрами для лучшей адсорбции экссудата</li> <li>• Обеспечивают оптимальную влажность среды раны</li> <li>• Применимы для некротических ран</li> <li>• Используются для лечения хронических ран</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкая сорбционная способность</li> <li>• Возможна травматизация раневого ложа при смене повязки</li> <li>• Существует риск развития воспалительных процессов в ране с высокой степенью экссудативности</li> </ul>
	Полимерные композиции	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Глубокие и поверхностные раны с умеренным и большим количеством экссудата</li> <li>• Кровоточащие раны</li> <li>• Глубокие раны без признаков инфекции</li> <li>• Ожоги II степени</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Применение не целесообразно в сухих ранах</li> <li>• Высокие показания текучесть геля, снижают продолжительность контакта на поверхности раны</li> </ul>
	Сорбирующие раневые покрытия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Многослойны: состоят из тонкого слоя неадгезивного материала, сорбирующей поверхности и водонепроницаемого покрытия, обеспечивающего барьер с внешней средой</li> <li>• Используются для ран с высокой степенью экссудата</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствует прозрачность, что ограничивает возможность наблюдения за течением ранозаживления</li> </ul>
	Пленочные раневые покрытия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прозрачный тонкая пленка гидрофобного покрытия</li> <li>• Применяются для сухих и поверхностных ран</li> <li>• Используются в качестве вторичной и третичной повязки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Многослойность</li> <li>• Необходимость в частых перевязках</li> </ul>
Активная комбинированная местная терапия <i>Применяется с 2010 г. и по настоящее время</i>	Синтетические аналоги кожи	Комбинированная терапия с использованием дополнительных компонентов позволяет повысить эффективность существующих раневых покрытий и сократить их время использования за счет улучшенной регенерации.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокая стоимость</li> <li>• Необходим врачебный контроль</li> </ul>
Материал, содержащий факторы роста			
Антимикробные средства			

Выбор оптимального раневого покрытия – первый шаг, способный значительно ускорить восстановление поврежденной ткани. Основываясь на понимании процессов регенерации, лучшим вариантом станет использование подходящего материала покрытия на каждом из этапов регенерации.

- Фаза воспаления. Для контроля воспаления в раневом ложе необходимо обеспечить удаление бактерий и других патогенов, очищение ткани от некротических клеток, а также поддерживать оптимальную влажность среды. С такими требованиями эффективно справляются гидроцеллюлярные повязки, полимерные композиции и сорбирующие раневые покрытия;

- Фаза пролиферации. Пролиферативная фаза характеризуется постепенным ангиогенезом и реэпителизацией, поэтому для фармацевтического продукта важно сохранять оптимальную влажность среды, обеспечивать защиту от механического воздействия и вторичного инфицирования. Для этого подойдут гидроколлоидные и полиуретановые губчатые повязки, гидрогели и средства с активной терапией ран (содержащие факторы роста и стимулирующие регенерацию);

- Фаза ремоделирования. Для финальной стадии эпителизации важно уберечь новую ткань от травмирования, сохранив при этом оптимальную влажность – оптимальным будет применение лекарственных форм, содержащих гидроколлоиды и гидрогели;

Использование новейших технологий и совершенствование методик лечения повреждений кожных покровов человека позволяет применять различные материалы в разработке лекарственных форм для эффективной регенерации без риска развития осложнений. Концепция «ТИМЕ» привносит новые материалы и подходы, позволяющие эффективно внедряться и ускорять биохимические механизмы регенерации, поэтому в настоящее время возможен заметный рост исследований в разработке лекарственных форм для лечения раневых процессов.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

76.31.33 Биофармация

УДК 616.12-008.46

### ОПЫТ МОДЕЛИРОВАНИЯ АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА У КРЫС

Кульчановская Д.С.<sup>1</sup>, маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0005-5850-4476),

Черномордова А.В.<sup>2</sup>, ассистент кафедры функциональной диагностики (ORCID: 0000-0002-2721-1014)

Руководители: Ивкин Д.Ю.<sup>1</sup>, канд. биол. наук, доц., начальник центра экспериментальной фармакологии (ORCID: 0000-0001-9273-6864),

Куликов А.Н.<sup>2</sup>, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой функциональной диагностики (ORCID: 0000-0003-0305-4787)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Российская Федерация

E-mail: darya.kulchanovskaya@spcru.ru

Исследование различных методов лечения хронической сердечной недостаточности требует адекватной доказательной базы, включающей доклинические исследования на экспериментальных моделях у животных. Проведена апробация амилоидозной модели формирования сердечной недостаточности у лабораторных животных путем введения амилоидогена. С помощью метода эхокардиографии исследовались результаты моделирования хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** амилоидоз, хроническая сердечная недостаточность, амилоидоген, экспериментальная модель, миокард.

По данным Всемирной организации здравоохранения, болезни сердца остаются лидирующей причиной смертности во всем мире на протяжении 20 лет, поэтому поиск и изучение новых методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний является актуальной задачей современной медицины. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – наиболее распространенный клинический синдром, который возникает в результате различных сердечно-сосудистых патологий [1]. Для разработки новых методов профилактики и терапии ХСН необходимо использовать релевантную экспериментальную модель с соответствующими патологическими изменениями сердца.

Целью настоящего исследования является апробация амилоидозной модели формирования ХСН у старых крыс путем однократного введения амилоидогена с последующей оценкой формирования патологии сердца.

Амилоидоз сердца (амилоидная кардиомиопатия) – поражение сердца, обусловленное внеклеточным отложением амилоида. В ряде случаев может быть локальное поражение структур сердца, например, предсердий, чаще поражение сердца является частью генерализованной патологии [2]. Амилоидоз сердца является одной из многих причин возникновения ХСН. Оценка поражения, как правило, производится на основании результатов проведения эхокардиографии (ЭхоКГ), а также вспомогательных методов диагностики.

Для моделирования системного кардиомиопатического типа амилоидоза был выбран метод, предполагающий введение амилоидогена крысам в виде смеси, состоящей из нативного альбумина, полного адьюванта Фрейнда и гомогената миокарда крыс. В литературных источниках упоминается альтернативная методика моделирования, например, с использованием равнодолевой смеси, состоящей из нативного альбумина и полного адьюванта Фрейнда, без добавления гомогената миокарда сердца. В обоих вариантах развивается системный амилоидоз с преимущественным поражением сердца, почек, печени и селезенки, однако первый метод характеризуется наиболее выраженной альтерацией тканей сердца за счет добавления гомогената миокарда, что связано с формированием аутоиммунного звена в патогенезе кардиомиопатии [3]. Таким образом, выбранная методика более релевантна для экспериментального моделирования системного кардиомиопатического амилоидоза.

В исследовании использовались самцы лабораторных крыс линии Brown Norway массой 212-322 г на начало эксперимента. Во время проведения эксперимента животных содержали в соответствии с рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. №33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». Все исследования с использованием экспериментальных животных выполнялись с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Хельсинкской декларации.

Животные были разделены на 2 группы: 1) интактная, состоявшая из 6 крыс-самцов; 2) экспериментальная, состоящая из 7 крыс-самцов.

Экспериментальным животным вводили амилоидоген в виде смеси, состоящей из нативного альбумина (40 %), полного адьюванта Фрейнда (40 %) и гомогената миокарда крыс (20 %) однократно в 5 точек инъекций по 0,2 мл: в паховые и подмышечные области слева и справа, а также внутрибрюшинно. На животных с моделированием амилоидоза ЭхоКГ выполнялась трижды: исходно (1-я точка), через 4 недели (2-я точка) и через 6 недель (3-я точка) после введения амилоидогена. У интактных животных ЭхоКГ выполнялась дважды: исходно (1-я точка) и через 4 недели (2-я точка).

ЭхоКГ выполнялась с использованием ультразвуковой системы Esaote MyLab (Esaote, Италия). Исследование животных проводили при наркотизации хлоргидратом в дозировке 350 мг/кг, регистрировали в М-режиме: конечные диастолический и систолический размеры левого желудочка ( $KD_{ЛЖ}$ ,  $KCP_{ЛЖ}$ , мм); толщину межжелудочковой перегородки ( $T_{МЖП}$ , мм) и толщину задней стенки левого желудочка ( $T_{ЗС}$ , мм); частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), плоскостную систолическую экскурсию митрального кольца (MAPSE, мм), плоскостную систолическую экскурсию кольца трикуспидального клапана (TAPSE, мм). В В-режиме регистрировали: поперечный и вертикальные размеры левого и правого предсердий ( $AP_{П}$ ,  $AP_{В}$ ,  $ПП_{П}$ ,  $ПП_{В}$ , мм), поперечный размер левого и правого желудочка ( $ПЖ_{П}$ ,  $ЛЖ_{П}$ , мм). Рассчитывали показатели сократимости левого желудочка: фракцию укорочения (ФУ, %) и фракцию выброса (ФВ, %).

Через 6 недель после введения амилоидогена животные контрольной и экспериментальной групп были протестированы на силу хвата для оценки мышечной силы крыс. Тест на силу хвата проводили тремя способами: две передние лапы одновременно, левая передняя лапа и правая передняя лапа.

Статистический анализ данных проводили с использованием программного пакета Prism 8 (GraphPad Software, США). При оценке значимости различий между исследуемыми группами проверялась гипотеза о нормальности распределения признаков с помощью теста Шапиро-Уилка. 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.

За период наблюдения у интактных животных отмечалось небольшое увеличение средней массы тела, на ЭхоКГ размеры камер сердца и основные показатели сократимости желудочка (ФУ и ФВ) остались практически неизменными.

У животных экспериментальной группы наблюдалось достоверное увеличение средней массы тела. Через 4 недели (2-я точка) после введения амилоидогена наблюдались наиболее выраженные изменения сердца. Отмечено достоверное снижение показателей сократимости левого желудочка ( $KCP_{ЛЖ}$ , ФУ и ФВ). Также следует отметить незначительное утолщение межжелудочковой перегородки. Наблюдается выраженное уменьшение поперечного размера левого желудочка и в сравнении с исходным состоянием, и в сравнении с контрольной группой. Смертность в данной группе составила 30 % к концу наблюдения (2 из 7 животных), что, вероятнее всего, связано не только с процессом формирования амилоидоза, но и с токсическими побочными эффектами полного адьюванта Фрейнда, который входил в состав смеси [4].

Между тем следует отметить, что у одного животного из опытной группы к 6 неделе (3-я точка) наблюдалось сильное увеличение массы тела вследствие выраженного развития асцита брюшной полости. Данное патологическое состояние является нечастым, но сопутствующим при ХСН [5]. При некропии животного наблюдались многочисленные спайки в брюшной полости, которые, по всей видимости, образовались в результате внутрибрюшинной инъекции амилоидогена [6].

К 3-й точке у животных экспериментальной группы отмечалась стабилизация размеров и сократимости ЛЖ с явной тенденцией к улучшению данных параметров. Такая динамика показателей сократимости ЛЖ позволяет предположить, что введение амилоидогена вызывает недолгосрочный эффект формирования сердечной недостаточности. Результаты теста на силу хвата, который был проведен на 6-ой неделе исследования, показали, что статистической разницы между контрольной и экспериментальной группой не обнаружено. Это можно объяснить смертью более слабых животных.

## Таблица – Динамика эхокардиографических показателей в опытной и контрольной группах

Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое показателя в группе,  $m$  – среднеквадратическое отклонение.  $KDP_{\text{ЛЖ}}$  – конечный диастолический размер левого желудочка,  $KCP_{\text{ЛЖ}}$  – конечный систолический размер левого желудочка,  $T_{\text{МЖП}}$  – толщина межжелудочковой перегородки,  $T_{\text{ЗС}}$  – толщина задней стенки левого желудочка,  $FУ$  – фракция укорочения,  $FВ$  – фракция выброса,  $ЧСС$  – частота сердечных сокращений,  $ПЖ_{\text{П}}$  – поперечный размер правого желудочка,  $ЛЖ_{\text{П}}$  – поперечный размер левого желудочка,  $MAPSE$  – плоскостная систолическая экскурсия митрального кольца,  $TAPSE$  – плоскостная систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана,  $ЛП_{\text{П}}$  – поперечный размер левого предсердия,  $ЛП_{\text{В}}$  – вертикальный размер левого предсердия,  $ПП_{\text{П}}$  – поперечный размер правого предсердия,  $ПП_{\text{В}}$  – вертикальный размер правого предсердия. \*  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля (2-я точка); \*\*  $p < 0,05$  в сравнении с экспериментальной группой (2-я точка); \*\*\*  $p < 0,05$  в сравнении с экспериментальной группой (3-я точка).

Показатель	Амилоидоз			Контроль	
	1-я точка	2-я точка	3-я точка	1-я точка	2-я точка
Масса, мг	259,67±19,66***	281,67±10,41	324,33±54,60	287,40±30,70	295,20±26,30
$KDP_{\text{ЛЖ}}$ , мм	6,08±0,42	6,70±0,32	6,60±1,10	6,08±0,36	6,19±0,53
$KCP_{\text{ЛЖ}}$ , мм	2,80±0,19**	3,68±0,32	3,50±0,91	2,74±0,45	2,96±0,68
$T_{\text{МЖП}}$ , мм	1,59±0,40	1,88±0,40	1,87±0,23*	1,48±0,17	1,36±0,19
$T_{\text{ЗС}}$ , мм	1,56±0,35	1,96±0,16*	1,65±0,31	1,49±0,28	1,32±0,11
$FУ$ , %	51,84±5,53	43,41±4,09*	51,38±6,07	58,92±9,14	57,52±5,96
$FВ$ , %	88,40±4,37	79,76±4,08*	88,75±6,34	91,22±5,31	88,93±5,61
$ЧСС$ , уд/мин	378,33±6,51	369,25±18,93	376,00±27,06	390,80±40,44	382,80±26,70
$ПЖ_{\text{П}}$ , мм	2,23±0,07	2,41±0,73	2,53±0,25	2,08±0,21*	2,72±0,21
$ЛЖ_{\text{П}}$ , мм	5,45±0,52	4,18±0,53	4,27±0,26	4,71±0,73	4,68±0,44
$MAPSE$ , мм	1,17±0,06	1,56±0,35	1,31±0,06	1,22±0,20	1,23±0,12
$TAPSE$ , мм	1,55±0,45	2,55±0,23***	2,06±0,18	1,65±0,23*	2,19±0,25
$ЛП_{\text{П}}$ , мм	5,38±0,32	5,92±0,56	5,08±0,45	5,03±0,77	5,15±0,82
$ЛП_{\text{В}}$ , мм	5,82±1,43	6,73±0,77	5,83±0,23	5,60±1,74	5,90±0,34
$ПП_{\text{П}}$ , мм	3,29±0,53	2,95±0,14*	2,90±0,22	3,78±0,74	3,67±0,37
$ПП_{\text{В}}$ , мм	4,93±1,38	5,35±0,32	4,70±0,65	4,90±1,16	4,70±0,49

Введение амилоидогена старым крысам привело к явным изменениям сердца с формированием системного кардиомиопатического амилоидоза. С помощью ЭхоКГ были выявлены признаки формирования ХСН, главным образом – уменьшение показателей сократимости левого желудочка. Поражения сердца являются обратимыми – через 6 недель после введения амилоидогена показатели либо возвращаются к исходным, либо не отличаются от нормы.

## 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

34.00.00 Биология  
34.45.00 Фармакология  
76.00.00 Медицина и здравоохранение  
76.31.00 Фармакология

## ЛИТЕРАТУРА

- McDonagh T. A., Marco M, Adamo M. [et al.] 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // European Heart Journal. 2021. Vol. 42. N 36. P. 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Степанова Е. А., Устюжанин Д. В., Никитин И. Г. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога // Архив внутренней медицины. 2020. Т. 10. N 6. P. 430–457. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457
- Соколовский Н. В., Брин В. Б., Козырев К. М., Кабисов О. Т. Сравнительная оценка двух моделей экспериментально-кардиомиопатического амилоидоза // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. N 3. С. 101–105.
- Stils H. F. Adjuvants and antibody production: dispelling the myths associated with Freund's complete and other adjuvants // ILAR Journal. 2005. Vol. 46(3). P. 280–293. doi: 10.1093/ilar.46.3.280
- Goh Z. N. L., Teo R. Y. L., Chung B. K., Wong A. C., Seak C. J. At the heart of the problem: congestive cardiac failure as a cause of ascites: A narrative review // Medicine. 2022. Vol. 101. N 31. P. e29951. doi: 10.1097/MD.00000000000029951
- Oscherwitz J., Hankenson F. C., Yu F., Cease K. B. Low-dose intraperitoneal Freund's adjuvant: toxicity and immunogenicity in mice using an immunogen targeting amyloid-beta peptide // Vaccine. 2006. Vol. 24. N 15. P. 3018–25. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.10.046

## SUMMARY

### EXPERIENCE IN MODELING CARDIAC AMYLOIDOSIS IN RATS

**Kulchanovskaya D.S.**<sup>1</sup>, 1<sup>st</sup> year student (ORCID: 0009-0005-5850-4476),

**Chernomordova A.V.**<sup>2</sup>, assistant at the Department of Functional Diagnostics (ORCID: 0000-0002-2721-1014)

Academic advisors: **Ivkin D.Yu.**<sup>1</sup>, PhD, head of the Center for Experimental Pharmacology (ORCID: 0000-0001-9273-6864),

**Kulikov A.N.**<sup>2</sup>, PhD, MD, Prof., head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases,  
head of the Department of Functional Diagnostics (ORCID: 0000-0003-0305-4787)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo st. 6-8, Russian Federation

**E-mail:** darya.kulchanovkova@spcpcu.ru

The study of different methods of treatment of chronic heart failure requires an appropriate evidence base, including preclinical studies on experimental models in animals. Amyloidosis model of heart failure formation in laboratory animals was tested by amyloidogen injection. Using the method of echocardiography the results of modeling of chronic heart failure were studied.

**Key words:** *amyloidosis, chronic heart failure, amyloidogen, experimental model, myocardium.*

## REFERENCES

1. McDonagh T. A., Marco M, Adamo M. [et al.] 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // European Heart Journal. 2021. Vol. 42. N 36. P. 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
4. Reznik E. V., Nguyen T. L., Stepanova E. A., Ustyuzhanin D. V., Nikitin I. G. Amyloidosis of the heart: a view of the therapist and cardiologist // Archives of Internal Medicine. 2020. Vol. 10. N 6. P. 430–457. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457 (In Russ).
3. Sokolovsky N. V., Brin V. B., Kozyrev K. M., Kabisov O. T. Comparative evaluation of two models of experimental cardiopathic amyloidosis // Kuban Scientific Medical Bulletin. 2015. N 3. P. 101–105. (In Russ)
4. Stils H. F. Adjuvants and antibody production: dispelling the myths associated with Freund's complete and other adjuvants // IJAR Journal. 2005. Vol. 46(3). P. 280–293. doi: 10.1093/ilar.46.3.280
5. Goh Z. N. L., Teo R. Y. L., Chung B. K., Wong A. C., Seak C. J. At the heart of the problem: congestive cardiac failure as a cause of ascites: A narrative review // Medicine. 2022. Vol. 101. N 31. P. e29951. doi: 10.1097/MD.00000000000029951
6. Oscherwitz J., Hankenson F. C., Yu F., Cease K. B. Low-dose intraperitoneal Freund's adjuvant: toxicity and immunogenicity in mice using an immunogen targeting amyloid-beta peptide // Vaccine. 2006. Vol. 24. N 15. P. 3018–25. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.10.046

УДК 615.214.2

### ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АЛЛИЛМОРФОЛИНА

**Курмазов Н.С.**<sup>1,2</sup>, асп. 1 года обучения, **Фёдорова Е.В.**<sup>1</sup>, студ. 5 года обучения, **Матузок Т.М.**<sup>1</sup>, асп. 3 года обучения,

**Пучик М.М.**<sup>2</sup>, маг. 1 года обучения, **Шниц Д.Д.**<sup>2</sup>, маг. 1 года обучения

Руководители: **Сысоев Ю.И.**<sup>1,2,3</sup>, канд. биол. наук, доц.,

доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии (ORCID: 0000-0003-4199-5318),

**Оковитый С.В.**<sup>1</sup>, д-р. мед. наук, проф., заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии  
(ORCID: 0000-0003-4294-5531)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН  
197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9, Российская Федерация

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет  
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, Российская Федерация

**E-mail:** kurmazov.nikita@pharminnotech.com

В настоящем исследовании проведена фармакоэнцефалографическая оценка хромонсодержащего производного аллилморфолина (33a) в трех диапазонах доз (50 мг/кг, 100 мг/кг и 300 мг/кг). Показано, что изменения параметров электрокортикографического сигнала у крыс, возникающие в ответ на введение соединения 33a, схожи с изменениями, вызываемыми супрастином и галоперидолом. Предполагается наличие у изучаемого соединения блокирующей активности в отношении H<sub>1</sub>-рецепторов гистамина и D<sub>2</sub>-рецепторов дофамина. Для подтверждения этих эффектов требуется дальнейшая проверка в поведенческих тестах.

**Ключевые слова:** *фармакоэнцефалография, электрокортикография, наивный байесовский классификатор, аллилморфолины, крысы.*

Фармакоэлектрэнцефалография (фармако-ЭЭГ) – это направление, которое изучает воздействие лекарственных средств на центральную нервную систему путем анализа изменений параметров электроэнцефалограмм в ответ на введение вещества и находится на стыке фармакологии и электрофизиологии. На данный момент фармако-ЭЭГ является одним из наиболее эффективных и наглядных методов скрининга психотропных веществ.

С помощью современных методов математической обработки и доступных баз данных метод фармако-ЭЭГ позволяет как идентифицировать класс лекарственного вещества, так и определить спектр его воздействия на определенные нейромедиаторные системы и установить молекулярные мишени вплоть до подтипа рецептора.

В данной работе мы исследовали синтезированное в университете соединение (*E*)-4-[3-(6-хлор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил] морфолин-4-ия хлорид (**33a**), входящее в группу хромонсодержащих производных аллилморфолина. Ранее для этой группы соединений *in vitro* показана способность к ингибированию ацетил- и бутирилхолинэстеразы, а также проявление антагонизма в отношении рецепторов N-метил-D-аспартата. Соединение **33a** в малых дозах оказывало анксиолитическое действие в тестах «Новый аквариум» и «Черно-белая камера» у рыб *Danio rerio*. У мышей линии BALB/C в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» соединение **33a** оказывало седативное действие в дозе 50 мг/кг. Было высказано предположение о наличии у соединения анксиолитической активности. Прежде электроэнцефалографические исследования соединения **33a** не проводились. Соответственно, целью данного исследования являлось фармакоэнцефалографическое описание острого эффекта соединения **33a** у крыс после однократного введения в трех дозах: 50 мг/кг, 100 мг/кг и 300 мг/кг.

Эксперименты были выполнены на взрослых крысах-самцах линии Wistar. Животных содержали в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде. Для проведения хирургических манипуляций животных предварительно наркотизировали раствором тилетамина/золазепам (Золетил 50<sup>®</sup>, Virbac, Франция; 30 мг/кг, внутримышечно), и по достижении стадии глубокого наркоза у крыс обривали и обрабатывали раствором йода поверхность головы, подготавливали поверхность черепа (удаление мышечно-фасциального слоя, надкостницы, коагуляция кровоточащих участков). Далее фиксировали голову крысы в стереотаксическом аппарате и осуществляли имплантацию фиксирующих винтов и кортикографических электродов с помощью стереотаксического атласа мозга крысы Paxinos и Watson. Регистрирующие электроды были равномерно и симметрично распределены по поверхности полушарий головного мозга. Полученную конструкцию закрепляли с помощью раствора стоматологической пластмассы Villacryl S (Zhermack SpA, Италия). После затвердевания первого слоя пластмассы заземляющий электрод имплантировали под кожу в области шеи. Ушивали разрез кожи, проводили антисептическую обработку швов и прилегающей области.

Сухую навеску вещества растворяли в воде для инъекций и вводили внутривенно в дозах 50 мг/кг, 100 мг/кг и 300 мг/кг. Для каждой дозы было сделано 10 записей у разных животных. Введение новой дозы производили не ранее чем через 3 дня после предыдущей записи для исключения остаточных эффектов.

Запись спонтанной биоэлектрической активности коры головного мозга у животных осуществляли не ранее чем через 7 дней после операции с помощью 8-канального энцефалографа Нейрон-Спектр-1 (ООО «Нейрософт», Россия) с полосой пропускания 0,5-35 Гц и частотой дискретизации 500 Гц. Регистрацию сигнала проводили одновременно с видеорегистрацией поведения в условиях домашней клетки при искусственном освещении.

Длительность записи составляла 1 ч и включала в себя 30 минут фоновой активности до инъекции и 30 минут после инъекции. Для дальнейшего анализа отбирали два 60-секундных участка записи: непосредственно перед введением и спустя 20 минут после. Во время выбранных фрагментов электрокортикограмм животные находились в спокойном бодрствующем состоянии, при отсутствии локомоторной или исследовательской активности, а также гримаса или скрэтчинга. Библиотека препаратов сравнения были собрана аналогичным образом в рамках единообразного потокового эксперимента.

Первичный анализ записей осуществляли с помощью программы «Нейрон-Спектр.NET» («Нейрософт», Россия). Обработку и последующий анализ полученных данных осуществляли с помощью надстройки для MS Excel XLSTAT 2016.02.28451. Сходство соединения **33a** с препаратами из библиотеки данных оценивали с помощью алгоритма машинного обучения наивного байесовского классификатора, широко применяемого в медицинской практике.

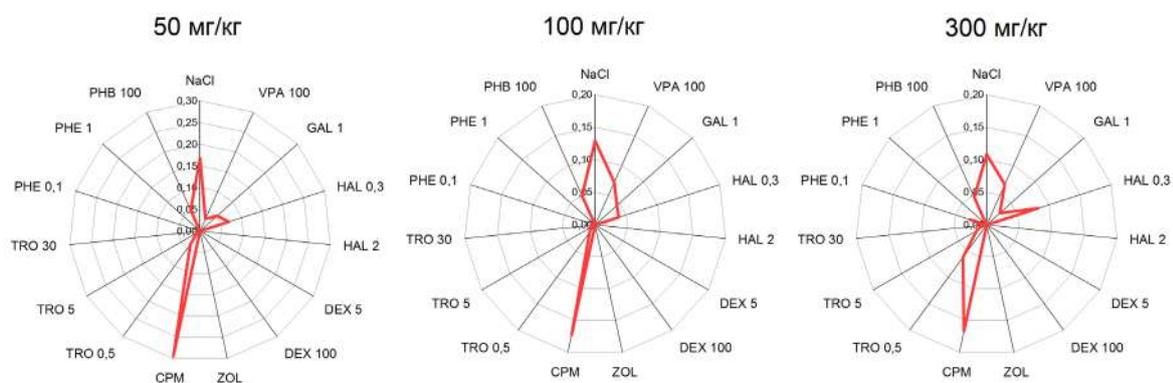


Рисунок. Лепестковые диаграммы сходства исследуемого соединения **33a** в трех диапазонах доз с препаратами из библиотеки на основании данных электрокортикографии. NaCl – физиологический раствор; VPA – вальпроат натрия; GAL – галантамин; HAL – галоперидол; DEX – дексмететомидин; ZOL – Золетил; CPM – супрастин/хлоропирамин; TRO – тропикамид; PHE – феназепам; PHB – аминокислота фенилмасляная. Значения доз препаратов указаны в мг/кг

Результаты исследования показали, что характер измененных электрокортикограмм после введения соединения 33а во всех трех используемых дозах был наиболее схож с таковым при введении супрастина (хлоропирамин) в дозе 20 мг/кг (см. рис.). Это может указывать на возможность 33а конкурентно блокировать  $H_1$ -гистаминовые рецепторы подобно хлоропирамину. В дозе 300 мг/кг соединение 33а проявляло умеренное сходство с галоперидолом в дозе 0,3 мг/кг, что может указывать на наличие антагонизма в отношении  $D_2$ -рецепторов дофамина, а также наличие антипсихотических свойств.

Таким образом, в настоящем исследовании на основании электрокортикографических данных, обработанных алгоритмом машинного обучения, было показано сходство эффектов нового хромонсодержащего производного аллилморфолина 33а с эффектами хлоропирамина и галоперидола в остром эксперименте у крыс. Предполагается наличие у соединения блокирующей активности в отношении  $H_1$ -рецепторов гистамина и  $D_2$ -рецепторов дофамина. Однако для подтверждения этих эффектов требуется дальнейшее проведение поведенческих тестов.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ (грант № 23-75-01051).

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

83.00.00 Статистика

83.77.23 Системы обработки статистической информации

УДК 615.21

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ 6-ГИДРОКСИДОФАМИНА ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПАРКИНСОНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МЫШЕЙ В КАЧЕСТВЕ ИНСТРУМЕНТА ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Мариевский В.Е.**<sup>1</sup>, асп. 3 курса (ORCID: 0000-0001-8946-2989),

**Вишнякова Е.В.**<sup>2</sup>, студ. 5 курса (ORCID: 0009-0006-3155-1026)

Руководители: **Зайнуллина А.Ф.**<sup>1</sup>, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной фармакологии (ORCID: 0000-0003-1019-9677),

**Середин С.Б.**<sup>1</sup>, д-р мед. наук, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории фармакологической генетики (ORCID: 0000-0003-4482-9331)

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий  
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8, Российская Федерация

<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

E-mail: marievskii\_ve@academpharm.ru

В данной работе рассматривается валидация методики моделирования паркинсонического синдрома, вызванного интратриатным введением 6-гидроксидофамина. Введение нейротоксина осуществлялось в правый стриатум согласно координатам стереотаксического атласа, после чего через 14 дней проводилась оценка развития паркинсонического синдрома в поведенческих тестах «Вращающийся стержень» и «Цилиндр». В качестве лекарственного средства для подтверждения валидности данной модели перорально вводили леводопу в комбинации с карбидопой. Методика продемонстрировала свою валидность при оценке выраженности моторного дефицита, нарушений координации движения и акинезии передних конечностей, поскольку данные нарушения наблюдались у группы активного контроля с инъекцией 6-гидроксидофамина, а также устранялись при введении леводопы в комбинации с карбидопой.

**Ключевые слова:** 6-гидроксидофамин, паркинсонический синдром, болезнь Паркинсона, леводопа, мышцы C57Bl/6, тест «Вращающийся стержень», тест «Цилиндр».

Болезнь Паркинсона (БП) является нейродегенеративным заболеванием, проявляющимся различным спектром двигательных нарушений, среди которых классическими считаются брадикинезия, мышечная ригидность, тремор покоя, постратуральная неустойчивость и изменение походки. В основе данного заболевания лежит процесс дегенерации дофаминергических нейронов черной субстанции, в который вовлечены различные патогенетические звенья. Среди наиболее изученных звеньев можно выделить: нарушение конформации с последующей агрегацией альфа-синуклеина, нарушение работы убиквитин-протеасомной и аутофаго-лизосомальной систем, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и нейровоспаление.

6-гидроксидофамин (6-ГОДА) является нейротоксином, аналогичным по структуре эндогенным катехоламинам, в связи с чем он захватывается дофаминовым или норадреналиновым транспортными белками и далее образует свободные

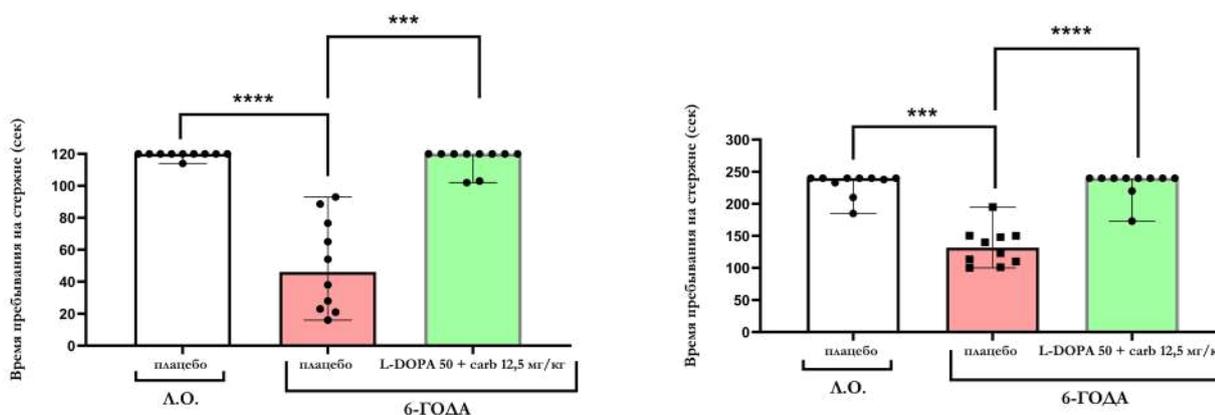
радикалы, что приводит к развитию окислительного стресса, сопровождающегося разрушением катехоламинсодержащих нейронов. Также 6-ГОДА не проходит через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем его введение осуществляют через стриатум.

Целью данной работы является проведение валидации модели паркинсонического синдрома (ПС) на мышцах линии C57Bl/6 с использованием нейротоксина 6-ГОДА для дальнейшего использования в качестве способа оценки противопаркинсонической активности лекарственных средств. Для указанной цели были поставлены следующие задачи: 1) оценить развитие паркинсонического синдрома у мышей в поведенческих тестах «Вращающийся стержень» и «Цилиндр», 2) оценить устранение выраженности паркинсонического синдрома при введении «золотого» стандарта лечения БП – леводопы в комбинации с карбидопой.

Исследование выполнено на мышцах-самцах линии C57Bl/6. Паркинсонический синдром моделировали унилатеральным введением раствора, содержащего 6-ГОДА (5 мкг в 2 мкл), 0,9 % NaCl и 0,02 % аскорбиновую кислоту в правый стриатум (A=+0,4; L=+1,8; V=-3,5 согласно стереотаксическому атласу). Ложнооперированным животным вводили раствор, содержащий 0,9 % NaCl и 0,02 % аскорбиновую кислоту. На следующий день после инъекции 6-ГОДА животным ежедневно на протяжении 14 дней перорально вводили леводопу в дозах 50 мг/кг совместно с карбидопой в дозе 12,5 мг/кг или плацебо, представляющее собой дистиллированную воду (группа активного контроля). Ложнооперированные животные получали плацебо (группа пассивного контроля).

На 14-й день после стереотаксической операции оценивали выраженность симптомов ПС в тестах «Вращающийся стержень» и «Цилиндр». Перед проведением теста «Вращающийся стержень» мышам предьявлялись обучающие сессии на 12-й и 13-й дни после проведения операции для адаптации к установке и исключения из исследования малоактивных животных. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы GraphPad Prism 8.4.3. Поскольку данные, полученные во всех проведенных тестах, отличались от нормального распределения, для дальнейшей обработки использовали методы непараметрической статистики – критерий Краскела-Уоллиса с множественным сравнением по Данну.

Развитие ПС было зафиксировано на 14-й день после проведения стереотаксической операции. Установлено достоверное увеличение времени пребывания мышей группы активного контроля на вращающемся стержне в 2,6 раз (вращение при постоянной скорости) ( $p < 0,0001$ ) и в 1,8 раза (при нарастающей скорости вращения) ( $p < 0,001$ ) меньше по сравнению с группой пассивного контроля. Подобная неспособность мышей длительно удерживаться на вращающемся стержне в разных режимах свидетельствует о наличии моторного дефицита и нарушениях в координации движений, что характерно при повреждении nigrostriарного пути, которое наблюдается при БП. Введение леводопы с карбидопой привело к достоверному устранению двигательного дефицита, что выражалось в повышении времени удержания животных на стержне в 2,6 (при постоянной скорости вращения) ( $p < 0,001$ ) и в 1,8 (при нарастающей скорости вращения) ( $p < 0,0001$ ) раз по сравнению с активным контролем (рис. 1).



**Рисунок 1. Оценка выраженности моторного дефицита и нарушений координации движений в тесте «Вращающийся стержень». А – постоянная скорость вращения (20 оборотов в минуту);**

**Б – нарастающая скорость вращения (4-30 оборотов в минуту). Л.О. – ложнооперированные животные, 6-ГОДА – животные с унилатеральным интрасстриатным введением 6-гидроксидофамина (6-ГОДА).**

**Данные представлены в виде медианы (минимум; максимум). \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$  по сравнению с животными с унилатеральной инъекцией 6-ГОДА, получавшими плацебо (группой активного контроля), критерий Краскела-Уоллиса с последующим множественным сравнением по Данну**

Тест «Цилиндр» использовали для оценки выраженности акинезии передних конечностей, также являющейся проявлением ПС. В данном тесте предпочтительное использование ипсилатеральной передней конечности (правая лапа) и гораздо меньшее использование контрлатеральной передней конечности (левая лапа) было зафиксировано у группы активного контроля. Так, задействование левой лапы у данных животных составило 33,3 % от общего числа контактов, то есть в 1,43 раз реже ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с группой пассивного контроля (47,7 % от общего числа контактов). Подобное наличие акинезии свидетельствует о наличии унилатерального повреждения правого стриатума. В свою очередь, введение леводопы с карбидопой привело к достоверному снижению выраженности акинезии, что позволило животным

задействовать контрлатеральную лапу до значений в 42,3 % от общего числа контактов, т.е. в 1,27 раз чаще, чем животным группы активного контроля ( $p < 0,01$ ).

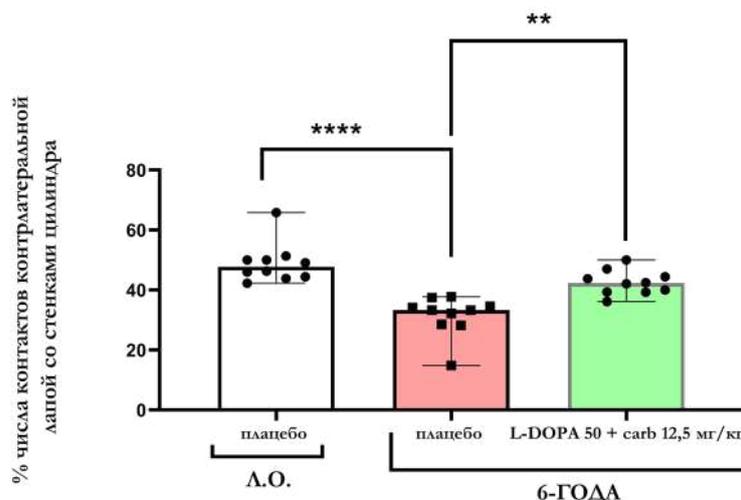


Рисунок 2. Оценка выраженности акинезии передних конечностей тесте «цилиндр».

Л.О. – ложноперированные животные, 6-ГОДА – животные с унилатеральным интрасстриатным введением 6-гидроксидофамина (6-ГОДА). Данные представлены в виде медиана (минимум; максимум).

\*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$  по сравнению с животными с унилатеральной инъекцией 6-ГОДА, получавшими плацебо (группой активного контроля), критерий Краскела-Уоллиса с последующим множественным сравнением по Данну

При унилатеральном введении 6-ГОДА в правый стриатум по выбранным координатам были зафиксированы различные проявления ПС, что свидетельствует об успешном развитии паркинсонизма. Кроме того, моторный дефицит, нарушение координации движений и наличие акинезии передних конечностей устранялись введением леводопы с карбидопой, что подтверждает известные противопаркинсонические свойства данной комбинации и служит доказательством воспроизводимости модели. Таким образом, проведена успешная валидация модели ПС с использованием 6-ГОДА для поиска новых потенциальных противопаркинсонических лекарственных средств.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках государственного задания «Создание методологии лечения тревожно-депрессивных и нейродегенеративных заболеваний на основе фармакологической регуляции системных механизмов нейропротекции» (2021-2024), № государственной регистрации 122020100255-0.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение  
76.31.00 Фармакология  
34.00.00 Биология  
34.05.17 Методы биологических исследований

УДК 616.36-003.826+616.43+616-092.9

#### ВЛИЯНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ У МЫШЕЙ

Матузок Т.М., асп. 3 курса (ORCID: 0000-0002-0269-6078)

Руководители: Буюклинская О.В., д-р мед. наук, доц., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии (ORCID: 0000-0002-4453-1079),

Приходько В.А., канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии (ORCID: 0000-0002-4690-1811)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 4, Российская Федерация

E-mail: matuzok.tatyana@pharminnotech.com

В настоящей работе изучено влияние глицирризиновой кислоты (ГК) на физическую работоспособность у интактных беспородных мышей, мышей линии C57Bl/6 с экспериментальным неалкогольным стеатогепатитом и лептинрезистентных мышей линии C57Bl/Ks-db<sup>+/+m</sup> (db/db). Установлено, что ГК в дозе 34,3 мг/кг/д не влияла на процессы

восстановления в тесте «Трехнагрузочная плавательная проба» у беспородных мышей при анаэробной нагрузке и у мышей C57Bl/6 с экспериментальным неалкогольным стеатогепатитом при анаэробно-аэробных нагрузках. У мышей линии *db/db* ГК в дозе 20 мг/кг/д снижала время плавания на третьем этапе в тесте «Трехнагрузочная плавательная проба» при анаэробно-аэробных нагрузках, предположительно, вследствие развития гипокалнемии.

**Ключевые слова:** физическая работоспособность, глицирризиновая кислота, неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет, трехнагрузочная плавательная проба.

Физическая работоспособность (ФР) – потенциальная способность выполнять работу определенного характера и вида в заданных режимах внешних условий, проявляющаяся в виде различных форм мышечной деятельности. В общем виде ФР можно представить как сумму всех внешних механических работ при интенсификации нагрузки.

На ФР могут влиять различные физиологические, физические и психологические факторы, в частности утомление. На переносимость физических нагрузок оказывают влияние также хронические заболевания, в том числе неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и сахарный диабет II типа (СД-II).

НАЖБП – метаболическое заболевание, которое характеризуется следующими морфологическими вариантами: накопление нейтральных липидов в >5 % гепатоцитов (стеатоз), воспалительная реакция (неалкогольный стеатогепатит, НАСГ), прогрессирующий фиброз с возможным исходом в цирроз печени и развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

Среди хронических заболеваний печени данная патология занимает лидирующую позицию. НАЖБП характеризуется как печеночными, так и внепеченочными осложнениями, которые приводят к увеличению смертности населения и снижению как физической, так и умственной работоспособности.

Основные принципы лечения НАЖБП включают в себя модификацию образа жизни (гипокалорийная диета, уменьшение размеров порций, снижение массы тела, дозированные физические нагрузки) и фармакотерапию следующими группами препаратов: гипогликемизирующие средства, гепатопротекторы, антиоксиданты [1].

СД-II представляет собой метаболическое заболевание, характеризующееся нарушением углеводного обмена, вызванного преимущественно инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

Количество людей, у которых диагностирован СД-II, ежегодно растет; только в России около 7 % населения (не менее 10 млн человек) страдают данным заболеванием.

Одним из осложнений СД-II является периферическая нейропатия, которой сопутствуют мышечная атрофия и нарушение нервно-мышечной передачи. Возникающая двигательная дисфункция сопровождается слабостью мышц нижних конечностей, нарушением мелкой моторики и повышенной утомляемостью [2], что негативно сказывается на показателях ФР.

Мыши линии C57Bl/Ks-*db*<sup>+</sup>/<sup>+</sup>*m* (*db/db*) имеют резистентность к лептину вследствие мутации в рецепторе лептина на 4-ой хромосоме с аутосомно-рецессивным типом наследования. Для данной линии мышей характерно развитие гиперфагии с прогрессирующим ожирением, СД-II, гипергликемии, гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, а к 5 месяцу жизни формируется стеатоз печени. Патогенез формирования СД-II у *db/db* схож с таковым у человека, что говорит о перспективности использования данной линии животных для поиска потенциальных средств лечения осложнений СД-II [3].

Глицирризиновая кислота (ГК) – гепатопротекторное средство, получаемое из корней и корневищ солодки (*Glycyrrhiza glabra* L.). Данное соединение обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антифибротическим и иммуномодулирующим эффектами. Также ГК способна стабилизировать мембраны гепатоцитов и угнетать их некроз и апоптоз.

Известно, что ГК способна влиять на процессы восстановления после интенсивных физических нагрузок вследствие снижения влияния окислительного стресса за счет индукции супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиона, а также увеличения концентрации гликогена в мышечной ткани за счет активации GLUT4 и увеличения уровня инсулина [4].

**Целью** данной экспериментальной работы стало исследование влияния ГК на физическую работоспособность здоровых мышей, мышей с НАСГ и у разных возрастных групп *db/db* как модели СД-II.

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 СПбХФУ Минздрава России.

Исследования влияния ГК на восстановительные процессы после физической нагрузки были проведены с помощью теста «Трехнагрузочная плавательная проба» (ТПП). Эксперименты были выполнены в бассейне с характеристиками: объем – 200 л; высота – 40 см; ширина – 35 см; длина – 80 см. Внутри бассейна встроены контур из оргстекла: высота – 30 см, ширина – 30 см, длина 75 см, разделяющий пространство бассейна на 10 равных ячеек (15x15 см каждая). Температура воды постоянно поддерживалась на нейтральном уровне в диапазоне 22-27 °С. Бассейн был заполнен на 2/3 десатурированной водой. Десатурацию воды проводили путем предварительного отстаивания в течение 24 часов.

Тест ТПП проводился в 3 этапа (плавательные пробы) с грузом 10 % относительно массы тела у здоровых животных и 7,5 % от массы тела у животных с НАСГ и СД-II. Груз крепился в области межреберья. На каждом из этапов животное помещалось в отдельный отсек плавательной установки, и одновременно включался секундомер. Критерий окончания – погружение животного на дно бассейна без плавательных движений или неудачной попытки всплыть на поверхность за период более 3 сек. Животное извлекали из бассейна, обсушивали мягкой тканью и помещали в клетку. Вторую пробу начинали строго спустя 5 минут отдыха животного после проведения первого этапа, а третью – через 45 минут после извлечения мыши из воды по окончании второго этапа.

Первый эксперимент был проведен на 30 взрослых беспородных мышях-самцах массой 25-30 г, полученных из Питомника лабораторных животных «Рапшолово», филиал НИЦ «Курчатовский Институт» – ПИЯФ (Ленинградская область, РФ) одной партией и прошедших карантин в течение 14 дней. Мыши получали «Полнораационный 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 корректной рандомизации мышей на группы было проведено предварительное испытание. Отобранные животные были равномерно рандомизированы на 3 группы по 10 особей в каждой: 1) И – Интактная группа; 2) К – Контрольная группа; 3) ГК – группа, которой вводили ГК.

В течение 2 недель группе ГК внутрижелудочно с помощью зонда вводили свежеприготовленный водный раствор ГК в дозе 34,3 мг/кг, эквивалентной суточной терапевтической для человека (210 мг/д) в соответствии с коэффициентами пересчета доз, рекомендуемыми FDA. Группе К вводили эквивалентные количества физиологического раствора. Препараты вводили ежедневно 6 р/нед.

По прошествии 2 недель проводили ТПП с грузом 10 % от массы тела животных, что соответствует анаэробной физической нагрузке. Испытание проводили натошак.

Второе исследование проводили на 70 взрослых мышях-самцах линии C57Bl/6 массой 18-20 г, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН «НЦБМТ ФМБА России» (Московская область, РФ) одной партией и прошедших карантин в течение 14 дней. Мыши получали «Полнораационный 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 мыши были рандомизированы на группы: 1) Интакт (n=10); 2) Контроль (НАСГ) (n=30); 3) ГК (n=30) (НАСГ + ГК 34,3 мг/кг/д 1 р/д перорально).

НАСГ моделировали в течение 3 месяцев с помощью комбинированной алиментарно-токсической модели, которая включала высокожировую «западную» диету и еженедельное введение гепатоксичного агента четыреххлористого углерода в дозе 0,32 мг/кг. По окончании моделирования НАСГ проводили ТПП с грузом массой 7,5 % от массы тела грызуна.

Третий эксперимент был проведен на 15 молодых взрослых (2 мес.) и 10 взрослых (6 мес.) мышях-самках линии C57Bl/Ks-db<sup>+/+</sup>m (*db/db*) массой 40-48 г, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН «НЦБМТ ФМБА России» (Московская область, РФ) одной партией и прошедших карантин в течение 14 дней. Мыши получали «Полнораационный 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*.

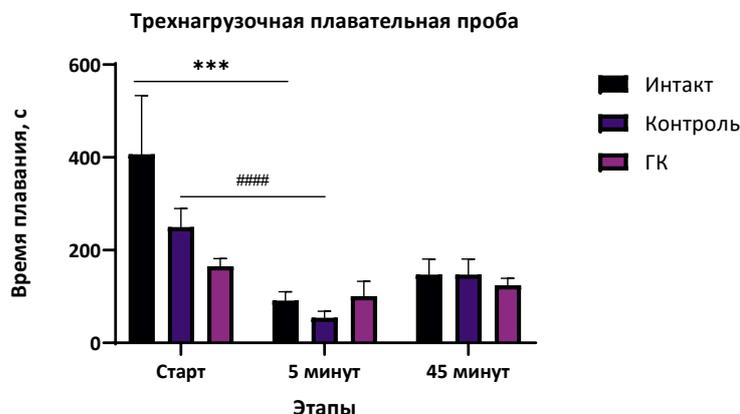
Непосредственно перед началом эксперимента мыши были рандомизированы на группы (табл.).

**Таблица – Экспериментальные группы**

Группа	n	Возраст, мес	Препарат	Доза, мг/кг/д
К2	7	2	0,9 % NaCl	–
ГК2	8	2	ГК	20
К6	5	6	0,9 % NaCl	–
ГК6	5	6	ГК	20

Все препараты вводили внутрижелудочно с помощью зонда 1 р/д в течение 1 мес. Доза ГК была подобрана согласно литературным источникам. По окончании введения ГК проводили ТПП с грузом массой 7,5 % от массы тела.

ГК в дозе 34,3 мг/кг/д у белых беспородных мышей не влияла на показатели восстановления после анаэробной нагрузки в тесте ТПП (рис. 1).



**Рисунок 1. Результаты трехнагрузочной плавательной пробы при анаэробных нагрузках у белых беспородных мышей.**

ГК – глицирризиновая кислота; \*\*\*  $p < 0,001$ , ####  $p < 0,0001$

ГК в дозе 34,3 мг/кг/д у мышей линии C57Bl/6 с НАСГ не влияла на показатели восстановления после анаэробно-аэробной нагрузки в тесте ТПП (рис. 2).

### Трехнагрузочная плавательная проба

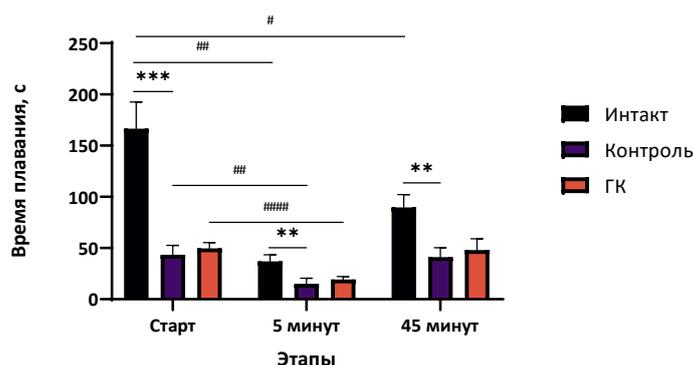


Рисунок 2. Результаты трехнагрузочной плавательной пробы при анаэробно-аэробных нагрузках у мышей линии C57Bl/6. ГК – глицирризиновая кислота, \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , #  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,01$ , ###  $p < 0,001$

По результатам исследования наблюдали снижение времени плавания на третьем этапе у группы К6 по отношению к группе К2 ( $p < 0,05$ ), ГК2 по отношению к группе К2 ( $p < 0,01$ ), ГК6 по отношению к группе К6 ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

### Трехнагрузочная плавательная проба

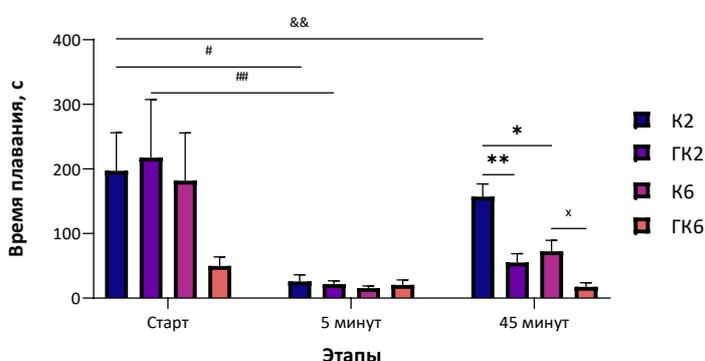


Рисунок 3. Результаты трехнагрузочной плавательной пробы при анаэробно-аэробных нагрузках у мышей линии *db/db*. К2 – контроль (2 мес), ГК2 – глицирризиновая кислота (2 мес), К6 – контроль (6 мес), ГК6 – глицирризиновая кислота (6 мес), \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , x  $p < 0,05$ , #  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,01$ , &&  $p < 0,01$

Снижение времени плавания у К6 по отношению к более молодым мышам может быть связано со старческими изменениями в мышечных волокнах и энергодифицитом, вызванным снижением окислительного потенциала митохондрий [5].

Уменьшение времени плавания у групп, получавших ГК, по сравнению с контрольными группами можно объяснить тем, что длительный прием ГК может вызывать гипокалиемию путем ингибирования  $11\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа ( $11\beta$ HSD2), катализирующей инактивацию кортизола в дистальной части нефрона. В свою очередь, гипокалиемия может приводить к развитию некротизирующей миопатии, манифестирующей мышечными болями, онемением и слабостью вплоть до тетраплегии [6].

Таким образом, ГК в дозе 34,3 мг/кг/д не влияла на процессы восстановления в тесте ТПП у белых беспородных мышей при анаэробной нагрузке и у мышей линии C57Bl/6 с экспериментальным неалкогольным стеатогепатитом при анаэробно-аэробных нагрузках. У мышей линии *db/db* ГК в дозе 20 мг/кг/д снижала время плавания на третьем этапе в тесте ТПП при анаэробно-аэробных нагрузках по отношению к соответствующим контрольным группам, предположительно, вследствие развития гипокалиемии.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбФУ 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

76.35.41 Спортивная медицина и врачебный контроль

### ЛИТЕРАТУРА

1. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиническая рекомендация. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. // ЭБС «Консультант студ.а» URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/GLR002983.html> (Дата обращения: 23.01.2024).

2. Eshima H. Influence of obesity and type 2 diabetes on calcium handling by skeletal muscle: spotlight on the sarcoplasmic reticulum and mitochondria // *Frontiers in Physiology*. 2021. Vol. 12. P. 758316. doi: 10.3389/fphys.2021.758316
3. Leptin signaling and leptin resistance / J. Liu, F. Lai, Y. Hou, R. Zheng // *Medical Review*. 2022. Vol. 2(4). P. 363–384. doi: 10.1515/mr-2022-0017
4. 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid improves high-intensity exercise performance by promoting glucose-dependent energy production and inhibiting oxidative stress in mice / X. Ma, H. Chen, L. Cao et al. // *Phytotherapy Research*. 2021. Vol. 35(12). P. 6932–6943. doi: 10.1002/ptr.7310
5. Exercise intolerance and rapid skeletal muscle energetic decline in human age-associated frailty / S. C. Lewsey, K. Weiss, M. Schär [et al.] // *JCI Insight*. 2020. Vol. 5 (20). P. e141246. doi: 10.1172/jci.insight.141246
6. Glycyrrhizin (licorice)-induced hypokalemic myopathy: report of 2 cases and review of the literature / S. Shintani, H. Murase, H. Tsukagoshi, T. Shiigai // *European neurology*. 1992. Vol. 32(1). P. 44–51. doi: 10.1159/000116786

## SUMMARY

### EFFECT OF GLYCYRRHIZIC ACID ON PHYSICAL PERFORMANCE IN MICE

**Matuzok T. M.**, 3<sup>rd</sup> year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-0269-6078)

Academic advisors: **Buyuklinskaya O.V.**, PhD, MD, Prof., professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology (ORCID ID: 0000-0002-4453-1079),  
**Prikhodko V. A.**, PhD, senior lecturer at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology (ORCID: 0000-0002-4690-1811)  
 St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
 197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation  
 E-mail: matuzok.tatyana@pharminnotech.com

This paper reports the effects of glycyrrhizic acid (GA) on physical performance in intact mice, C57Bl/6 mice with experimental non-alcoholic steatohepatitis, and the leptin-resistant C57Bl/Ks-db<sup>+/+</sup>m (*db/db*) mice. GA at a dose of 34.3 mg/kg/day did not affect the recovery processes in the Triple weight-loaded exhaustive swim test in white outbred mice under anaerobic exercise and in C57Bl/6 mice with experimental non-alcoholic steatohepatitis under anaerobic-aerobic exercise. In *db/db* mice, GA at a dose of 20 mg/kg/day reduced swimming time at the third stage in the Triple weight-loaded exhaustive swim test under anaerobic-aerobic conditions, presumably due to the development of hypokalemia.

**Key words:** *physical performance, glycyrrhizic acid, non-alcoholic steatohepatitis, type II diabetes mellitus, triple weight-loaded exhaustive swim test.*

## REFERENCES

1. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pečeni u vzroslyh: klinicheskaya rekomendaciya. Moscow: GEOTAR-Media, 2022 // ELS "Student's Consultant" Available at: <https://www.studentlibrary.ru/book/GLR002983.html> (Accessed 23.01.2024) (In Russ.)
2. Eshima H. Influence of obesity and type 2 diabetes on calcium handling by skeletal muscle: spotlight on the sarcoplasmic reticulum and mitochondria // *Frontiers in Physiology*. 2021. Vol. 12. P. 758316. doi: 10.3389/fphys.2021.758316
3. Leptin signaling and leptin resistance / J. Liu, F. Lai, Y. Hou, R. Zheng // *Medical Review*. 2022. Vol. 2(4). P. 363–384. doi: 10.1515/mr-2022-0017
4. 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid improves high-intensity exercise performance by promoting glucose-dependent energy production and inhibiting oxidative stress in mice / X. Ma, H. Chen, L. Cao et al. // *Phytotherapy Research*. 2021. Vol. 35(12). P. 6932–6943. doi: 10.1002/ptr.7310
5. Exercise intolerance and rapid skeletal muscle energetic decline in human age-associated frailty / S. C. Lewsey, K. Weiss, M. Schär [et al.] // *JCI Insight*. 2020. Vol. 5 (20). P. e141246. doi: 10.1172/jci.insight.141246
6. Glycyrrhizin (licorice)-induced hypokalemic myopathy: report of 2 cases and review of the literature / S. Shintani, H. Murase, H. Tsukagoshi, T. Shiigai // *European neurology*. 1992. Vol. 32(1). P. 44–51. doi: 10.1159/000116786

УДК 61:615.01

### ВЛИЯНИЕ АЮГИ ТУРКЕСТАНСКОЙ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У БЕСПОРОДНЫХ ТРЕНИРОВАННЫХ МЫШЕЙ

**Мельникова Ю.Д.**, студ. 5 курса, **Коликова А.Р.**, студ. 5 курса, **Алексеева Ю.С.**, асп. 2 курса  
 Руководители: **Болотова В.Ц.**, канд. фармацевт. наук, доц., доцент кафедры фармакологии  
 и клинической фармакологии (ORCID: 0000-0001-7559-186X),

**Спасенкова О.М.**, канд. мед. наук, доц., доцент кафедры биохимии (ORCID: 0000-0002-2924-7651)  
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 4, Российская Федерация  
 E-mail: yuliya.melnikova@spcpu.ru

В работе приводятся данные перекисного окисления липидов в скелетных, сердечных мышцах и печени мышей в эксперименте при физических нагрузках тесте «принудительное плавание» с грузом под действием экстракта аюги

туркестанской в сравнении с некоторыми другими актопротекторами и адаптогенами. Установлено, что физические нагрузки вызывают выраженную ответную реакцию в виде увеличения содержания малонового альдегида во всех исследуемых тканях в ответ на повышенную метаболическую потребность, а также изучено влияние на данный процесс экстракта аюги туркестанской. Продемонстрировано, что наибольшее влияние адаптогена на образование малонового альдегида происходит при физической нагрузке в поперечнополосатой сердечной мышечной ткани.

**Ключевые слова:** *окислительный стресс, аюга туркестанская, левзея сафлоровидная, физическая нагрузка, перекисное окисление липидов, малоновый диальдегид.*

Разработка новых безопасных и эффективных препаратов природного происхождения, повышающих физическую работоспособность, является важной задачей фармации. Фитохимический анализ аюги туркестанской показал, что основной группой биологически активных веществ исследуемого растения являются экидстероиды. Физиологические и фармакологические исследования показывают, что экидстероиды способствуют увеличению синтеза белка у бодибилдеров, пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита и пациентов с раком. Показано, что экидстероиды оказывают выраженное влияние на фосфорилирование протеинкиназы в клетках скелетных мышц млекопитающих. Активация всех видов протеинкиназы с последующим повышением уровня внутриклеточного кальция приводит к увеличению синтеза белка в клетках скелетных мышц. Экидстероиды также продемонстрировали эффекты, аналогичные эффектам антидепрессантов, защищая организм от стресса. Антиоксидантные свойства фитоекидстероидов выражаются в благотворном воздействии на окислительный стресс. Данные химические вещества могут значительно ингибировать уровни воспалительных и окислительных ферментов, таких как тромбоксан А<sub>2</sub>, эндотелин, малоновый диальдегид и циклооксигеназа-2, а также усиливать активность эндотелиальной синтазы оксида азота и супероксиддисмутазы [1].

Целью данного исследования явилось изучение влияния аюги туркестанской на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени и поперечнополосатых сердечной и соматических мышцах у беспородных тренированных мышей.

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 четыре группы по 10 животных в каждой. Препараты вводились через зонд внутрижелудочно за 30 минут до тренировки: экстракты левзеи сафлоровидной и аюги туркестанской – 100 мг/кг 1 раз в день, 5 дней в неделю в течение 2 недель. Первая группа животных (интактная) тренировалась один раз на 15-й день. Второй группе (контрольной) вводили натрия хлорид, третьей – экстракт аюги туркестанской, четвертой – экстракт левзеи сафлоровидной. Тренировки проводились 3 раза в неделю через день в течение 2 недель. Экстракт левзеи сафлоровидной использовался в качестве препарата сравнения.

Тренировки осуществляли по методике вынужденного плавания с грузом. Перед тренировкой фиксировали утяжеляющий груз, составлявший 7,5 % от массы тела, затем животных помещали в плавательную установку, представляющую собой 200-литровый бассейн, 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. 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 °С).

Критерием окончания тренировки являлось погружение животного с носом под воду при неудачной попытке всплыть более трех секунд, после чего его извлекали из бассейна, обсушивали мягкой тканью и помещали в стандартную клетку.

Исследования проводили в утренние часы при стандартном уровне освещения. Для сглаживания возможной стресс-реакции крепление груза производили за 10-15 минут до начала плавания. Эффективность тренировочного режима оценивали в тесте «Трехнагрузочная плавательная проба» на 15 день от начала эксперимента с грузом 10 % от массы тела животного. Регистрацию времени плавания в трехнагрузочной плавательной пробе вели в 3-х временных точках: исходно, через 5 и через 45 мин после начала тестирования [2].

На 16-й день от начала эксперимента осуществлялся забор крови и органов. Кровь забирали из ретро-орбитального синуса в пробирку с активатором свертывания (диоксидом кремния). Животное фиксировали стандартно, собрав кожу на спине, что позволяло удобнее и безопаснее войти в ретроорбитальный синус глаза. Мягким винтовым движением вводили капилляр под глазное яблоко ближе к углу глаза. Стекающая через капилляр кровь, наполнялась в пробирку, промаркированную соответствующим образом [3]. Извлеченные органы промывали физиологическим раствором хлорида натрия и подвергали замораживанию при температуре -30 °С.

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-2000).

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 % трихлоруксусной кислоты для осаждения белков. Осадок белков отделяли центрифугированием 10 мин при 4000 оборотах в минуту (микроцентрифуга UC-1512). 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:

$$C = \frac{E \times V1}{0,156 \times V2}, \text{ нмоль/г т.к.,}$$

где E – оптическая плотность при 530 нм;

V1 – общий объем исследуемых проб, мл;

V2 – объем надосадочной жидкости, взятой на определение, мл;

0.156 – молярный коэффициент экстинкции 1 нмоль малонового альдегида в 1 мл при 530 нм [4].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, уровень доверительной вероятности равен 95 %.

Соблюдение равновесного баланса между системой свободно-радикального окисления и системой антиоксидантной защиты служит необходимым условием для поддержания нормального функционирования клетки. ПОЛ часто используется в биохимических исследованиях для выявления последствий различных воздействий факторов окружающей среды на биологические системы в том числе и физических. Известно, что в тканях здоровых животных 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 таблице.

**Таблица – Содержание малонового диальдегида в скелетной, сердечной мышцах и печени экспериментальных животных в норме, при физической нагрузке и при действии лекарственных препаратов**

Биологический материал	Малоновый диальдегид, нмоль/г тк			
	Интактная группа животных	Контрольная группа животных	Группа животных, принимавших экстракт аюги	Группа животных, принимавших экстракт левзеи
Поперечнополосатая скелетная мышечная ткань	4.56±0.25	5.82±0.39*	5.52±0.27*	3.06±0.18*
Поперечнополосатая сердечная мышечная ткань	6.24±0.46	14.7±0.88	5.34±0.19*	7.38±0.42*.**
Печеночная ткань	7.68±0.39	10.8±0.21*	6.9±0.21	6.12±0.24*

Примечание: \* p<0.05 по отношению к интактной группе животных, \*\* p<0.05 по отношению к поперечнополосатой сердечной мышечной ткани в группе животных, принимавших экстракт аюги



**Рисунок. Влияние аюги туркестанской на содержание маркера перекисного окисления липидов – малонового альдегида в исследуемых тканях в норме и при физической нагрузке**  
\* p<0.05 по отношению к контрольной группе животных, \*\* p<0.05 по отношению к поперечнополосатой сердечной мышечной ткани в группе животных, принимавших экстракт аюги

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что уровень ПОЛ у животных зависит от вида ткани и приема лекарственных препаратов. В контрольной группе животных (физическая нагрузка) наблюдалось возрастание содержания малонового диальдегида во всех изучаемых тканях. В группе контрольных животных наблюдали увеличение содержания ПОЛ в поперечнополосатой скелетной мышечной ткани, поперечнополосатой сердечной мышечной ткани и печеночной ткани на 22 % (p <0.05), 58 % (p <0.05), 29 % (p <0.05) соответственно по сравнению с группой интактных животных. Из представленных результатов видно, что наибольшей величины ПОЛ достигает в сердечной мышечной ткани. Сухой экстракт левзеи снижал уровень диальдегида в поперечнополосатой скелетной мышечной ткани, поперечнополосатой

сердечной мышечной ткани и печеночной ткани на 47 % ( $p < 0.05$ ), 50 % ( $p < 0.05$ ) и 43 % ( $p < 0.05$ ), а экстракт аюги туркестанской – на 5 %, 64 % ( $p < 0.05$ ) и 36 % ( $p < 0.05$ ) соответственно по сравнению с группой контрольных животных.

В группе интактных животных наибольшая концентрация малонового диальдегида наблюдалась в печеночной ткани, а наименьшее – в скелетной мышце. Длительная физическая нагрузка вызывала у мышей контрольной группы активацию ПОЛ в поперечнополосатой скелетной, сердечной мышечной ткани и печени на 22 %, 58 % и 29 %. В группе мышей, принимавших левзею сафлоровидную, данный показатель снизился несколько меньше – на 47 %, 50 % и 43 % соответственно. Экстракт аюги туркестанской приводил к снижению концентрации ди малонового альдегида на 5 % и 36 % в поперечнополосатой скелетной и печеночной ткани по сравнению с контрольной группой соответственно, уступая по активности препарату сравнения экстракту левзеи сафлоровидной, однако в сердечной ткани его антиоксидантная активность составила 64 %, что превышает показатель активности левзеи сафлоровидной.

В группе интактных животных наибольшая концентрация малонового диальдегида наблюдалась в печеночной ткани ( $7.68 \pm 0.39$ ), а наименьшая – в скелетных мышцах ( $4.56 \pm 0.25$ ). Интенсивная физическая нагрузка приводила к максимальному увеличению ПОЛ в сердечной мышце на 58 % по сравнению с интактными животными. Антиоксидантный эффект аюги туркестанской (36 %) уступает действию экстракта левзеи (43 %) в печеночной ткани, однако в сердечной ткани его антиоксидантная активность составила 64 %, что превышает показатель активности левзеи сафлоровидной 50 % на 14 %.

В предыдущих исследованиях нами было установлено, что в условиях длительной физической нагрузки (плавание с грузом 5.0 % от массы тела) у мышей экспериментальной группы наблюдали статистически значимое повышение малонового диальдегида 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 интактной группы [5]. Полученные нами данные по ПОЛ при нагрузке плаванием с грузом 7.5 % от массы тела показывают, что при увеличении физической нагрузки процессы перекисного окисления прежде всего сказываются на интенсивно снабжающейся кислородом сердечной мышце, где уровень малонового диальдегида возрос в 1.4 раза по сравнению с грузом 5.0 % от массы тела животного.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ 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. Aliouche L., Larguet H., Amrani A., Leon F., Brouard I., Benayache S., Zama D., Meraihi Z., Benayache F. Isolation, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Ecdysteroids from *Serratula cichoracea* // *Current Bioactive Compounds*. 2018. Vol. 18(1). P. 60–66. DOI: 10.2174/1573407214666171211154922
2. Каркищенко Н. Н., Каркищенко В. Н., Шустов Е. Б., Берзин И. А., Капанадзе Г. Д., Фокин Ю. В., Семенов Х. Х., Станкова Н. В., Болотова В. Ц. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность: методические рекомендации. Москва: ФМБА России. 2017. 134 с.
3. Дьяков А. В., Хрыкина И. С., Хегай А. А., Дьяченко, И. А., Мурашев А. Н., Ивашев М. Н. Метод забора крови у животных // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013. N 11-2. С. 84–85.
4. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биохимии* / под ред. В. Н. Ореховича. Москва: Медицина. 1977. С. 66–68.
5. Мельникова Ю. Д., Коликова А. Р., Алексеева Ю. С. Изучение влияния тренировочного процесса на перекисное окисление липидов у беспородных мышей // *Молодая фармация – потенциал будущего: итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников, студ.ов и асп.ов с международным участием. Сборник материалов конференции, Санкт-Петербург, 01 марта – 11 2023 года. Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения, 2023. С. 103–106.*

### SUMMARY

#### THE EFFECT OF *AJUGA TURKESTANICA* ON LIPID PEROXIDATION IN OUTBRED TRAINED MICE

Melnikova Yu.D., 5<sup>th</sup> year student, Kolikova A.R., 5<sup>th</sup> year student, Alekseeva Yu.S., 2<sup>nd</sup> year postgraduate student

Academic advisors: Bolotova V.Ts., PhD, Associate Professor

at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology (ORCID: 0000-0001-7559-186X),

Spasenkova O.M., PhD, MD, Associate Professor at the Department of Biochemistry (ORCID: 0000-0002-2924-7651)

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

E-mail: yuliya.melnikova@spcpcu.ru

The article presents data on lipid peroxidation in skeletal, cardiac muscles and liver of mice in an experiment under physical exertion, the Forced Swimming test with a load under the action of *Ajuga turkestanica* extract in comparison with some other

actoprotectors and adaptogens. It was found that physical exertion causes a pronounced response in the form of an increase in the content of malonic aldehyde in all studied tissues in response to increased metabolic demand, and the effect of *A. turkestanica* extract on this process was studied. It has been demonstrated that the greatest effect of the adaptogen on the formation of malondialdehyde occurs during physical exertion in striated cardiac muscle tissue.

**Key words:** *oxidative stress, Ajuga turkestanica, Rhaponticum carthamoides, physical activity, lipid peroxidation, malondialdehyde.*

## REFERENCES

1. Aliouche L., Larguet H., Amrani A., Leon F., Brouard I., Benayache S., Zama D., Meraihi Z., Benayache F. Isolation, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Ecdysteroids from *Serratula cichoracea* // *Current Bioactive Compounds*. 2018. Vol. 18(1). P. 60–66. DOI: 10.2174/1573407214666171211154922
2. Karkishchenko N. N., Karkishchenko V. N., Shustov E. B., Berzin I. A., Kapanadze G. D., Fokin Yu. V., Semyonov Kh. Kh., Stankova N. V., Bolotova V. Ts. Biomedical (preclinical) study of drugs affecting physical performance: methodical guidelines. Moscow: FMBA of Russia. 2017. 134 p. (In Russ).
3. Dyakon A. V., Khrykina I. S., Hegai A. A., Dyachenko I. A., Murashev A. N., Ivashev M. N. The method of blood collection from animals // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2013. N 11-2. P. 84–85. (In Russ).
4. Stalnaya I. D., Garishvili T. G. Method for the determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid // *Modern methods in biochemistry* /ed. by V. N. Orekhovich. Moscow: Medicine. 1977. P. 66–68. (In Russ).
5. Melnikova Yu. D., Kolikova A. R., Alekseeva Yu. S. Studying the effect of the training process on lipid peroxidation in mongrel mice // *Young Pharmacy – Potential of the Future: Conference Proceedings of the XIII All Russian Scientific Conference of School Pupils, Students and Postgraduates with International Participation, Saint-Petersburg, March, 01 – March, 11 . 2023, Saint-Petersburg: SPCPU, 2023. P.103–106. (In Russ).*

УДК 61:615.322

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КУМАРИНОВ *IN VITRO* И *IN VIVO*

Орлова А.А.<sup>1</sup>, маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0001-2969-702X),

Биялдинова Е.К.<sup>1</sup>, маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0001-0691-3690)

Руководитель: Сивак К.В.<sup>2</sup>, д-р биол. наук, заведующий отделом доклинических исследований и лаборатории безопасности лекарственных средств (ORCID:0000-0003-4064-5033)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)  
190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 24-26/49, Российская Федерация

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева

197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17, Российская Федерация

E-mail: orlova.anastasia0704@yandex.ru

Благодаря обилию источников и различной фармакологической активности кумарины привлекли широкое внимание исследователей. В данной работе представлен обзор, посвященный изучению биологической активности кумаринов на примере умбеллиферона и скополетина. Рассматриваются их антибактериальные, противовирусные, антиоксидантные, антигипергликемические и другие свойства.

**Ключевые слова:** *кумарины, умбеллиферон, скополетин, антибактериальная активность, противовирусная активность, антиоксидантная активность, биологическая активность.*

Кумарины (также известные как 1,2-бензопироны или, реже, как о-гидроксициннамिनсовая кислота-8-лактоны) представляют собой важный и большой класс кислородных гетероциклов, часто встречающихся в качестве вторичных метаболитов в растительном царстве. Кумарины содержатся во многих растениях, в частности, в высокой концентрации в бобах тонка *Dipteryx odorata* (AUBL.) WILLD., ванильной траве *Anthoxanthum odoratum* L., леспедеце *Galium odoratum* (L.) SCOP., мулине *Verbascum* spp., сладкой траве *Hierochloe odorata* (L.) P. BEAUV. и сладком клевере *Melilotus officinalis* (L.) PALL. [1].

Умбеллиферон представляет собой 7-гидроксикумарин, являющийся фармакологически активным агентом. В силу своей структурной простоты умбеллиферон был принят в качестве исходного соединения для синтеза более сложных кумаринов [2].

Скополетин (6-метокси-7-гидроксикумарин) – основной активный кумарин, выделенный из стеблей *Erycibe obtusifolia* WENTH. или *Erycibe schmidtii* CRAIB., широко используется для лечения гемиплегии, ревматоидного артрита, отеков и болей. Сообщалось, что скополетин проявляет широкое фармакологическое действие [3].

Кумарины в последнее время привлекают внимание исследователей, так как они обладают большим терапевтическим потенциалом. В связи с этим, в последние годы кумарины всё чаще становятся актуальными объектами исследования как *in vitro*, так и *in vivo*.

**Целью** работы является обобщение имеющихся данных о биологической активности кумаринов *in vitro* и *in vivo*.

Для достижения поставленной цели были намечены следующие **задачи**:

1. Изучение литературы, посвященной исследованию антиоксидантной, противовирусной, антибактериальной активности кумаринов *in vitro*.
2. Изучение литературы, посвященной исследованию биологической активности кумаринов *in vivo*.

Умбеллиферон хорошо ингибирует радикалы 2,2-дифенил-1-пикрилгидразида (DPPH), гидроксила, супероксид-аниона и 2,2'-азино-бис-3-этилбензотиазолин-6-сульфокислоты (ABTS) [4]. Например, этилацетатный и метанольный экстракты коры *Melicope glabra* (BLUME) T.G.HARTLEY, содержащие умбеллиферон, продемонстрировали сильное ингибирование радикала DPPH (значения  $IC_{50}$  24,81 и 13,01 мкг/мл соответственно) и сильную антиоксидантную активность в анализе обесцвечивания  $\beta$ -каротина [5].

Скополетин проявляет мощное антиоксидантное действие при тестировании против гидроксильных радикалов и перекисного окисления липидов, поглощая свободные радикалы, включая DPPH и ABTS [6]. Скополетин ингибировал ферментативную активность 5-липоксигеназы и ацетилхолинэстеразы с  $IC_{50}$ , равной  $1,76 \pm 0,01$  мкМ и  $0,27 \pm 0,02$  мМ, соответственно, и противостоял окислению в тестах ABTS, DPPH, FRAP и обесцвечиванию  $\beta$ -каротина со значениями  $EC_{50}$ , равными  $5,62 \pm 0,03$  мкМ,  $0,19 \pm 0,01$  мМ,  $0,25 \pm 0,03$  мМ и  $0,65 \pm 0,07$  мМ соответственно [7].

Среди фитохимических веществ в полыни Аржи *Artemisia argyi* H.LÉV. & VANIOT было обнаружено, что умбеллиферон воздействует на белки трансмембранной сериновой протеазы-2 (TMPRSS2) и ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), которые являются важными факторами проникновения SARS-CoV-2 в клетку. Результаты показали, что инфекции большинством вариантов S-Vpp SARS-CoV-2 резко подавлялись при лечении умбеллифероном из *A. argyi*. Значения  $IC_{50}$  были в диапазоне от 67 до 126 мкМ. [8].

Используя модель латентного вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)-1 на Т-клетках Jurkat, обнаружилось, что скополетин способен реактивировать латентную репликацию ВИЧ-1. Кроме того, получены данные, указывающие на то, что реактивация ВИЧ-1 под действием скополетина происходит с участием сигнального пути ядерного фактора каппа-В (NF- $\kappa$ B). Важно отметить, что скополетин не оказывал стимулирующего действия на рецепторы Т-лимфоцитов и рецепторы ВИЧ-1 [9].

Антимикробные свойства умбеллиферона, выделенного из рододендрона *Rhododendron lepidotum* WALL. ex G. DON, были изучены в отношении различных штаммов бактерий. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) по методу микроразведения составила 500 мкг/мл для *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, а активность против метициллин-устойчивого *S. aureus* (MRSA) и *Escherichia coli* проявилась при значении МИК 1000 мкг/мл [10].

Скополетин проявляет высокую антибактериальную активность и способен подавлять как грамположительные бактерии, такие как *S. aureus* и *Enterococcus faecium*, с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) 128 мкг/мл, так и грамотрицательные бактерии *Stenotrophomonas maltophilia* с величиной МИК 256 мкг/мл [11].

В исследовании [12] изучали антигипергликемическую активность умбеллиферона *in vivo*, выделенного из этанольного экстракта цветков банана *Musa* sp., на модели крыс с аллоксановым диабетом. Группа крыс с диабетом, получавшая умбеллиферон (100 мг/кг массы тела) один раз в день в течение 28 дней, продемонстрировала значительное уменьшение симптомов диабета. Степень  $Hb_{A1c}$  была снижена, тогда как уровни инсулина и гемоглобина были повышены. Характерные диабетические осложнения, такие как гиперхолестеринемия и гипертриацилглицеридемия, также вернулись к норме в сыворотке/печени диабетических крыс. Помимо этого, лечение повышало активность ферментативных и неферментативных антиоксидантов в сыворотке и печени. Гистологические наблюдения выявили выраженную регенерацию  $\beta$ -клеток у крыс с диабетом, получавших препарат [12].

В исследовании [13] оценивалось влияние умбеллиферона на способность классических и новых противоэпилептических препаратов предотвращать судороги, вызванные роговичным импульсом частотой 6 Гц на мышинной модели. Результаты показывают, что умбеллиферон (100 мг/кг внутривнутрибрюшинно) значительно усиливал противосудорожное действие. Как отдельно, так и в сочетании с другими противосудорожными препаратами (при значениях  $ED_{50}$  по результатам теста с частотой 6 Гц) умбеллиферон (100 мг/кг) не влиял на координацию движений [13].

Скополетин (1,00 мг/кг перорально), вводимый ежедневно в течение 7 дней животным, получавшим левотироксин, снижал уровни сывороточных гормонов щитовидной железы и глюкозы, а также активность глюкозо-6-фосфатазы в печени, что демонстрировало его потенциал в регуляции гипертиреоза и гипергликемии. Скополетин также ингибировал перекисное окисление липидов в печени и повышал активность антиоксидантов супероксиддисмутазы и каталазы. По сравнению со стандартным антитиреоидным препаратом пропилтиоурацилом, скополетин проявлял превосходную терапевтическую активность, поскольку, в отличие от пропилтиоурацила, он также ингибировал перекисное окисление липидов в печени. Эти результаты указывают на то, что скополетин обладает потенциалом подавления функции щитовидной железы и гипергликемии без гепатотоксичности [14].

В данной работе были проанализированы литературные данные о биологической активности кумаринов умбеллиферона и скополетина *in vitro* и *in vivo*. Сообщается об экспериментально подтвержденной антиоксидантной, противовирусной, антибактериальной активности *in vitro* и различных видах биологической активности *in vivo*. Таким образом, указанные соединения, благодаря их широкому спектру биологической активности, всё чаще рассматривают в качестве потенциальных источников активных фармацевтических субстанций.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 76.00.00 Медицина и здравоохранение
- 76.31.00 Фармакология
- 76.31.33 Биофармация

## ЛИТЕРАТУРА

1. Medicinal significance of coumarins: A review / S.H. Bairagi [et al.] // International Journal of Pharmaceutical Research. 2012. Vol. 4(2). P. 16–19.

2. Mazimba O. Umbelliferone: Sources, chemistry and bioactivities review // Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University. 2017. Vol. 55(2). P. 223–232. DOI: 10.1016/j.bfopcu.2017.05.001
3. Soluplus micelles for improving the oral bioavailability of scopoletin and their hypouricemic effect in vivo / Y. Zeng [et al.] // Acta Pharmacologica Sinica. 2017. Vol. 38(3). P. 424–433. DOI: 10.1038/aps.2016.126
4. Ramesh B., Pugalendi K. V. Antihyperglycemic effect of umbelliferone in streptozotocin-diabetic rats // Journal of medicinal food. 2006. Vol. 9(4). P. 562–566. DOI: 10.1089/jmf.2006.9.562
5. Antioxidant activity-guided separation of coumarins and lignan from *Melicope glabra* (Rutaceae) / N. K. Kassim [et al.] // Food chemistry. 2013. Vol. 139(1–4). P. 87–92. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.01.108
6. Scopoletin: a review of its source, biosynthesis, methods of extraction, and pharmacological activities / L. D. Antika [et al.] // Zeitschrift für Naturforschung C. 2022. Vol. 77(7–8). P. 303–316. DOI: 10.1515/znc-2021-0193
7. Anti-inflammatory, anticholinesterase, and antioxidant potential of scopoletin isolated from *Canarium patentinervium* Miq. (Burseraceae Kunth) / R. Mogana [et al.] // Evidence-based complementary and alternative medicine. 2013. Vol. 2013(2013). P. 734824. DOI: 10.1155/2013/734824
8. Umbelliferone and eriodictyol suppress the cellular entry of SARS-CoV-2 / F. J. Cheng [et al.] // Cell & Bioscience. 2023. Vol. 13. No. 1. P. 118. DOI: 10.1186/s13578-023-01070-y
9. Scopoletin Reactivates Latent HIV-1 by Inducing NF- $\kappa$ B Expression without Global T Cell Activation / Y. Zhu [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2023. Vol. 24(16). P. 12649. DOI: 10.3390/ijms241612649
10. Isolation, characterisation and antibacterial activity studies of coumarins from *Rhododendron lepidotum* Wall. ex G. Don, Ericaceae / R. Khan [et al.] // Revista Brasileira de Farmacognosia. 2010. Vol. 20. P. 886–890. DOI: 10.1590/S0102-695X2010005000037
11. Chemovariation and antibacterial activity of extracts and isolated compounds from species of *Ixora* and *Greenea* (Ixoroideae, Rubiaceae) / R. Buathong [et al.] // PeerJ. 2019. Vol. 7. P. e6893. DOI: 10.7717/peerj.6893
12. Assessment of in vivo antidiabetic properties of umbelliferone and lupeol constituents of banana (*Musa* sp. var. Nanjangud Rasa Bale) flower in hyperglycaemic rodent model / R. Ramu [et al.] // PLoS One. 2016. Vol. 11(3). P. e0151135. DOI: 10.1371/journal.pone.0151135
13. Influence of umbelliferone on the anticonvulsant and neuroprotective activity of selected antiepileptic drugs: An in vivo and in vitro study / M. Zagaja [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23(7). P. 3492. DOI: 10.3390/ijms23073492
14. Panda S., Kar A. Evaluation of the antithyroid, antioxidative and antihyperglycemic activity of scopoletin from *Aegle marmelos* leaves in hyperthyroid rats // Phytotherapy Research. 2006. Vol. 20(12). P. 1103–1105. DOI: 10.1002/ptr.2014

## SUMMARY

### BIOLOGICAL ACTIVITY OF COUMARINS *IN VITRO* AND *IN VIVO*

Orlova A.A.<sup>1</sup>, 1<sup>st</sup> year student (ORCID: 0009-0001-2969-702X),

Biljatinova E.K.<sup>1</sup>, 1<sup>st</sup> year student (ORCID: 0009-0001-0691-3690)

Academic advisor: Sivak K.V.<sup>2</sup>, PhD, head of the Department of Preclinical Research and Drug Safety Laboratory  
(ORCID: 0000-0003-4064-5033)

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Institute of Technology

24-26/49, Moskovskiy pr., St. Petersburg, 190013, Russian Federation

<sup>2</sup>Smorodintsev Research Institute of Influenza

15/17, Professora Popova st., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: orlova.anastasia0704@yandex.ru

Due to the abundance of sources and various pharmacological activities coumarins have attracted wide attention of researchers. This paper presents a review devoted to the study of biological activity of coumarins using umbelliferone and scopoletin as examples. Their antibacterial, antiviral, antioxidant, antihyperglycemic and other properties are considered.

**Key words:** *coumarins, umbelliferon, scopoletin, antibacterial activity, antiviral activity, antioxidant activity, biological activity.*

## REFERENCES

1. Medicinal significance of coumarins: A review / S.H. Bairagi [et al.] // International Journal of Pharmaceutical Research. 2012. Vol. 4(2). P. 16–19.
2. Mazimba O. Umbelliferone: Sources, chemistry and bioactivities review // Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University. 2017. Vol. 55(2). P. 223–232. DOI: 10.1016/j.bfopcu.2017.05.001
3. Soluplus micelles for improving the oral bioavailability of scopoletin and their hypouricemic effect in vivo / Y. Zeng [et al.] // Acta Pharmacologica Sinica. 2017. Vol. 38(3). P. 424–433. DOI: 10.1038/aps.2016.126
4. Ramesh B., Pugalendi K. V. Antihyperglycemic effect of umbelliferone in streptozotocin-diabetic rats // Journal of medicinal food. 2006. Vol. 9(4). P. 562–566. DOI: 10.1089/jmf.2006.9.562
5. Antioxidant activity-guided separation of coumarins and lignan from *Melicope glabra* (Rutaceae) / N. K. Kassim [et al.] // Food chemistry. 2013. Vol. 139(1–4). P. 87–92. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.01.108
6. Scopoletin: a review of its source, biosynthesis, methods of extraction, and pharmacological activities / L. D. Antika [et al.] // Zeitschrift für Naturforschung C. 2022. Vol. 77(7–8). P. 303–316. DOI: 10.1515/znc-2021-0193

7. Anti-inflammatory, anticholinesterase, and antioxidant potential of scopoletin isolated from *Canarium patentinervium* Miq. (Burseraceae Kunth) / R. Mogana [et al.] // Evidence-based complementary and alternative medicine. 2013. Vol. 2013(2013). P. 734824. DOI: 10.1155/2013/734824
8. Umbelliferone and eriodictyol suppress the cellular entry of SARS-CoV-2 / F. J. Cheng [et al.] // Cell & Bioscience. 2023. Vol. 13. No. 1. P. 118. DOI: 10.1186/s13578-023-01070-y
9. Scopoletin Reactivates Latent HIV-1 by Inducing NF- $\kappa$ B Expression without Global T Cell Activation / Y. Zhu [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2023. Vol. 24(16). P. 12649. DOI: 10.3390/ijms241612649
10. Isolation, characterisation and antibacterial activity studies of coumarins from *Rhododendron lepidotum* Wall. ex G. Don, Ericaceae / R. Khan [et al.] // Revista Brasileira de Farmacognosia. 2010. Vol. 20. P. 886–890. DOI: 10.1590/S0102-695X2010005000037
11. Chemovariation and antibacterial activity of extracts and isolated compounds from species of *Ixora* and *Greenea* (Ixoroideae, Rubiaceae) / R. Buathong [et al.] // PeerJ. 2019. Vol. 7. P. e6893. DOI: 10.7717/peerj.6893
12. Assessment of in vivo antidiabetic properties of umbelliferone and lupeol constituents of banana (*Musa* sp. var. Nanjangud Rasa Bale) flower in hyperglycaemic rodent model / R. Ramu [et al.] // PLoS One. 2016. Vol. 11(3). P. e0151135. DOI: 10.1371/journal.pone.0151135
13. Influence of umbelliferone on the anticonvulsant and neuroprotective activity of selected antiepileptic drugs: An in vivo and in vitro study / M. Zagaja [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23(7). P. 3492. DOI: 10.3390/ijms23073492
14. Panda S., Kar A. Evaluation of the antithyroid, antioxidative and antihyperglycemic activity of scopoletin from *Aegle marmelos* leaves in hyperthyroid rats // Phytotherapy Research. 2006. Vol. 20(12). P. 1103–1105. DOI: 10.1002/ptr.2014

УДК 577.1

### БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КЛЕТОК

Попков Н.С., студ. 5 курса, Пряников И.Д., студ. 3 курса, Сорокин Д.С., студ. 3 курса

Руководители: Кириллова Н.В., д-р биол. наук, профессор кафедры биохимии (ORCID: 0000-0003-3379-0646),

Гончаров М.Ю., д-р биол. наук, доцент кафедры фармакогнозии,

Пивоварова Н.С., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов (ORCID: 0000-0003-3020-8526)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: nikita.popkov@spcpcu.ru

В представленной работе кратко изложены данные литературы по современным представлениям о системе антиоксидантной защиты клеток. Известно, что в процессе метаболизма кислорода происходит генерирование свободных радикалов кислорода – прооксидантов, или активных форм кислорода. Они обладают высокой реакционной способностью и инициируют образование разнообразных токсичных для клеток продуктов. Главную роль в защите клетки от прооксидантов играет специализированная ферментативная система, так как установлено, что видовая продолжительность жизни млекопитающих, как правило, прямо пропорциональна содержанию в клетках данного организма антиоксидантов.

**Ключевые слова:** прооксиданты, окислительный стресс, ферменты-антиоксиданты, неферментативные антиоксиданты.

За последние десятилетия в литературе накоплен значительный экспериментальный материал о генерации у аэробов активных форм кислорода – прооксидантов, а также их участии в самых разнообразных проявлениях обмена веществ. Прооксиданты – естественные компоненты любой аэробной клетки. Активные формы кислорода постоянно образуются при метаболизме кислорода, а также в ходе многих ферментативных процессов. В последние годы было установлено, что активные формы кислорода играют значительную роль в обеспечении нормальной физиологической активности клеток, участвуют в синтезе ряда биологически активных метаболитов, являются активаторами митогенеза, клеточной пролиферации, дифференциации и эмбриогенеза, кроме того, активные формы кислорода служат бактерицидными агентами. Однако многочисленные исследования также показали, что реакции, протекающие в клетках с участием свободнорадикальных производных кислорода, играют важную роль в возникновении ряда патологических процессов. [1, 2].

Таким образом, для существования живых организмов в присутствии кислорода, они должны быть обеспечены надежной системой антиоксидантной защиты, так как в процессе метаболизма кислорода в клетках постоянно происходит генерирование свободных радикалов кислорода [1]. Известно, что видовая продолжительность жизни млекопитающих, как правило, прямо пропорциональна содержанию в клетках данного организма антиоксидантов (супероксиддисмутазы (СОД), пероксидаз, мочевой кислоты, токоферола и др.). Известно также, что активно пролиферирующие *in vitro* клетки содержат высокий уровень активности антиоксидантных ферментов [3].

Исходя из литературных данных, мы полагаем, что изучение состояния ферментов специализированной антиоксидантной системы в живых клетках является чрезвычайно важным, как в теоретическом, так и практическом плане.

Неферментативные низкомолекулярные антиоксиданты способны осуществлять в клетках торможение свободно-радикального неферментативного автоокисления различных субстратов, в физиологических концентрациях их присутствие осуществляет такие окислительные процессы в клетках как дыхание, брожение и др. [4]. Однако главную роль в защите клетки от прооксидантов играет специализированная ферментативная система, основными компонентами которой являются СОД, каталаза и пероксидаза [3].

СОД (супероксид:супероксидоксидоредуктаза, КФ 1.15.1.1) является ключевым ферментом, лимитирующим процессы превращения супероксидного радикала в другие активные формы кислорода, так как катализирует реакцию образования перекиси водорода и триплетного кислорода из супероксидного анион-радикала. Фермент всегда присутствует у аэробов, а также у факультативных анаэробов, имеются сообщения о наличии СОД у некоторых облигатных анаэробов. Уровень активности СОД во всех живых организмах генетически запрограммирован. Установлено также, что у человека один ген кодирует цитозольную Cu-Zn-СОД и локализован в хромосоме 21, а второй отвечает за синтез Mn-СОД и локализован в хромосоме 6 [5].

В настоящее время известно семейство СОД, все представители которого являются металлопротеинами, но различаются друг от друга особенностями структурной организации, металлом, входящим в состав активного центра, и местом локализации в клетках тканей: Cu,Zn-СОД, Mn-СОД и Fe-СОД. Медь-цинк-зависимая СОД содержится в ядерном и цитозольном матриксе эукариотических клеток, а также в межмембранном пространстве митохондрий. Mn-зависимая СОД характерна для матрикса прокариотических клеток, а также локализована в митохондриях и хлоропластах эукариот. Fe-зависимая СОД является относительно примитивной формой СОД, она встречается практически только у прокариот, преимущественно в периплазматическом пространстве. Грамположительные бактерии содержат только Mn-СОД, а грамотрицательные – Fe-СОД и Mn-СОД. Однако Fe-СОД иногда обнаруживается и в высших растениях. Известно, что супероксиддисмутазы являются индуцибельными ферментами, и при повышении концентрации кислорода, а также его метаболитов, содержание ферментов в клетках прокариот и эукариот повышается. В опытах на бактериях, дрожжах и крысах отмечено, что увеличение внутриклеточного уровня СОД коррелирует с повышенной устойчивостью клеток к кислороду [3, 6, 7].

Каталаза (перекись водорода:перекись водорода-оксидоредуктаза, КФ 1.11.1.6) является одним из компонентов мультиферментной антиоксидантной системы организма, которая защищает последний от токсичных метаболитов кислорода. Характерной функцией каталазы является высокоэффективный катализ диспропорционирования молекул перекиси водорода с образованием воды и молекулярного кислорода (константа скорости реакции равна  $10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ), причем каталазы из различных объектов (животные ткани, бактерии и др.) проявляют при разложении перекиси сходную каталитическую активность. Кроме того, каталаза может проявлять также и умеренную пероксидазную активность. Каталаза, как и все антиоксидантные ферменты, является индуцибельным ферментом, и ее концентрация в клетках регулируется в зависимости от метаболических потребностей клетки и предполагается, что индукция фермента является следствием повышения концентрации перекиси водорода, образующейся в результате дисмутации супероксидных радикалов. [3, 6].

Каталаза широко распространена и обнаружена во всех живых организмах, в которых происходят процессы клеточного дыхания с участием цитохромов. В органах и тканях высших животных и человека, высокая концентрация каталазы сосредоточена в печени и эритроцитах, также в мышцах, почках, легких и лейкоцитах, минимальное содержание фермента отмечено для нервной ткани и мозга. Каталаза является внутриклеточным ферментом (концентрация фермента составляет  $10^{-6} \text{ M}$ ) и локализована главным образом в матриксе пероксисом, в митохондриях, а также некоторое ее количество присутствует на внутренних мембранах и в цитозоле. В прокариотических клетках каталаза, в основном, присутствует в цитоплазме, но около 10 % фермента ассоциировано с мембранами. Исследование локализации каталазы в растениях показало, что фермент, главным образом, находится в пероксисомах, глиоксисомах и цитозоле. Каталаза является гемсодержащим ферментом, ее молекула состоит из четырех идентичных субъединиц, каждая из которых содержит в качестве простетической группы железопорфириновый комплекс. Каталаза – это высокомолекулярный белок, молекулярные массы каталаз, выделенных из различных источников, составляют 220 000-270 000 Да, а ее отдельных субъединиц – около 61 000 Да. [8, 9].

Пероксидаза (перекись водорода-оксидоредуктаза, КФ 1.11.1.7) входит в состав мультиферментной антиоксидантной системы клеток. Основной функцией пероксидазы является защита клеток от токсичной перекиси водорода, образующейся в них в процессе различных ферментативных и неферментативных реакций. Пероксидаза катализирует окисление субстратов широкого ряда электрондонорных субстратов перекисью водорода [3, 10].

Пероксидаза является одним из широко распространенных белков в живых организмах (растительных и животных тканях, грибах и бактериях), что является свидетельством о жизненно важной необходимости его присутствия и в низших и высших организмах. Пероксидаза обнаружена практически во всех органах и частях растений. Причем активность пероксидазы в процессе роста растений меняется фазно: высокая активность фермента в развивающихся тканях указывает на активную дифференциацию клеток, в сформировавшихся тканях – на необратимые изменения при старении, при ранении и воздействии стресс-факторов – протеканием процессов регенерации и адаптации. Изучение внутриклеточной локализации фермента показало, что пероксидаза присутствует в цитозоле, в некоторых субклеточных органеллах (ядрах, рибосомах, хлоропластах, митохондриях, ЭПР, аппарате Гольджи, вакуолях, межклеточном пространстве и др.), а также может быть связанной с цитоплазматической мембраной и клеточной стенкой. Многие авторы, на основании проведенных цитохимических и биохимических исследований, высказывают предположение о функциональной связи между внутриклеточной локализацией пероксидазы и ее участием в различных процессах клеточного метаболизма, что, по-видимому, связано с особенностями обмена конкретной органеллы. Так, присутствие фермента в хлоропластах

косвенно указывает на его участие в фотосинтетических окислительно-восстановительных реакциях, в митохондриях – с энергетическим обменом в клетке, в ядрах и ядрышках – со способностью функционировать как модификаторы генной активности, в аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме – на принадлежность данного фермента к секреторным белкам и др. Участвуя в катаболизме ауксинов, пероксидаза контролирует практически все основные процессы жизнедеятельности растения (ростовые процессы, процессы дифференциации и старения, созревания плодов и др.), метаболизм этилена; гидроксигирование флавоноидов; фермент принимает участие в реакциях альтернативного пути окисления эндогенного НАД(Ф)Н, где расходуется до 20 % всего поглощаемого клеткой кислорода. Показано, что индукцию синтеза пероксидазы в растительных клетках можно рассматривать как один из механизмов адаптации растений к неблагоприятным факторам. Так, на экспрессию генов, кодирующих пероксидазы растений, сильное влияние оказывают различные абиотические (экстремальные температуры, обезвоживание, поранение и др.) и биотические (патогены и др.) стрессорные факторы. [11]. В животных тканях пероксидаза присутствует в высоких концентрациях в различных секреторных железах, лейкоцитах, макрофагах, что, по-видимому, указывает на ее участие в защитных реакциях макроорганизма. Животные пероксидазы отличаются сложной четвертичной структурой, большими молекулярными массами, ковалентно связанным гемом и характеризуются более узкой субстратной специфичностью, что привело к выделению растительных пероксидаз в отдельную классификационную группу. [10].

Таким образом, суммируя вышесказанное, можно отметить, что в настоящее время препараты СОД и каталазы широко используются в биомедицинских исследованиях. Потенциальная терапевтическая значимость препаратов каталазы связана с тем, что их действие приводит к снижению концентрации в организме перекиси водорода, избыток которой может участвовать в реакциях образования еще более токсичных радикалов кислорода. Комбинированное применение СОД и каталазы имеет целый ряд преимуществ: накопление в среде перекиси водорода приводит к инактивации СОД, тогда как каталаза превращает токсичную перекись водорода в безвредную для СОД воду и кислород, и СОД не теряет своей активности после дисмутирования более тысячи радикалов супероксидных радикалов на 1 моль фермента. Поэтому совместное действие СОД и каталазы усиливает их защитный эффект и более эффективно предотвращает образование таких токсичных радикалов кислорода. Особый интерес вызывают исследования, связанные с получением рекомбинантных штаммов микроорганизмов, для выделения препаративных количеств рекомбинантной человеческой СОД. Главным преимуществом этого фермента является, так же как и у эритроцитарной человеческой СОД, отсутствие побочных аллергических реакций, что позволяет существенно расширить клиническое применение лекарственных препаратов на их основе [12, 13]. В последние годы также интенсивно ведутся работы по получению и всестороннему изучению химически модифицированных препаратов каталазы, так как модификация фермента не только усиливает его терапевтический эффект, но также способствуют приобретению новых полезных лечебных свойств и позволяет получить лекарственные препараты пролонгированного действия [14].

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 31.00.00 Химия
- 31.27.00 Биологическая химия
- 31.27.17 Энзимология
- 34.00.00 Биология
- 34.01.00 Общие вопросы биологии
- 76.00.00 Медицина и здравоохранение
- 76.01.00 Общие вопросы медицины и здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зентов Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс: Биохимические и патофизиологические аспекты. Москва: Наука. 2001. 343 с.
2. Гребенчиков О. А., Забелина Т. С., Филипповская Ж. С., Герасименко О. Н., Плотников О. Ю., Лихванцев В. В. Молекулярные механизмы окислительного стресса // Вестник интенсивной терапии . 2016. N 3. С. 13-21.
3. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid / O. M. Ighodaro, O. A. Akinloye // Alexandria Journal of Medicine. 2018. Vol. 54(4). P. 287–293. DOI: 10.1016/j.ajme.2017.09.001
4. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н. Молекулярноклеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах // Успехи современного естествознания. 2006. N 7. С. 29–36.
5. Catalases in plants: gene structure, properties, regulation, and expression / J. G. Scandalios, L. Guan, A. N. Polidoros // Oxidation stress and the Molecular Biology of antioxidant defenses. New-York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997. P. 343–406.
6. Superoxide radical and Superoxide dismutases / I. Fridovich // Annu. Rev. Biochem. 1995. Vol. 64. P. 97–112.
7. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling / Y. Wang, R. Branicky, A. Nom, S. Hekimi // Journal of Cell Biology. 2018. Vol. 217(6). P. 1915–1928. DOI: 10.1083/jcb.201708007
8. Proposed Mechanism of Catalase. Catalase: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Oxidoreductase: Catalase Structural Tutorial / E. Boon, A. Downs, D. Marcey // Physiol. Rev. 2007. N 2. P. 35–38.
9. Diversity of structures and properties among catalases / P. Chelikani, I. Fita, P. C. Loewen // CMLS Cellular and Molecular Life Sciences. 2004. Vol. 61. P. 192–208. DOI: 10.1007/s00018-003-3206-5

10. Plant peroxidases : interaction between their prostetic groups / M. J. R. Marañón, van R. B. Huystee // *Phytochemistry*. 1994. Vol. 37. P. 1217–122. DOI: 10.1016/S0031-9422(00)90388-1
11. Isolation of tobacco isoperoxidases accumulated in cell-suspension culture medium and characterization of activities to cell wall metabolism / A. de Marco, P. Guzzardi, I. Jamet // *Plant Physiol*. 1999. Vol. 120. P.371–382. DOI: 10.1104/pp.120.2.371
12. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause, or consequence / B. Halliwell // *Lancet*. 1994. Vol. 344. P. 721–724. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)92211-x
13. Barley coleoptile peroxidases, purification, molecular cloning, and induction by pathogens / B. K. Kristensen, H. Bloch, S. L. Rasmussen // *Plant Physiol*. 1999. Vol. 120. P. 501–512. DOI: 10.1104/pp.120.2.501
14. Максименко А. В., Тищенко Е. Г. Модификация каталазы хондронтинсульфатом // *Биохимия*. 1997. Т. 62. N. 10. С. 1364–1368.

## SUMMARY

### BIOLOGICAL FUNCTIONS OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF CELLS

**Popkov N.S.**, 5<sup>th</sup> year student, **Pryanikov I.D.**, 3<sup>rd</sup> year student, **Sorokin D.S.**, 3<sup>rd</sup> year student

Academic advisors: **Kirillova N.V.**, PhD, professor of the Department of Biochemistry (ORCID: 0000-0003-3379-0646),

**Goncharov M.Yu.**, PhD, senior lecturer at the Department of Pharmacognosy,

**Pivovarova N.S.**, PhD, associate professor at the Department of Industrial Technology of Dosage Forms  
(ORCID: 0000-0003-3020-8526)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

E-mail: nikita.popkov@spcpcu.ru

The presented work briefly summarizes literature data on modern concepts of the antioxidant cell defense system. It is known that in the process of oxygen metabolism, oxygen free radicals are generated – prooxidants or reactive oxygen species. They have a high reactivity and initiate the formation of a variety of toxic products for cells. The main role in protecting the cell from prooxidants is played by a specialized enzymatic system, since it has been established that the species lifespan of mammals, as a rule, is directly proportional to the content of antioxidants in the cells of a given organism.

**Key words:** *prooxidants, oxidative stress, antioxidant enzymes, non-enzymatic antioxidants.*

## REFERENCES

1. Zentov N. K., Lankin V. Z., Menshikova E. B. Okislitelnyi stress: Biokhimicheskie i patofiziologicheskie aspekti. Moscow: Nauka. 2001. 343 p. (In Russ.)
2. Grebenchikov O. A., Zabelina T. S., Filippovskaya J. S., Gerasimenko O. N., Plotnikov O. Yu., Likhvantsev V. V. Molekulyarnye mekhanizmy jkislitel'nogo stressa // *Vestnik intensivnoi terapii*. 2016. N 3. P. 13–21. (In Russ.)
3. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid / O. M. Ighodaro, O. A. Akinloye // *Alexandria Journal of Medicine*. 2018. Vol. 54(4). P. 287–293. DOI: 10.1016/j.ajme.2017.09.001
4. Chesnokova N. P., Ponukalina E. V., Bizenkova M. N. Molekulyarnokletochnye mekhanizmy inaktivatsii svobodnykh radikalov v biologicheskikh sistemakh // *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2006. N 7. P. 29–36. (In Russ.)
5. Catalases in plants: gene structure, properties, regulation, and expression / J. G. Scandalios, L. Guan, A. N. Polidoros // *Oxidation stress and the Molecular Biology of antioxidant defenses*. New-York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997. P. 343–406.
6. Superoxide radical and Superoxide dismutases / I. Fridovich // *Annu. Rev. Biochem.* 1995. Vol. 64. P. 97–112.
7. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling / Y. Wang, R. Branicky, A. Nom, S. Hekimi // *Journal of Cell Biology*. 2018. Vol. 217(6). P. 1915–1928. DOI: 10.1083/jcb.201708007
8. Proposed Mechanism of Catalase. Catalase: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Oxidoreductase: Catalase Structural Tutorial / E. Boon, A. Downs, D. Marcey // *Physiol. Rev.* 2007. N 2. P. 35–38.
9. Diversity of structures and properties among catalases / P. Chelikani, I. Fita, P. C. Loewen // *CMLS Cellular and Molecular Life Sciences*. 2004. Vol. 61. P. 192–208. DOI: 10.1007/s00018-003-3206-5
10. Plant peroxidases : interaction between their prostetic groups / M. J. R. Marañón, van R. B. Huystee // *Phytochemistry*. 1994. Vol. 37. P. 1217–122. DOI: 10.1016/S0031-9422(00)90388-1
11. Isolation of tobacco isoperoxidases accumulated in cell-suspension culture medium and characterization of activities to cell wall metabolism / A. de Marco, P. Guzzardi, I. Jamet // *Plant Physiol*. 1999. Vol. 120. P.371–382. DOI: 10.1104/pp.120.2.371
12. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause, or consequence / B. Halliwell // *Lancet*. 1994. Vol. 344. P. 721–724. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)92211-x
13. Barley coleoptile peroxidases, purification, molecular cloning, and induction by pathogens / B. K. Kristensen, H. Bloch, S. L. Rasmussen // *Plant Physiol*. 1999. Vol. 120. P. 501–512. DOI: 10.1104/pp.120.2.501
14. Maksimenko A. V., Tishchenko E. G. Modifikatsiya katalazy khondroitinsul'fatom // *Biokhimiya*. 1997. Vol. 62. N 10. P. 1364–1368. (In Russ.)

## СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА С ПОМОЩЬЮ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Романов Н.К., студ. 3 курса

Руководитель: **Приходько В.А.**, канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры фармакологии  
и клинической фармакологии (ORCID: 0000-0002-4690-1811; ResearcherID: ABI-3545-2020)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 4, Российская Федерация

E-mail: nikolaj.romanov@spcpu.ru

В настоящей работе рассматриваются актуальные вопросы фармакотерапии рассеянного склероза с помощью препаратов моноклональных антител, обладающих мишень-специфическим действием. Исследование направлено на анализ механизмов действия, клинической эффективности и профиля безопасности таких препаратов, как натализумаб, алемтузумаб и окрелизумаб.

**Ключевые слова:** *рассеянный склероз, моноклональные антитела, окрелизумаб, алемтузумаб, натализумаб, аутоиммунные заболевания.*

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся разрушением миелиновой оболочки нервных волокон. Существуют различные формы РС, включая рецидивирующе-ремиттирующий РС (РРРС), который характеризуется чередованием обострений и ремиссий; первично-прогрессирующий РС (ППРС), при котором наблюдается постепенное ухудшение состояния без явных обострений; вторично-прогрессирующий РС (ВПРС), который изначально может начаться как РРРС, но со временем переходит в постоянно прогрессирующую форму; и прогрессирующе-рецидивирующий РС (ПРРС) – редкая форма с прогрессирующим течением симптомов с самого начала заболевания с возможными обострениями.

Фармакотерапия РС подразумевает использование препаратов для купирования обострений РС, препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) и средств симптоматической терапии. ПИТРС – лекарственные средства, предупреждающие обострения РС, замедляющих его прогрессирование и снижающих риск инвалидизации пациента. Согласно актуальным российским клиническим рекомендациям, ПИТРС I линии представлены препаратами  $\beta$ -интерферона, глатирамера ацетатом, терифлуномидом и диметилфумаратом. К ПИТРС II линии относятся иммунодепрессант финголимод, цитостатики кладрибин и митоксантрон, а также три препарата моноклональных антител (МКАТ): натализумаб, алемтузумаб и окрелизумаб. Разработка препаратов МКАТ в свое время стала значительным прорывом в терапии РС, поскольку эти средства обладают высокой специфичностью и по эффективности зачастую превосходят препараты интерферонов и малые молекулы. Несмотря на это, РС остается неизлечимым заболеванием с зачастую плохо контролируемым течением, и разработка новых МКАТ для его терапии является актуальной задачей современной фармакологии и биотехнологии.

МКАТ – это белки, продуцируемые одним клоном клеток и обладающие свойствами естественных антител иммунной системы. Они нацелены на уникальные антигены, присутствующие на поверхности клеток или циркулирующие в организме, что обеспечивает высокую специфичность их фармакологического действия. Мышинные МКАТ получают из гибридов, созданных путем слияния В-лимфоцитов иммунизированных мышей или крыс с клетками миеломы мышей. Такие МКАТ существенно отличаются от человеческих антител и обладают высокой иммуногенностью, в связи с чем были разработаны технологии их химеризации и гуманизации. Химерные МКАТ в своей структуре имеют более 65 %, гуманизированные МКАТ – до 95 % человеческого иммуноглобулина, что снижает их иммуногенность и увеличивает терапевтический эффект. Действие МКАТ на организм включает блокировку патогенных молекул, уничтожение целевых клеток через активацию иммунной системы или модификацию иммунного ответа. Это делает МКАТ мощным инструментом в лечении аутоиммунных, онкологических, инфекционных и многих других заболеваний. В отличие от традиционных иммунодепрессантов, МКАТ специфично воздействуют на отдельные разновидности клеток иммунной системы, что позволяет точно управлять воспалительным процессом при РС и, в свою очередь, более выраженно замедлять прогрессирование болезни и снижать частоту обострений.

Первым препаратом из класса МКАТ для терапии РС стал натализумаб, одобренный FDA в 2004 году. Натализумаб представляет собой гуманизированный моноклональный иммуноглобулин (Ig) G1, мишенью которого является молекула клеточной адгезии интегрин- $\alpha$ 4. Натализумаб подавляет взаимодействие активированных лимфоцитов и моноцитов с клетками эндотелия гематоэнцефалического барьера, тем самым препятствуя их миграции в центральную нервную систему. В рандомизированном клиническом исследовании AFFIRM, включившем 942 пациента с РРРС, натализумаб уменьшал среднегодовую частоту обострений на 68 % по сравнению с плацебо и снижал риск инвалидизации. Наиболее серьезным побочным эффектом препарата оказалась прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), вызываемая полиомавирусом человека-2 на фоне иммуносупрессии. В рандомизированном исследовании III фазы NOVA была подтверждена эффективность натализумаба в качестве средства монотерапии РРРС.

С 2010 г. натализумаб в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий (Тизабри®) зарегистрирован в России. Согласно клиническим рекомендациям, одобренным Научно-практическим советом Минздрава РФ (2022 г.), натализумаб (300 мг внутривенно 1 раз в 28 дней) как ПИТРС II линии рекомендуется пациентам старше 18 лет с быстро прогрессирующим или высокоактивным РРРС с целью предотвращения обострений и радиологической активности

заболевания и снижения риска инвалидизации с уровнем убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Вторым препаратом класса МКАТ стал алемтузумаб – рекомбинантный гуманизированный IgG1, направленный на антиген CD52, экспрессирующийся на мембранах Т- и В-лимфоцитов, в меньшей степени – моноцитов, дендритных клеток и естественных киллеров. Применение алемтузумаба преимущественно сокращает численность циркулирующих Т- и В-лимфоцитов путем антитело- и комплемент-опосредованного цитолиза с последующей их репопуляцией. Эффективность алемтузумаба была подтверждена результатами рандомизированных исследований с активным контролем (интерфероном-β-1а) SAMMS223 (334 пациента с РППС) и CARE-MS I и II (581 и 840 пациентов соответственно). Препарат снижал радиологическую активность РС, снижал частоту рецидивов и увеличивал число пациентов без симптомов заболевания по сравнению с интерферонотерапией. Наиболее характерные побочные эффекты препарата носили иммуноаллергический характер и были опосредованы синдромом высвобождения цитокинов.

В 2016 году алемтузумаб (Алемтрада<sup>®</sup>, концентрат для приготовления раствора для инфузий) прошел государственную регистрацию в РФ. Препарат рекомендован пациентам старше 18 лет с быстро прогрессирующими или высокоактивными формами РППС как ПИТРС II линии наравне с натализумабом (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1). Стандартная доза составляет 12 мг внутривенно в 2 курса терапии: 5 инфузий в 1-й год и 3 инфузии во 2-й год.

Окрелизумаб – рекомбинантное гуманизированное МКАТ, связывающее CD20-антиген В-лимфоцитов. CD20-позитивные В-лимфоциты играют ключевую роль в поражении миелиновой оболочки и аксонов нервных клеток при РС. Снижение численности В-лимфоцитов путем антителозависимого фагоцитоза и цитотоксичности приводит к уменьшению патологического воспаления и разрушения миелиновых оболочек. Эффективность окрелизумаба была подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях III фазы OPERA I и OPERA II, включивших 1651 пациента с РППС, и ORATORIO, проведенного с участием 725 больных ПППС. Окрелизумаб значительно уменьшал среднегодовую частоту обострений РС по сравнению с интерфероном-β-1а, замедлял инвалидизацию пациентов, положительно влиял на суррогатные конечные точки по данным магнитно-резонансной томографии. Кроме этого, препарат показал эффективность при активном РППС в исследовании IV фазы PRO-MSACTIVE.

С 2017 года окрелизумаб в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий под торговым наименованием Окревус<sup>®</sup> разрешен к применению на территории РФ. Согласно российским клиническим рекомендациям, окрелизумаб (600 мг внутривенно 1 раз в 6 месяцев) как ПИТРС II линии может быть назначен пациентам старше 18 лет с быстро прогрессирующим РППС с уровнем убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2). При стойком субоптимальном ответе на терапию двумя и более ПИТРС I линии также может быть назначен окрелизумаб. Существует некоторый положительный опыт смены натализумаба на окрелизумаб в отношении риска ПМЛ.

В США для лечения различных форм РС зарегистрированы и другие препараты МКАТ, такие как ублитуксимаб (Briumvi<sup>®</sup>), даклизумаб (Zinbryta<sup>®</sup>) и офатумумаб (Kesimpta<sup>®</sup>), нацеленные на CD20-антиген с различной эпитопной специфичностью. Современные клинические исследования проводятся с целью оценки эффективности и безопасности зарегистрированных препаратов МКАТ при различных формах РС, а также первичной оценки эффективности новых потенциальных средств его лечения, таких как анти-CD20-МКАТ ритуксимаб. Разработка препаратов МКАТ считается одним из наиболее перспективных направлений поиска инновационных средств лечения РС.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.29 Клиническая фармакология

76.29.51 Неврология

УДК 61:615.214.2

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ СВОЙСТВ ГМЛ-3 НА МОДЕЛЯХ ВЫНУЖДЕННОГО ПЛАВАНИЯ ПО ПОРСОЛТУ И ПОДВЕШИВАНИЯ ЗА ХВОСТ

**Садовский М.С.**, младший научный сотрудник

лаборатории молекулярной фармакологии (ORCID: 0000-0001-6499-4292)

Руководители: **Котельникова С.О.**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии (ORCID: 0000-0001-7083-5298),

**Зайнуллина А.Ф.**, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной фармакологии (ORCID: 0000-0003-1019-9677)

Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий  
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8, Российская Федерация

**E-mail:** sadovskii@academpharm.ru

В данной работе выявлена антидепрессивная активность у лиганда TSPQ, субстанции ГМЛ-3, в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг на двух поведенческих моделях при однократном пероральном введении крысам в сравнении с амитриптилином.

**Ключевые слова:** тест Порсолта, белок TSPQ, подвешивание за хвост, твин-80.

Депрессии различной этиологии являются одним из наиболее часто встречающихся видов психических расстройств и значимой медико-социальной проблемой. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), депрессией страдают более 350 миллионов человек в мире, что составляет в среднем 4-6 % популяции, а среди больных хроническими соматическими заболеваниями распространенность депрессивных расстройств достигает 20-60 %. Патогенез депрессивных расстройств сопряжен с расстройствами моноаминергической, глутаматергической и ГАМК-ергической нейротрансмиссии, дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, дефицитом нейротрофических факторов и эндогенных нейростероидов, активацией процессов нейровоспаления, синаптической дисфункцией и другими факторами. Несмотря на наличие эффективных фармакотерапевтических средств, гетерогенность патогенеза депрессий, индивидуальная вариабельность ответа на терапию, побочные эффекты, а также длительный период применения антидепрессантов до достижения клинического эффекта, определяет необходимость разработки лекарственных средств, реализующих свое действие посредством различных механизмов, с влиянием на функциональное состояние мишеней, вовлеченных в патогенез заболевания.

Транслокатормый белок TSPO (18 кДа) вовлечен в патогенез нейропсихиатрических заболеваний и рассматривается в качестве мишени для разработки средств фармакотерапии. В различных экспериментальных моделях *in vivo* было продемонстрировано, что лиганды TSPO обладают нейропротективной, анксиолитической, антидепрессивной активностью, а также противовоспалительными свойствами. В ФГБНУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова была разработана группа оригинальных лигандов TSPO на основе пирроло[1,2-*a*]пиперазина, среди которых для дальнейшей разработки было отобрано соединение ГМА-3 (*N*-бутил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиперазин-3-карбоксамида). Радиолигандные исследования подтвердили аффинность ГМА-3 по отношению к TSPO ( $K_i = 5.3 \times 10^{-7}$  M).

Целью данной работы является изучение антидепрессивных свойств субстанции ГМА-3 в разных дозах в тесте Порсолта и в тесте «Подвешивание за хвост» при однократном пероральном введении.

На первом этапе проводилось изучение антидепрессивных свойств субстанции ГМА-3 в тесте Порсолта (рис.). Исследование выполнено на беспородных крысах-самцах, случайным образом разделенных на группы. Каждая экспериментальная группа состояла минимум из 8, но не более 10 животных. В качестве контроля для субстанции ГМА-3 использовали группы животных, которым вводили раствор твин-80. Животным за 60 мин до тестирования перорально вводили: дистиллированную воду, ГМА-3 в дозах 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, препарат сравнения amitriptilin в дозе 10 мг/кг. Суспензию ГМА-3 готовили с твин-80. Установка для создания депрессивноподобного состояния по методу Порсолта у крыс представляет собой сосуд цилиндрической формы диаметром 20 см и высотой 45 см. Цилиндр наполняют на 2/3 водой, температура которой поддерживается на уровне  $25 \pm 1$  °C. Регистрацию поведения осуществляли в течение 6 мин. Основным параметром, который оценивали, было суммарное время иммобильности животного в течение этого времени. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы GraphPad Prism 8.01.

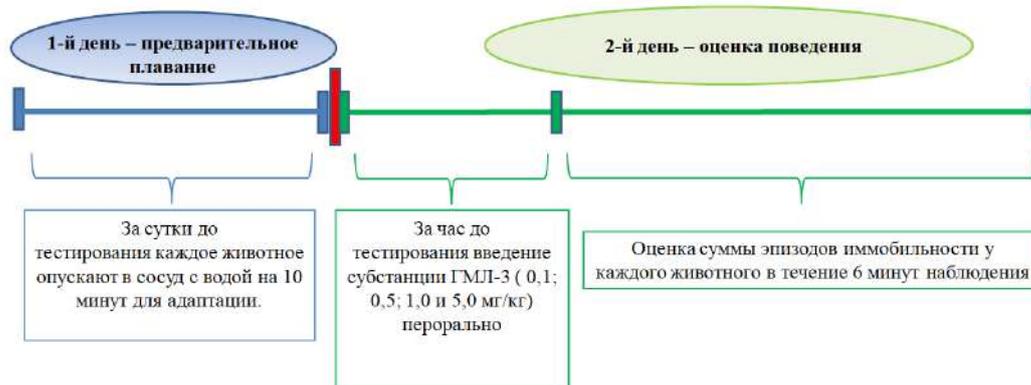


Рисунок. Дизайн эксперимента

На следующем этапе для подтверждения результатов, полученных ранее, было проведено исследование антидепрессивной активности субстанции в тесте «Подвешивание за хвост». Исследование выполнено в тех же дозах и с растворителем твин-80. Тест основан на наблюдении за мышами, подвешенными за хвост, которые чередуют периоды неподвижности и активности. Мышей подвешивали за хвост на клейкий пластырь за перекладину, находившуюся в 35 см от поверхности стола. Пластырь закреплялся примерно в 1 см от кончика хвоста. Животные были подвешены в течение 6 минут, в течение которых отмечалось время иммобилизации. Мышей считали неподвижными, только когда они висели пассивно и абсолютно неподвижно.

Показано, что при однократном введении субстанции ГМА-3 в дозах 0,1, 0,5 и 1,0 мг/кг у крыс наблюдалось достоверно значимое снижение времени иммобильности в тесте Порсолта по сравнению с контрольной группой животных, которым вводили раствор твина в воде (табл. 1, 2).

**Таблица 1 – Изучение антидепрессивной активности субстанции ГМА-3 у крыс с использованием эмульгатора твин-80 в тесте вынужденного плавания по Порсолту при однократном пероральном введении**

Соединение	Доза, мг/кг	Количество животных в группе	Время иммобильности, с
Контроль (твин-80)	–	10	217,2±17,0
ГМА-3	0,1	10	172,5±20,0
	0,5	10	121,4±26,1*
	1,0	10	100,8±17,6*
Амитриптилин	–	10	86,7±19,9*

Примечание: \* достоверность отличий от группы контроля (критерий Краскела-Уоллиса) при  $p < 0,05$ ; данные представлены в виде «среднее ± стандартной ошибки среднего»

**Таблица 2 – Изучение антидепрессивной активности субстанции ГМА-3 у крыс с использованием эмульгатора твин-80 в тесте подвешивания за хвост при однократном пероральном введении**

Соединение	Доза, мг/кг	Количество животных в группе	Время иммобильности, с
Контроль (твин-80)	–	10	217,2±17,0
ГМА-3	0,1	10	23,55 (2,78-27,3)
	0,5	10	4,5 (0,23-9,0) *
	1,0	10	1,5 (0,23-6,08) *
Амитриптилин	–	10	0,15 (0,0-1,35) *

Примечание: \* достоверность отличий от группы контроля (критерий Краскела-Уоллиса) при  $p < 0,05$ ; данные представлены в виде «медиана (верхний; нижний квартиль)»

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено в одном тесте и подтверждено в другом, что субстанция ГМА-3 при однократном пероральном введении проявляет антидепрессивную активность, достоверно уменьшая время иммобильности у крыс в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках государственного задания «Создание методологии лечения тревожно-депрессивных и нейродегенеративных заболеваний на основе фармакологической регуляции системных механизмов нейропротекции» (2021-2024), № государственной регистрации 122020100255-0.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 34.00.00 Биология
- 34.05.17 Методы биологических исследований
- 76.00.00 Медицина и здравоохранение
- 76.31.00 Фармакология

УДК 615.262.1

### РЕГЕНЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПОЗИЦИИ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА С L-ЛИЗИНОМ *IN VIVO*

Свотин А.А., асп. 1 курса (ORCID: 0009-0001-5360-8816)

Руководители: Терехов Р.П., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры химии (ORCID: 0000-0001-9206-8632), Селиванова И.А., д-р фармацевт. наук, профессор, профессор кафедры химии (ORCID: 0000-0002-2244-445X) Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация  
E-mail: svotin\_a\_a@staff.sechenov.ru

В работе описано исследование ранозаживляющей активности композиции флавоноида дигидрокверцетина с L-лизином на модели ожога IIIA степени у крыс линии Wistar. Установлена высокая ранозаживляющая активность, по данным гистологического анализа к 28 дню наблюдается четкая дифференциация эпидермального и дермального слоев, что указывает на целесообразность разработки лекарственного препарата на ее основе.

**Ключевые слова:** флавоноиды, дигидрокверцетин, лизин, композиция, крысы, ранозаживляющие свойства, гистохимический анализ.

Дигидрокверцетин (ДКВ), также известный как таксифолин, является природным флаванолом, получаемым в промышленных масштабах из древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica* LEDEB.) и лиственницы даурской (*Larix*

*daburica* TURCZ.). В ряде исследований показана противовоспалительная и ранозаживляющая активность этого флавоноида [1, 2].

В настоящее время он зарегистрирован в Российской Федерации и в Республике Казахстан как фармацевтическая субстанция. Одним из препятствий для разработки новых препаратов с данным флавоноидом является его ограниченная растворимость в воде при комнатной температуре («очень мало растворим» в терминах ГФ РФ XV и фармакопее ЕАЭС).

Ранее была получена и исследована водорастворимая («очень легко растворим») композиция на основе ДКВ с L-лизина моногидратом. Представляло интерес изучить фармакологическую активность полученного объекта.

Таким образом, **целью** исследования является изучение ранозаживляющих свойств композиции ДКВ с L-лизином на модели ожога IIIА степени у крыс.

Для получения композиции ДКВ (АО «Аметис», Россия) смешивали и растирали в течение 10 минут с L-лизина моногидратом («AppliChem», Германия) в мольном соотношении 1:2. Полученную смесь растворяли в воде дистиллированной в концентрации 50 мг/мл в пересчете на ДКВ.

Документальное исследование осуществляли на базе вивария ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Проведение эксперимента одобрено ЛЭК Сеченовского Университета (протокол №19-20 от 02.07.2020).

Шестьдесят особей крыс-самцов линии Wistar случайным образом распределяли по 5 группам в зависимости от планируемого вида лечения, затем они проходили акклиматизацию в течение 7 дней. Животных содержали по 6 особей в поликарбонатных клетках с откидной металлической решетчатой крышкой с площадью дна 1500 см<sup>2</sup> и высотой 21 см. Температуру в помещении поддерживали на уровне 23 °С, а относительную влажность – от 50 до 60 %.

Для формирования модели ожога IIIА степени использовали широко применяемую методику в доклинических исследованиях: на выбритую спину крысы, введенной в глубокий наркоз, на 20 с помещали предварительно разогретый до 105±5 °С металлический груз (200 г) с площадью соприкосновения 5 см<sup>2</sup> [3, 4].

Воздействие, ежедневно оказываемое на подопытных животных в ходе эксперимента, осуществляли в соответствии с группой лечения. Группа I – отрицательный контроль, поверхность ожога смачивали водой дистиллированной. Группа II – положительный контроль, наносили облепиховое масло (ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»). В группе III ожог обрабатывали суспензией ДКВ в воде дистиллированной с концентрацией 50 мг/мл. Группа IV получала аналогичное воздействие раствором L-лизина моногидрата в воде дистиллированной (C=50 мг/мл). Группа V – лечение композицией ДКВ с L-лизином (концентрация в пересчете на чистый ДКВ 50 мг/мл).

Для оценки площади раневой поверхности применяли контактный метод Поповой, заключающийся в наложении на поверхность раны прозрачной пленки, на которую при помощи маркера отмечали края, после чего площадь рассчитывали при помощи масштабной-координатной чертежной бумаги.

Для проведения морфологических исследований осуществляли забор тканей раны на границе со здоровыми участками кожи. Образец фиксировали в 10 % растворе формалина и заливали раствором парафин/воск в соотношении 95/5. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону.

Результаты анализа ранозаживляющих свойств с учетом группы лечения представлены в таблице. Выявлено, что при лечении ожога полученной композицией наблюдается быстрая регенерация тканей в период с 1 по 14 день: площадь повреждения уменьшается на 28,6 %. Для суспензии ДКВ в этот период установлена сопоставимая скорость ранозаживления, однако в период с 14 по 21 день в этой группе она резко падает, сильно уступая композиции.

**Таблица – Анализ ранозаживляющих свойств композиции**

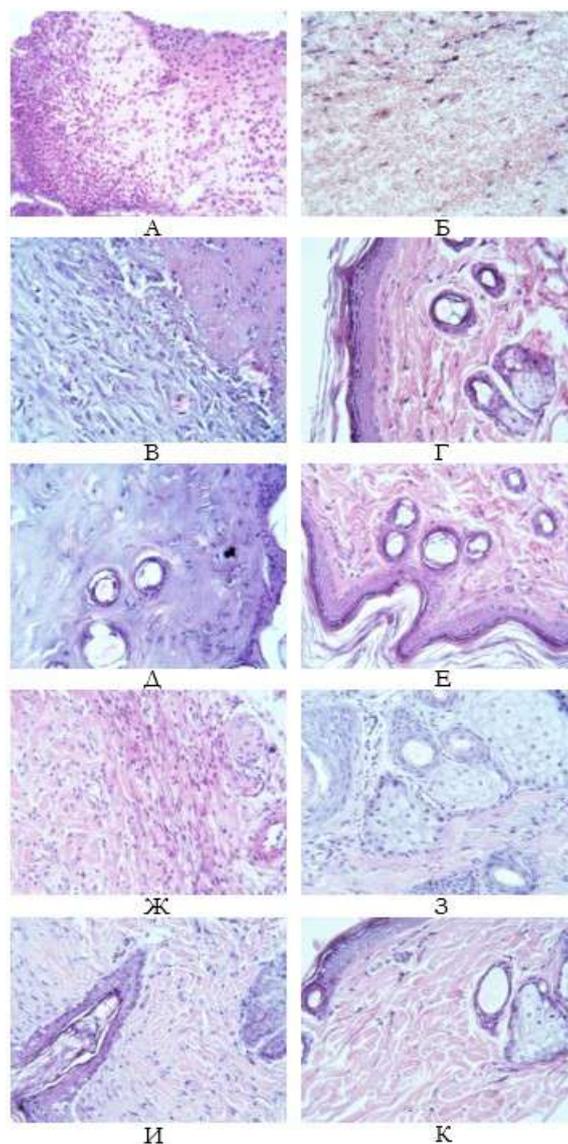
Группа	Площадь раны, см <sup>2</sup>						Средняя скорость застания раны, %
	День 1	День 7	День 14	День 21	День 28	День 35	
I	5,5±0,4	5,2±0,3	4,6±0,3	2,4±0,4	0,8±0,3	0,6±0,4	2,59±0,24
II	5,3±0,2	5,8±0,4	4,3±0,5	1,6±0,4	0,5±0,1	0,2±0,2	2,83±0,15
III	5,8±0,4	5,4±0,3	4,1±0,6	2,4±0,5	0,4±0,1	0,3±0,1	2,79±0,40
IV	5,5±0,4	5,4±0,3	4,6±0,4	2,6±0,5	0,5±0,1	0,3±0,1	2,69±0,28
V	5,6±0,3	5,1±0,5	4,0±0,5	1,9±0,6	0,3±0,1	0,1±0,1	2,93±0,17

Гистологическая картина группы отрицательного контроля на 7 сутки после моделирования ожоговой раны показывает, что участки кожи неэпителизованы, дерма заполнена большим количеством фибробластов и плазматических клеток, ее морфологический статус показал зоны обширной мононуклеарной инфильтрации (рис. А). На 35 сутки отмечено слабое формирование эпидермальной ткани, участок дермы заполнен малым количеством фибробластов, наблюдаются инфильтрация лимфоцитами и кровоизлияния, а на некоторых участках – небольшое количество коллагеновых волокон (рис. Б).

В группе положительного контроля на 7 сутки после моделирования ожога гистологическая картина кожи характеризуется поражением эпителиальной ткани, характерным и для отрицательного контроля на 1 сутки. Улучшение выявлено на 21 сутки: поверхность кожи начинает эпителизоваться, граница между дермой и эпидермисом относительно ровная, определяются дифференцированные слои, фибриллярные структуры и венозное полнокровие (рис. В). На 35 сутки

наблюдали увеличение количества коллагеновых волокон, снижение количества клеток фибробластического ряда. Начинает формироваться рубец (рис. Г).

В группе, получавшей лечение суспензией ДКВ, на 7 сутки после моделирования ожоговой раны дно раны было покрыто струпом, содержащим фибрин и лейкоциты. Под ним ткань инфильтрирована нейтрофилами, и наблюдали венозное полнокровие. С края раны эпителиальный пласт нарастает на дно раны, идет активное формирование рубца (рис. Д). На 35 сутки отмечено образование келоидного рубца: частичное венозное полнокровие, большое количество коллагеновых волокон, часть грануляционной ткани замещается рубцовой (рис. Е).



**Рисунок. Микропрепараты кожи. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение  $\times 400$ . А, Б – отрицательный контроль на 7 и 35 дни соответственно; В, Г – положительный контроль (облепиховое масло) на 21 и 35 дни соответственно; Д, Е – группа лечения суспензией ДКВ на 7 и 35 дни соответственно; Ж, З – группа лечения раствором лизина на 7 и 28 дни соответственно; И, К – группа лечения композицией ДКВ-лизин на 7 и 28 дни соответственно**

При лечении раствором лизина на 7 сутки отмечено формирование слабодифференцированного эпидермального слоя, большое количество активированных фибробластов, заметны тонкие волокна коллагена (рис. Ж). На 28 сутки увеличилось количество коллагеновых волокон, наблюдали венозное полнокровие, участки эпидермиса четко дифференцированы, в дерме – повышенное количество клеток вокруг сосудов. Идет процесс формирования келоидного рубца (рис. З).

В группе лечения композицией ДКВ с L-лизином на 7 день после формирования ожогового очага и воздействия композиции можно дифференцировать слои эпидермиса. В дерме наблюдаются коллагеновые волокна в умеренном количестве, большое количество клеток фибробластического ряда, венозное полнокровие (рис. И). На 28 сутки четко дифференцирован эпидермальный и дермальные слои, отчетливо видно большое количество коллагеновых волокон. В объеме дермы снижается число фибробластов, что указывает на процесс активного формирования келоидного рубца (рис. К). На 35 сутки морфологическая картина остается неизменной.

Таким образом, в ходе исследования установлено, что, несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в скорости ранозаживления, лечение композицией ДКВ с L-лизином характеризуется меньшей патологией процессов

регенерации тканей, что указывает на целесообразность разработки лекарственного препарата на ее основе с целью дальнейшей трансляции результатов фундаментальных исследований на стадию клинических испытаний.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 31.00.00 Химия
- 31.23.39 Кумарины, флавоноиды, антоцианы и родственные соединения
- 34.00.00 Биология
- 34.45.21 Частная фармакология

### ЛИТЕРАТУРА

1. In vivo antimicrobial and wound-healing activity of resveratrol, dihydroquercetin, and dihydromyricetin against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida albicans* / A. B. Shevelev [et al.] // *Pathogens*. 2020. Vol. 9(4). P. 296. DOI: 10.3390/pathogens9040296
2. Сравнительное изучение ранозаживляющих свойств псевдополноморфных модификаций дигидрокверцетина / Р. П. Терехов, И. А. Селиванова, М. Н. Анурова [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020. Т. 170. N 10. С. 452–456.
3. Alemzadeh E., Oryan A., Mohammadi A. A. Hyaluronic acid hydrogel loaded by adipose stem cells enhances wound healing by modulating IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ 1, and bFGF in burn wound model in rat // *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2019. Vol. 108(2). P. 555–567. DOI: 10.1002/jbm.b.34411
4. Comparison of efficacy of topical phenytoin with hypericin in second-degree burn wound healing: An experimental study in rats / H. Sayar [et al.] // *Med. Sci. Monit. Basic. Res.* 2014. Vol.20. P. 36–46. DOI: 10.12659/MSMBR.890337

### SUMMARY

#### REGENERATIVE ACTIVITY OF DIHYDROQUERCETIN COMPOSITION WITH L-LYSINE *IN VIVO*

Svotin A.A., 1<sup>st</sup> year PhD student (ORCID: 0009-0001-5360-8816)

Academic advisors: Terekhov R.P., PhD, associate professor at the Department of Chemistry (ORCID: 0000-0001-9206-8632),

Selivanova I.A., PhD, Prof., professor at the Department of Chemistry (ORCID: 0000-0002-2244-445X)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

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

E-mail: svotin\_a\_a@stafft.sechenov.ru

This study focus of wound healing activity of the dihydroquercetin composition with L-lysine, using third-degree burn model in Wistar rats. High wound healing activity has been shown. Clear differentiation of epidermal and dermal layers is observed at day 28 by histochemical analysis. So, it is further drug development on the composition basis is relevance.

**Key words:** *flavonoids, dihydroquercetin, lysine, composition, rats, wound healing properties, histochemical analysis.*

### REFERENCES

1. In vivo antimicrobial and wound-healing activity of resveratrol, dihydroquercetin, and dihydromyricetin against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida albicans* / A. B. Shevelev [et al.] // *Pathogens*. 2020. Vol. 9(4). P. 296. DOI: 10.3390/pathogens9040296
2. Comparative study of wound-healing activity of taxifolin pseudopolymorphic modifications / R. P. Terekhov [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020. Vol. 170. N 10. P. 452–456. (In Russ).
3. Alemzadeh E., Oryan A., Mohammadi A. A. Hyaluronic acid hydrogel loaded by adipose stem cells enhances wound healing by modulating IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ 1, and bFGF in burn wound model in rat // *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2019. Vol. 108(2). P. 555–567. DOI: 10.1002/jbm.b.34411
4. Comparison of efficacy of topical phenytoin with hypericin in second-degree burn wound healing: An experimental study in rats / H. Sayar [et al.] // *Med. Sci. Monit. Basic. Res.* 2014. Vol.20. P. 36–46. DOI: 10.12659/MSMBR.890337

## ОЦЕНКА РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ЭФФЕКТА ГИДРОГЕЛЕЙ НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖОГА У ГРЫЗУНОВ

Семивеличенко Е.А.<sup>1</sup>, заместитель начальника центра экспериментальной фармакологии (ORCID: 0000-0002-8464-7711),  
Романовский А.С.<sup>1</sup>, студ. 5 курса (ORCID: 0009-0004-1782-7378)

Руководители: Ивкин Д.Ю.<sup>1</sup>, канд. биол. наук, доц., начальник центра экспериментальной фармакологии  
(ORCID: 0000-0001-9273-6864),

Еремин Е.В.<sup>2,3</sup>, канд. хим. наук, старший научный сотрудник аналитической лаборатории №20,  
доцент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего (ORCID: 0000-0003-3325-187X)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация

<sup>2</sup>Институт высокомолекулярных соединений РАН  
199004, Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., д. 31, Российская Федерация

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет  
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

E-mail: evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

Изучено влияние гидрогелей, содержащих комплексы кальция и/или иономеры на основе комплексов меди (II), на скорость заживления раневой поверхности, образованной в результате термического ожога. В ходе эксперимента установлено, что гидрогели обладают умеренной ранозаживляющей способностью, а гидрогели с составом 1 и составом 5 показали наилучшую эффективность в сравнении с препаратом сравнения Депантенол®.

**Ключевые слова:** ожог, гидрогель, комплекс, иономер, ранозаживление, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, медь, кальций.

Кожа является важным пограничным органом, выполняет барьерную, регуляторную, рецепторную и синтезирующую функции. Она отделяет окружающую среду от внутренней среды организма, тем самым предотвращая попадание бактерий, вирусов и грибов извне. Состоит из трёх частей: эпидермис, дерма и подкожная клетчатка.

Термический ожог – это поражение кожи с полным или частичным разрушением клеток кожи и/или нижележащих тканей. В результате нарушается целостность покрова, кровоснабжение, возникает тромбоз, нарушается местный иммунитет, что в итоге может привести к колонизации раны бактериями и присоединению вторичной инфекции с дальнейшим развитием сепсиса [1].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ежегодно 11 миллионов человек страдают от ожоговых ран, и 180 000 случаев заканчиваются летальным исходом [2]. В Российской Федерации в 2022 г. за медицинской помощью с термическими ожогами обратились 203 000 человек, из них умерло 6 120. Ожоговый травматизм составляет 1,6 % от всех травм, вызванных внешним воздействием [3]. Несмотря на развитие регенеративной терапии и комбустиологии, лечение ожоговых больных до сих пор является сложной задачей, так как не разработаны и не внедрены идеальные наружные средства лечения ожоговых ран, к тому же в 94 % случаев в ране обнаруживаются бактерии. На данный момент препаратами, ускоряющими регенерацию тканей при ожоге, являются декспантенол, метилурацил, облепиховое масло, препараты ультрафильтратов телячьей крови [1]. Однако они имеют ряд недостатков, которые ограничивают их использование. В совокупности эти факторы определяют время госпитализации пациента. Так, в России средняя длительность пребывания на койке составляет 17,9 дней, а занятость койки составляет 262,7 дня. Это, в свою очередь, определяет финансовую стоимость ведения одного больного [3]. Именно поэтому актуальны разработка и поиск новых субстанций, обладающих высоким ранозаживляющим эффектом.

Гидрогели представляют собой сшитые полимерные цепи с трехмерной (3D) сетчатой структурой, которые могут поглощать относительно большие количества жидкости. Из-за высокого содержания воды, мягкой структуры и пористости гидрогели напоминают живые ткани. Они могут быть гибкими и мягкими, что является результатом их способности поглощать воду. Для создания гидрогелей можно использовать химическое или физическое сшивание природных или синтетических полимерных цепей. Преимущества гидрогелей: возможность регулировать биоразлагаемость и биосовместимость путём модификации функциональных групп, обеспечивают увлажнение раны, образуют защитный барьер на поверхности раны, обеспечивают газообмен, ускоряют заживление, имеется возможность введения в состав различных активных фармацевтических субстанций [4].

**Целью** данного исследования является оценка ранозаживляющего эффекта гидрогелей, содержащих комплексы кальция и/или иономеры на основе комплексов меди (II), в сравнении с препаратом Депантенол® на модели термического ожога у лабораторных крыс.

**Задачами** являются моделирование термического ожога и сравнение эффективности испытуемых гидрогелей по отношению к референтному препарату.

Синтез гидрогелей был произведен в Институте высокомолекулярных соединений РАН. Основу экспериментальных препаратов – гидрогель – готовили смешением раствора PVP ( $M_w \sim 10^6$ ), PEG-400, ацетата натрия, этанола, глицерина, триэтанолamina и воды с последующей УФ-обработкой (Hg-лампа высокого давления, 250 Вт, 20 мин). Раствор комплекса кальция  $[Ca(TEG)_2](OAc)_2$  был приготовлен взаимодействием триэтиленгликоля (TEG) и раствора  $Ca(OAc)_2$ . Иономерные комплексы  $[Cu^{II}(L)_n](polymer)$  (таблица, L = триэтилентетрамин (ТЭТА) или N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (ТМЕДА);

polymer = частично гидролизированный поливинилпирролидон (HPVP) или сополимер винилпирролидон-кетоновая кислота (VPKK)) были приготовлены растворением свежесозданного  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  в растворе полимерной карбоновой кислоты (HPVP или VPKK) с последующим добавлением аминатного лиганда L (ГЭТА или TMEDA). Во всех экспериментальных растворах концентрация  $[\text{Ca}^{2+}]$  составляла 120  $\mu\text{M}$ , концентрация  $[\text{Cu}^{2+}]$  – 120 (Группа 1-Группа 6), 240 (Группа 7) и 360 (Группа 8)  $\mu\text{M}$ .

Исследование проводилось на 45 беспородных белых крысах-самцах, которые были разделены на 9 групп по 5 крыс в каждой. Предварительно у крыс была выбрита шерсть в крестцовой и хвостовой области для доступа к коже. Ожог наносился округлым металлическим раскалённым предметом диаметром 25 мм. В результате образовалась раневая поверхность с плотным, неравномерным по толщине струпом. Затем в течение 21 дня раневые поверхности обрабатывались гидрогелем, а также референтным препаратом. В ходе эксперимента оценивалась динамика заживления раневой поверхности, а также смертность в каждой группе. Динамика заживления оценивалась по размеру площади раневой поверхности и индексу заживления. Была посчитана медиана площади раневой поверхности в каждой группе за каждые семь суток эксперимента, также рассчитан индекс заживления по следующей формуле [5]:

$$\frac{(S-S_n) \times 100}{S \times T},$$

где S – площадь раны при предыдущем измерении,  $\text{mm}^2$ ;  $S_n$  – площадь раны при данном измерении,  $\text{mm}^2$ ; T – интервал между измерениями, сутки.

Обработка данных и построение графиков проводилось в программе GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США). Для оценки различий применялся двухфакторный дисперсионный анализ. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

В ходе анализа ранозаживляющего эффекта гидрогелей и эталонного препарата были получены данные, представленные в таблице.

**Таблица – Динамика изменений показателей заживления раны**

Измеряемый показатель	S раневой поверхности по медиане в $\text{cm}^2$			Индекс заживления раны		
	7-е сутки	14-сутки	21-е сутки	7-е сутки	14-сутки	21-е сутки
Исследуемая группа						
Группа 1 Гидрогель	3,4±0,35	2.05±0,21	0,48±0,05 *	1,05±0,18	5,67±0,36	10,94±0,43 *
Группа 2 Гидрогель, [Cu(ГЭТА)](HPVP)	3,76±0,34	1.94±0,17	0.91±0,083	2,05±0,23	6,91±0,25	7,62±0,45
Группа 3 Гидрогель, [Cu(ГЭТА)](HPVP) (1 эквивалент), [Ca(ГЭГ) <sub>2</sub> ](OAc) <sub>2</sub>	3,62±0,32	2,12±0,88	0,64±0,057	3,75±0,16	5,34±0,31	8,59±0,41
Группа 5 Гидрогель, [Cu(TMEDA)](VPKK)	3,12±0,32	2,14±0,21	0,69±0,071 *	3,36±0,17	5,87±0,32	10,83±0,41 *
Группа 6 Гидрогель, [Cu(TMEDA)](VPKK), [Ca(ГЭГ) <sub>2</sub> ](OAc) <sub>2</sub>	3,39±0,31	2,36±0,22	1,47±0,13	0,25 ±0,14	4,34±0,29	3,57±0,33
Группа 7 Гидрогель, [Cu(ГЭТА)](HPVP) (2 эквивалента), [Ca(ГЭГ) <sub>2</sub> ](OAc) <sub>2</sub>	4,5±0,39	2,69±0,20	1,57±0,17	-0,42 ±0,18	5,74±0,39	5,94±0,37
Группа 9 Депантенол®	4,20±0,36	2,25±0,17	1,61±0,13	1,38±0,46	6,63±0,281	4,06±0,16

Примечание: \*значительно отличается от группы Депантенол® ( $p < 0,05$ )

В ходе эксперимента были получены следующие результаты: гидрогели 1 и 5 показали высокую эффективность, в сравнении с эталонным препаратом Депантенол®, а также в сравнении с гидрогелями 6 и 7. Гидрогели 2 и 3 показали более низкую эффективность, чем 1 и 5, но более высокую, чем эталонный препарат и гидрогели 6 и 7.

В группе 1 на 21-е сутки площадь раны уменьшилась на 82,03 %, и в группе 5 – на 76,20 % по сравнению с контролем (48,8 %) ( $p < 0,05$ ,  $p_1 = 0,0318$ ,  $p_2 = 0,0408$ ). В группе 2 – на 67,88 %, в группе 3 – на 56,94 %. В группе 6 – на 40,4 %, группе 7 – на 47,01 %. Результаты измерения площади раневой поверхности по медиане представлены графически на рисунке 1.

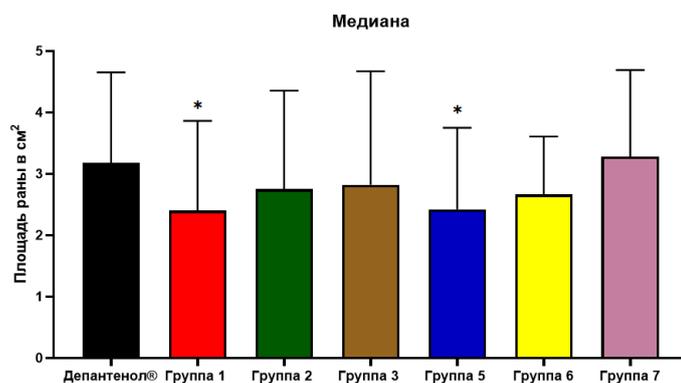


Рисунок 1. Динамика заживления раны по медиане. \* $p < 0.05$

Полученные данные индекса заживления говорят о максимальной эффективности гидрогелей на 21-е сутки. Гидрогели 1 и 5 имеют высокие показатели индекса заживления в сравнении с исследуемыми гидрогелями и эталонным препаратом ( $p < 0,05$ ). Гидрогели 2 и 3 обладают более низким индексом, чем 1 и 5, но выше, чем у 6, 7 и эталонного препарата. Динамика изменения индекса заживления представлена в таблице и графически на рисунке 2.

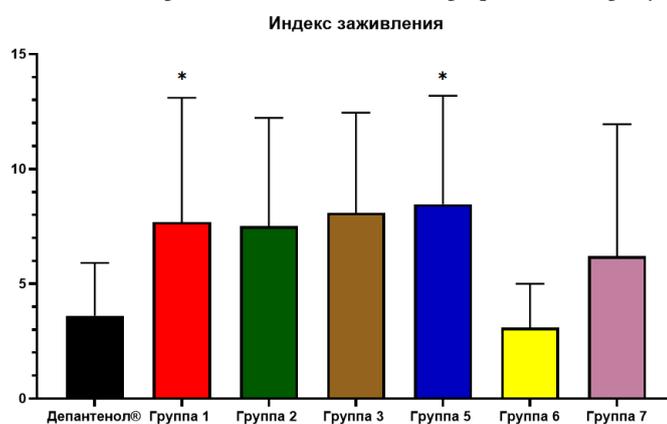


Рисунок 2. Динамика индекса заживления. \*  $p < 0.05$

Показатель выживаемости к 21-му дню составил 100 % в группах: 1, 2, 3, 5, 6, 7 и контроль. Худшая выживаемость была в группе 8, показав 100 % смертности в 1-й день. В группе 4 смертность составила 40 % на 7-й день и 100 % – на 21-й день эксперимента. Результаты представлены на рисунке 3.

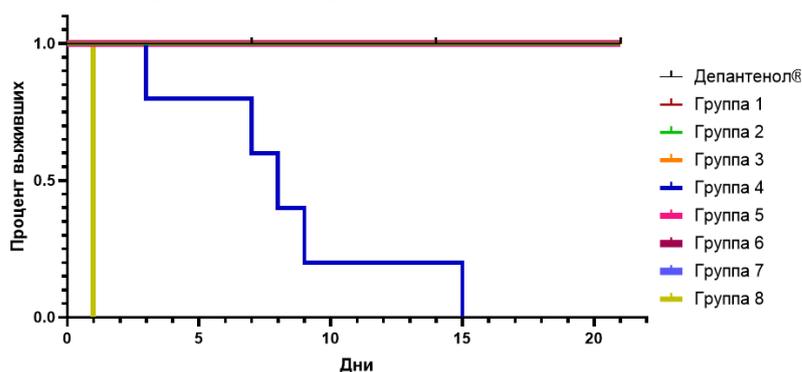


Рисунок 3. Динамика выживаемости

В ходе эксперимента выживаемость в группе Депантенол® составила 100 %, в исследуемых группах – 75 %, так как группы 4 и 8 полностью погибли к концу эксперимента из-за предположительной токсичности веществ.

Гидрогели 1 (чистый гидрогель) и 5 (гидрогель с иономером  $[Cu(TMEDA)](VPKK)$ ) показали лучший ранозаживляющий эффект на модели термического ожога в сравнение с препаратом Депантенол® и другими исследуемыми субстанциями. Гидрогели 2 (гидрогель с иономером  $[Cu(TETA)](HPVP)$ ) и 3 (гидрогель с иономером  $[Cu(TETA)](HPVP)$  и 1 эквивалентом комплекса  $[Ca(TEG)_2](OAc)_2$ ) показали ранозаживляющий эффект ниже чем состав 1 и 5, однако более высокий чем контроль. Гидрогели с составами 6 (гидрогель с иономером  $[Cu(TMEDA)](VPKK)$  и комплексом  $[Ca(TEG)_2](OAc)_2$ ) и 7 (гидрогель с иономером  $[Cu(TETA)](HPVP)$  и 2-мя эквивалентами комплекса  $[Ca(TEG)_2](OAc)_2$ ) показали самые худшие результаты в сравнении с другими субстанциями, в свою очередь состав 4 (гидрогель с  $[Ca(TEG)_2](OAc)_2$ ) и 8 (гидрогель с иономером  $[Cu(TETA)](HPVP)$  и 4-мя эквивалентами комплекса  $[Ca(TEG)_2](OAc)_2$ ) обладают высокой токсичностью, что

подтверждается быстрым увеличением смертности в группе. Это может быть вызвано быстрым и лёгким проникновением кальция в клетки, а в составе 8 – также высокой концентрацией меди, что усиливает токсичность, однако это утверждение требует дальнейшего исследования.

Гидрогели, составы которых показали высокий и умеренный ранозаживляющий эффект, представляют интерес для дальнейшего изучения.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ 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. Исследование эффективности действия препаратов на основе молекулярных комплексов аденозин-полимер на модели термического ожога / Е. Д. Семивеличенко [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т. 11. N 3. С. 209–219. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-209-219
2. Burn wound healing: clinical complications, medical care, treatment, and dressing types: the current state of knowledge for clinical practice / A. Markiewicz-Gospodarek [et al.] // Int J Environ Res Public Health. 2022. Vol. 19(3). P.1338. DOI: 10.3390/ijerph19031338
3. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник / Росстат. Москва, 2023. С. 53–56.
4. Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine / T. C. Ho [et al.] // Molecules. 2022. Vol. 27(9). P. 2902. DOI: 10.3390/molecules27092902
5. Оценка эффективности лечения ожогов 3 степени пептидом hldfb и наночастицами серебра в геле carbopol 2020 в эксперименте In vivo / А. С. Шабунин [и др.] // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. N 3. С. 4–11. DOI: 10.56871/RBR.2023.37.44.001

### SUMMARY

#### EVALUATION OF THE WOUND-HEALING EFFECT OF HYDROGELS IN AN EXPERIMENTAL BURN MODEL IN RODENTS

**Semivelichenko E.D.**<sup>1</sup>, deputy head of the Center for Experimental Pharmacology (ORCID: 0000-0002-8464-7711),  
**Romanovsky A.S.**<sup>1</sup>, 5<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0004-1782-7378)

Academic advisors: **Ivkin D.Yu.**<sup>1</sup>, PhD, head of the Center for Experimental Pharmacology (ORCID: 0000-0001-9273-6864),  
**Eremin E.V.**<sup>2,3</sup>, PhD, senior researcher at the Department/Laboratory, associate professor at the Department  
(ORCID: 0000-0003-3325-187X)

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova 14, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of macromolecular compounds of the RAS  
199004, St. Petersburg, Bolshoy pr. 31, (Vasilyevski island), Russian Federation

<sup>3</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University  
194100, Saint Petersburg, Litovskaya 2, Russian Federation

**E-mail:** evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

In this research work, the effect of preparations based on hydrogels containing calcium complexes and/or ionomers based on copper(II) complexes on the healing rate of the wound surface formed as a result of thermal burn was studied. During the experiment, it was found that hydrogels have a moderate wound healing ability, and hydrogels with composition 1 and composition 5 showed the best effectiveness in comparison with the reference drug Depanthenol®.

**Key words:** *burn, hydrogel, complex, ionomer, polyvinylpyrrolidone, polyethyleneglycol, copper, calcium.*

### REFERENCES

1. Study of the Effectiveness of Drugs Based on Molecular Complexes of Adenosine-polymer on the Model of Thermal Burn / E. D Semivelichenko [et al.] // Drug development & registration. 2022. Vol. 11. N 3. P. 209–219. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-209-219. (In Russ.)
2. Burn wound healing: clinical complications, medical care, treatment, and dressing types: the current state of knowledge for clinical practice / A. Markiewicz-Gospodarek [et al.] // Int J Environ Res Public Health. 2022. Vol. 19(3). P.1338. DOI: 10.3390/ijerph19031338
3. Healthcare in Russia 2023. Statistical collection / Rosstat. Moscow, 2023. P. 53–56. (In Russ.)
4. Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine / T. C. Ho [et al.] // Molecules. 2022. Vol. 27(9). P. 2902. DOI: 10.3390/molecules27092902

5. Evaluation of the efficacy of treatment of 3rd degree burns with hldf6 peptide and silver nanoparticles in carbopol 2020 gel in vivo experiment / A. S. Shabunin [et al.] // Russian biomedical research. 2023. Vol. 8. N 3. P. 4–11. DOI: 10.56871/RBR.2023.37.44.001 (In Russ).

УДК 616.716.8:615.01

### ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ДЕТСКОЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ

Семынина В.И., студ. 2 курса (ORCID: 0009-0007-9530-0207), Жданов В.А., студ. 3 курса (ORCID: 0000-0002-2407-4974)

Руководитель: Чечельницкая А.И., ассистент кафедры фармакологии (ORCID: 0000-0001-6102-8734)

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

394036, Воронеж, ул. Студенческая, д.10, Российская Федерация

E-mail: vera.sem.03@bk.ru

Обсуждается вопрос значения применения противомикробных средств в детской челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ). Целью данного исследования является изучение особенностей проведения антибиотикотерапии в детской челюстно-лицевой хирургии и ортопедической стоматологии; а к задачам можно отнести: повышение процента успешных разрешений данного заболевания; организация экономической эффективности антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики в ЧЛХ. Рассмотрены виды патогенных микроорганизмов, являющихся возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний в челюстно-лицевой области (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*) и методы борьбы с ними путём антибиотикотерапии (эмпирический и этиотропный). В результате проведенного исследования были сделаны следующие выводы: в области челюстно-лицевой хирургии наиболее эффективным методом проведения антибиотикотерапии является эмпирическая антибиотикотерапия; наибольшей эффективностью обладают следующие препараты: ампициллин, офлоксацин, клиндамицин, ципрофлоксацин, ко-тримоксазол.

**Ключевые слова:** антибиотикотерапия, антибиотикопрофилактика, детская челюстно-лицевая хирургия, противомикробные препараты, антибиотики, оперативное вмешательство.

Антибиотикотерапия – обширный ряд процедур, направленных на подавление развития инфекции, вызванной патогенными и условно-патогенными микроорганизмами в месте оперативного вмешательства при помощи антибиотиков.

Антибиотикопрофилактика – использование антибиотиков для предотвращения развития инфекций в месте проведения оперативного вмешательства, которые могут вызываться местными микроорганизмами [1].

В связи с тем, что основные хирургические вмешательства в челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) сопровождаются повреждением тканей на анатомической области лица, грамотный подбор антибиотиков позволяет избежать гнойно-септических осложнений в операционной ране, что позитивно влияет на общее состояние пациента, эстетичность итогового результата оперативного вмешательства, перспективу на восстановление. При этом важно понимать, что иррациональный подход к применению антимикробных препаратов может, наоборот, привести к развитию резистентности микроорганизмов и вызвать послеоперационные осложнения [2]. При парентеральном введении повышается вероятность развития антибиотикоассоциированной диареи, или псевдомембранозного колита, с нарушением микрофлоры кишечника и отягощения состояния пациента, что имеет повышенный уровень риска развития у детей до 5 лет [3, 4].

Также стоит отметить, что анатомическая область лица в некоторых местах непосредственно сообщается со структурами, связанными с головным мозгом (в основном посредством венозной системы). Это означает, что инфекции в данной области могут приводить к менингеальным воспалениям, угрожающим жизни пациента. Особую опасность подобные осложнения представляют для пациентов детского возраста, устойчивость организма которых гораздо ниже, чем у взрослых, а чувствительность к токсическому действию антибиотиков гораздо выше.

**Цель** исследования – изучение особенностей проведения антибиотикотерапии в детской ЧЛХ и ортопедической стоматологии.

#### **Задачи:**

1. Повышение процента успешных разрешений данного заболевания;
2. Организация экономической эффективности антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики в ЧЛХ.

В качестве материалов использовались данные с сайта Государственного реестра лекарственных средств. В результате был составлен список препаратов, используемых в ЧЛХ и ортопедической стоматологии.

Целями противомикробной профилактики являются: предотвращение возникновения инфекций в месте оперативного вмешательства, снижение заболеваемости и смертности от инфекций, появляющихся в месте оперативного вмешательства; сокращение продолжительности лечения и уменьшение стоимости медицинского обслуживания; уменьшение вероятности и яркости проявления побочных эффектов; нивелирование неблагоприятных последствий для микробной флоры больницы и нормальной микрофлоры пациента.

Для начала следует определиться с тем, какие микроорганизмы являются основными возбудителями инфекций в ЧЛХ и ортопедической стоматологии. Их можно разделить на две основные группы:

1. Грамположительные бактерии:

- *Staphylococcus aureus*

- *S. epidermidis*
- *Streptococcus* spp. (гемолитический и негемолитический)
- *Enterococcus faecalis*
- *Bacillus subtilis*
- *B. pumilus*
- *B. cereus*

## 2. Грамотрицательные бактерии

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Aeromonas hydrophila* [5, 6, 7]

*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* – эти штаммы являются наиболее распространёнными и проявляют наивысшую резистентность к распространённым антибиотикам и дезинфектантам и могут вызывать внутрибольничные инфекции [8, 9]. Именно в остановке преимущественно их размножения нуждаются врачи больше всего.

Антибиотикотерапия серьезно влияет на иммунную функцию организма ребенка и обладает рядом побочных эффектов, поэтому необходимо грамотно рассчитывать период приема антибиотиков. Применение антибиотикопрофилактики должно быть ограничено установленными рекомендациями и стандартизированными протоколами, что позволяет избежать риска развития устойчивости к противомикробным препаратам, проявления токсических эффектов и чрезмерных экономических затрат. В дополнение к стерильной хирургической технике, правильный путь введения и грамотный подбор самих антибиотиков также необходимы для предотвращения развития инфекций в месте операции.

Этапы антибиотикотерапии:

1. Нестабильная клиническая картина → эмпирический метод лечения антибиотиками;
2. Стабилизация клинической картины → переход к этиотропной терапии;
3. Выздоровление (примерно через 7 суток) → прекращение антибиотикотерапии [10].

Антибиотикотерапия разделяется на несколько видов по способу применения:

1. Эмпирическая антибиотикотерапия: быстрота применения, широкий спектр действия, минимальные побочные эффекты и токсичность, но нерациональность лечения.

Используется при невозможности микробиологического исследования из-за сложностей диагностики в условиях амбулаторного лечения в стоматологической поликлинике.

Антибиотики широкого спектра действия – высокотоксичные антибиотики, которые невозможно применять в детской практике, т.к. они могут негативно влиять на развитие систем органов и угнетать жизненные функции из-за повышенной чувствительности детского организма.

К ним можно отнести:

- канамицин (ототоксичность, нефротоксичность);
- тетрациклин (сенсibilизация кожи, слизистых оболочек, дыхательных путей).

Есть препараты, которые, напротив, применяют во избежание определённых побочных эффектов:

- ванкомицин (при антибиотикоассоциированной диарее);
- нитрофурантоин (малый период полувыведения – около 1 часа).

Пероральные препараты с высокой биодоступностью:

- амоксициллин (75-93 %);
- офлоксацин (95-100 %);
- пефлоксацин (95-100 %);
- ципрофлоксацин (70-80 %);
- клиндамицин (90 %);
- ко-тримоксазол (90-100 %).

Также есть лекарственные средства с низкой биодоступностью, из-за чего их не назначают перорально:

- ампициллин;
- норфлоксацин;
- линкомицин.

Виды лекарственных средств по характеру действия:

• бактерицидные (для устранения более тяжёлых и запущенных патологий, больше побочных эффектов и сильнее их выраженность);

• бактериостатические (наиболее высокоактивные: сульфаниламиды, макролиды, линкозамиды).

Кумулятивные способности антибиотиков также являются важным критерием выбора препарата. Например, пенициллины накапливаются в костных тканях челюстно-лицевой области и в десневой жидкости. Цефалоспорины и эритромицин накапливаются преимущественно в мягких тканях челюстно-лицевой области. Карбапенемы обладают наиболее широким распространением в различных тканях организма. Аминогликозиды накапливаются во внеклеточных жидкостях, экссудате.

Некоторые препараты для наиболее эффективного воздействия рекомендуется вводить:

1. Внутримышечно:
  - ампициллин;

## 2. Внутривенно:

- пенициллины (пиперациллин, тикарциллин + клавуланат);
- макролиды (эритромицин);
- фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин);
- сульфаниламиды (ко-тримоксазол);

## 3. Внутримышечно и внутривенно:

- цефалоспорины (цефепим, цефазолин, цефотаксим);
- карбапенемы (имипенем, меропенем);
- фторхинолоны (пефлоксацин);
- линкозамиды (линкомицин, клиндамицин);
- аминогликозиды (амикацин, нетилмицин, тобрамицин, нетилмицин, гентамицин).

В ряде случаев для повышения эффективности воздействия препарата рекомендуется применение ступенчатой антибиотикотерапии, к плюсам которой можно отнести: уменьшение времени лечения, экономическую выгоду, снижение риска возникновения внутрибольничных инфекций.

Использование этой технологии возможно только при соблюдении ряда условий: совпадение составов пероральной и парентеральной форм лекарственных средств, отсутствие побочных эффектов при пероральном приёме, высокий уровень биодоступности препарата. Таким образом, можно применять следующие препараты: ампициллин, офлоксацин, клиндамицин, ципрофлоксацин, ко-тримоксазол [5].

Довольно распространённой методикой, также повышающей эффективность лечения и при грамотном подборе позволяющей повысить экономическую целесообразность, является комбинированная антибиотикотерапия. Она предполагает сочетание нескольких антибиотиков с усилением терапевтического эффекта (синергизм). Важно учитывать то, насколько хорошо такие комбинации будут переноситься ребёнком. Наиболее эффективные комбинации:

- пенициллины + цефалоспорины/аминогликозиды/фторхинолоны;
- фторхинолоны + карбапенемы/цефалоспорины/линкозамиды/аминогликозиды.

2. Этиотропная терапия имеет направленность действия, за счёт чего снижается вероятность появления нежелательных побочных эффектов и увеличивается вероятность скорейшего выздоровления без проявления резистентности возбудителя, биодоступность, но при этом присутствует диагностическая сложность при подборе препарата в условиях амбулаторного или стационарного лечебно-профилактического учреждения и возможная экономическая нецелесообразность этого.

В настоящее время эмпирическая антибиотикотерапия включает в себя множество разнообразных методов и вариаций, позволяющих подобрать оптимальное лечение с наименьшими экономическими затратами. Однако если после тщательного подбора такой терапии эффекта не последовало, имеет смысл перейти к этиотропному методу, позволяющему прицельно воздействовать на определённый возбудитель [8].

Были изучены особенности проведения антибиотикотерапии в детской челюстно-лицевой хирургии и ортопедической стоматологии. В результате проведенного исследования были сделаны следующие выводы:

1. В области челюстно-лицевой хирургии, наиболее эффективным методом проведения антибиотикотерапии является эмпирическая антибиотикотерапия.

2. Наибольшей эффективностью обладают следующие препараты: ампициллин, офлоксацин, клиндамицин, ципрофлоксацин, ко-тримоксазол.

Важно отметить эффективность комбинированной антибиотикотерапии с использованием схем: пенициллины + цефалоспорины/аминогликозиды/фторхинолоны или фторхинолоны + карбапенемы/цефалоспорины/линкозамиды/аминогликозиды. Данные комбинации лекарственных средств наиболее часто применяются в ЧЛХ.

Полученные теоретические данные способствуют при применении их на практике:

1. Повышению процента успешных разрешений данного заболевания;
2. Организации экономической эффективности антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики в ЧЛХ.

Представлен набор клинических рекомендаций для лучшего руководства по научно обоснованному и стандартизированному применению антибиотиков на основе литературы, обсуждаемой в этом обзоре. В этом обзоре подчеркивается необходимость дальнейших исследований, посвященных типу антибиотика и срокам введения с учетом побочных лекарственных реакций в качестве основного показателя при оценке результатов лечения и осложнений в зубочелюстной хирургии. Это позволит лучше изучить риски и преимущества применения антибиотиков в зубочелюстной хирургии.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.29.55 Стоматология и челюстно-лицевая хирургия

76.31.29 Клиническая фармакология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dammling C., Abramowicz S., Kinard B. Current concepts in prophylactic antibiotics in oral and maxillofacial surgery // Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am. 2022. Vol. 34(1). P. 157–167.

2. Фоминых С. Г. Рейтинг врачебных заблуждений при назначении антимикробных средств: ретроспективный анализ экспертной работы врача-клинического фармаколога // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19. N 1. С. 73–79.

3. Кучеренко Н. П. Клинико-этиологическая характеристика кишечных расстройств у детей раннего возраста // Медико-социальные проблемы семьи. 2012. Т. 17. N 3–4. С. 100–101.
4. Костюкевич О. И. Антибиотикоассоциированная диарея: мифы и реальность // РМЖ. 2009. Т. 17. N 7. С. 459–463.
5. Гусейнова М. Г., Бисаев У. И. Фармакотерапия флегмоны и одонтогенного остеомиелита челюстных костей // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017. Т. 7. N 6. С. 1279.
6. Жарова Л. В., Андреева С. В., Бахарева Л. И., Егорова Е. Р., Титова М. В., Власова А. П. Характеристика видового состава и антибиотикочувствительность возбудителей раневой инфекции в разных отделениях хирургического профиля // Вестник Челябинского государственного университета. 2015. N 21. С. 59–64.
7. Миранович С. И., Петровский Е. В. Особенности антибактериальной терапии при лечении флегмон челюстно-лицевой области // Современная стоматология. 2013. Т. 1. N 56. С. 84–86.
8. Кабанова С. А., Кабанова А. А., Флерьянович М. С., Гончарова А. И. Особенности антибактериальной терапии пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области на различных этапах лечения // Современная стоматология. 2022. N 3 (88). С. 22–26.
9. Бурасова Е. Г., Хребтовская В. А. Микробный пейзаж и уровень антибиотикорезистентности в отделениях хирургического стационара // Acta Biomedica Scientifica. 2010. N 2. С. 15–16.
10. Феоктистова Ю. В., Калитина М. В., Поддубный Е. А. Современный подход к антибиотикопрфилактике в ортопедии и челюстно-лицевой хирургии у детей // Бюллетень ВСИЦ СО РАМН. 2005. N 4. С. 121–125.

## SUMMARY

### PROBLEMS OF ANTIBIOTIC THERAPY IN PEDIATRIC MAXILLOFACIAL SURGERY

**Semynina V.I.**, 2<sup>nd</sup> year student (ORCID: 0009-0007-9530-0207),

**Zhdanov V.A.**, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0000-0002-2407-4974)

Academic advisor: **Chechelnitckaya A.I.**, assistant at the Department of Pharmacology (0000-0001-6102-8734)

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

394036, Voronezh, Studencheskaya st., 10, Russian Federation

E-mail: vera.sem.03@bk.ru

The significance of the use of antimicrobial agents in pediatric maxillofacial surgery is discussed. The aim of this study is to study the peculiarities of antibiotic therapy in pediatric maxillofacial surgery and orthopedic dentistry; and the objectives include; increasing the percentage of successful resolutions of this disease; organization of economic efficiency of antibiotic therapy and antibiotic prophylaxis in maxillofacial surgery. Types of pathogenic microorganisms, which are the causative agents of purulent-inflammatory diseases in maxillofacial region (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*) and methods of their control by antibiotic therapy (empirical and etiotropic) were considered. As a result of the study the following conclusions were made: in the field of maxillofacial surgery, the most effective method of antibiotic therapy is empirical antibiotic therapy; the following drugs are the most effective: ampicillin, ofloxacin, clindamycin, ciprofloxacin, co-trimoxazole.

**Key words:** *antibiotic therapy, antibiotic prophylaxis, pediatric maxillofacial surgery, antimicrobials, antibiotics, surgical intervention.*

## REFERENCES

1. Dammling C., Abramowicz S., Kinard B. Current Concepts in Prophylactic Antibiotics in Oral and Maxillofacial Surgery // Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am. 2022. Vol. 34(1). P. 157–167.
2. Fominykh S. G. Rating of medical misconceptions when prescribing antimicrobial agents: a retrospective analysis of expert work of a clinical pharmacologist // Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2017. Vol. 19. N 1. P. 73–79. (In Russ.)
3. Kucherenko N. P. Clinical and etiological characteristics of intestinal disorders in young children // Medico-social problems of the family. 2012. Vol. 17. N 3–4. P. 100–101.
4. Kostyukevich O. I. Antibiotic-associated diarrhoea: myths and reality // RMZ. 2009. Vol. 17. N 7. P. 459–463. (In Russ.)
5. Huseynova M. G., Bisaev U. I. Pharmacotherapy of phlegmona and odontogenic osteomyelitis of jaw bones // Bulletin of medical internet conferences. 2017. Vol. 7. N 6. P. 1279.
6. Zharova L. V., Andreeva S. V., Bakhareva L. I., Egorova E. R., Titova M. V., Vlasova A. P. Characteristics of species composition and antibiotic sensitivity of wound infection pathogens in different departments of surgical profile // Bulletin of Chelyabinsk State University. 2015. N 21. P. 59–64.
7. Miranovich S. I., Petrovsky E. V. Features of antibacterial therapy in the treatment of phlegmons of the maxillofacial region // Modern Dentistry. 2013. Vol. 1. N 56. P. 64–65.
8. Kabanova S. A., Kabanova A. A., Flerjanovich M. S., Goncharova A. I. Features of antibacterial therapy of patients with infectious-inflammatory diseases of the maxillofacial region at different stages of treatment // Modern Dentistry. 2022. N 3. P. 22–26.
9. Burasova E. G., Khrebtovskaya V. A. Microbial landscape and the level of antibiotic resistance in the wards of surgical hospital // Acta Biomedica Scientifica. 2010. N 2. P. 15–16.
10. Feoktistova Y. V., Kalitina M. V., Poddubnyi E. A. Modern approach to antibiotic prophylaxis in orthopaedics and maxillofacial surgery in children // Bulletin of the All-Union Centre of the Russian Academy of Medical Sciences. 2005. N 4. P. 121–125.

**ФАРМАКОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
АМИНОЭФИРА ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ****Федорова Е.В.**<sup>1</sup>, студ. 5 курса, **Шиц Д.Д.**<sup>2</sup>, маг. 1 года обучения,  
**Пучик М.М.**<sup>2</sup>, маг. 1 года обучения (ORCID: 0000-0003-1281-4354)Руководитель: **Сысоев Ю.И.**<sup>1,2,3</sup>, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии  
(ORCID: 0000-0003-4199-5318)<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет  
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, Российская Федерация<sup>3</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,  
199034, Санкт-Петербург, наб.Макарова, д. 6, Российская Федерация  
E-mail: elizaveta.fedorova@spcru.ru

Было проведено исследование фармакологической активности аминоэфира вальпроевой кислоты методом фармакоэнцефалографии. Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах с хронически имплантированными электрокортикографическими электродами. Аминоэфир вальпроевой кислоты (АВК) вводили в дозах 0,5, 5 и 30 мг/кг. Для оценки эффекта каждой дозы использовали наивный байесовский классификатор в комбинации с методом главных компонент. В качестве обучающей выборки, относительно которой классифицировали эффекты исследуемого соединения, были взяты матрицы эффектов вальпроата натрия, галоперидола, тропикамида, хлоропирамина, галантамина, дексмететомидина и феназепам. Получено, что АВК в дозе 0,5 мг/кг проявляет эффекты, схожие с эффектами вальпроата натрия, в дозе 5 мг/кг обладает атропиноподобным действием, а в дозе 30 мг/кг наблюдается дексмететомидин-подобное действие.

**Ключевые слова:** *аминоэфир вальпроевой кислоты, фармакоэнцефалография, электрокортикография, наивный байесовский классификатор, крысы.*

Производные вальпроевой кислоты являются перспективной нейрофармакологической группой. Благодаря химической модификации вальпроевой кислоты, они обладают не только противозепитическими, но и нормотимическими, противомигренозными, нейропротекторными и обезболивающими эффектами. Также химическая модификация исходной молекулы позволяет снизить риск возникновения нежелательных лекарственных реакций.

Одно из таких производных – аминоэфир вальпроевой кислоты (АВК), проявляющий свойства антидота при отравлении антихолинэстеразными средствами (АХЭС). Для соединения была показана холинолитическая и противозепитическая активность, что обусловлено его строением. Молекула представляет собой сложный эфир вальпроевой кислоты с N-метил-4-пиперидином. Последний способен взаимодействовать с анионным центром M-холинорецепторов в ЦНС, блокируя рецепторы от перевозбуждения ацетилхолином в результате угнетения ацетилхолинэстеразы АХЭС. При гидролизе молекула образует вальпроевую кислоту, что, вероятно, определяет противосудорожный эффект АВК. Несмотря на выявленные эффекты, влияние соединения на поведение и работу других нейротрансмиттерных систем головного мозга у крыс неизвестно. В связи с этим, целью данной работы была оценка фармакологической активности АВК методом фармакоэнцефалографии у крыс.

Исследование было выполнено на крысах-самцах стока Wistar в возрасте 3 месяцев и массой 250-300 г, полученных из ФГУП НИЦ «Курчатовский институт» – питомник лабораторных животных «Рапшолово» (Ленинградская область, Россия).

Кортикографические электроды изготавливали из нихромовой проволоки диаметром 0.5 мм (для регистрирующих и референтного электродов) и диаметром 0.16 мм – для заземляющего электрода. Изоляцию осуществляли термоусадочной трубкой (1.5/0.5 мм); длина регистрирующей (неизолированной) части составляла ≈1 мм. Все электроды объединяли в гнездо на кабель BLS-8 (Connfly Electronic Co. Ltd., КНР) с шагом 2.54 мм.

Для наркотизации животных использовали тилетамин и золазепам (Золетил 50, Virbac, Франция; 10 мг/кг, внутримышечно). После подготовки поверхности черепа (удаление мышечно-фасциального слоя, надкостницы и коагуляции кровотокающих участков) голову крысы фиксировали в стереотаксическом аппарате и просверливали отверстия соответствующих диаметров для электродов и фиксирующих винтов. Координаты планируемого расположения электродов определяли с помощью стереотаксического атласа мозга крысы. Электроды FP1 и FP2 располагали в области первичной двигательной коры (AP = 0.0, ML = 2.5, DV = 1.0), C3 и C4 – первичной соматосенсорной коры над гиппокампом (AP = -4.0, ML = 2.5, DV = 1.0), O1 и O2 – вторичной зрительной коры (AP = -7.0, ML = 2.5, DV = 1.0). Референтный электрод имплантировали в носовую кость, заземляющий – под кожу в области шеи.

Запись ЭКГ у животных осуществляли не ранее чем через 7 дней после операции с помощью 8-канального энцефалографа Нейрон-Спектр-1 (Нейрософт, Россия) с полосой пропускания 0.5–35 Гц и частотой квантования 500 Гц. Регистрацию сигнала проводили одновременно с видеорегистрацией поведения в условиях домашней клетки при искусственном освещении. Длительность записи составляла 1 ч и включала в себя 30 мин фоновой активности (до введения препарата) и 30 мин после инъекции. Для дальнейшего анализа отбирали два 60-секундных участка записи: непосредственно перед введением и спустя 20 мин после. Во время выбранных фрагментов ЭКГ животные находились

в спокойном бодрствующем состоянии, в отсутствие локомоторной или исследовательской активности, а также груминга или скрэтчинга.

Все используемые препараты вводили внутривенно, при необходимости предварительно растворив в физиологическом растворе до нужной концентрации. АВК вводили в дозах 0,5, 5 и 30 мг/кг.

В обучающую выборку, относительно которой выявляли фармакологические эффекты АВК, были включены вальпроат натрия («Г.Л. Фарма ГмбХ», Австрия), тропикамид («Tocris Bioscience», Великобритания), галоперидол (ООО «Велфарм», Россия), хлоропирамин (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), галантамин (АО «Софарма», Болгария), дексмететомидин («Орион», Финляндия) и феназепам (ОАО «Новосибхимфарм», Россия). Для оценки роли альфа-2-адренорецепторов в развитии фармакологического эффекта максимальной дозы АВК были собраны записи, в которых крысам через 10 минут после введения АВК в дозе 30 мг/кг вводили антагонист альфа-2-адренорецепторов атипамезол (ООО «Апиценна», Россия) в эквимолярных количествах (20 мг/кг).

Анализ полученных записей осуществляли с помощью программы Нейрон-Спектр.NEToOmega 1.6.10.8 (ООО «Нейро-софт», Россия). Для всех 6 отведений (FP1, FP2, C3, C4, O1 и O2) рассчитывали в общей сложности 132 амплитудно-спектральные характеристики ЭКОГ, включавших в себя среднюю и максимальную амплитуды сигнала, среднеквадратичное отклонение и степень сжатия по Лемпел-Зив, средние амплитуды ритмов волн, индексы и средние мощности ритмов. Из сигнала выделяли  $\delta$ - (0.5-4.0 Гц),  $\theta$ - (4.0-8.0 Гц),  $\alpha$ - (8.0-14.0 Гц) и  $\beta$ -ритмы (низкочастотные (НЧ) – 14.0-20.0 Гц и высокочастотные (ВЧ) – 20.0-35.0 Гц). Данные выражали как соотношения значения параметров после введения препарата к значениям соответствующих параметров до введения.

Обработку и последующий анализ полученных данных выполняли с помощью надстройки для MS Excel XLSTAT 2016.02.28451. Уменьшение размерности данных проводили с помощью метода главных компонент (МГК), и далее на основе выделенных главных компонент обучали модель наивного байесовского классификатора (НБК). В качестве обучающей выборки были использованы данные записей эффектов вальпроата натрия, тропикамида, галантамина, галоперидола, хлоропирамина, дексмететомидина и феназепама.

Введение препаратов из обучающей выборки вызывало специфические изменения амплитудно-спектральных характеристик электрокортикограмм (ЭКОГ) у крыс.

Анализ полученных данных МГК показал, что 77.3 % дисперсии могут быть описаны 4 главными компонентами (PC1-PC4), которые использовали для дальнейшей работы. Факторные нагрузки амплитудно-спектральных характеристик ЭКОГ, характеризующие их вклад в формирование той или иной главной компоненты, приведены в виде тепловой карты на рис. 1. Каждая из компонент была образована из отдельного набора параметров анализируемого сигнала.

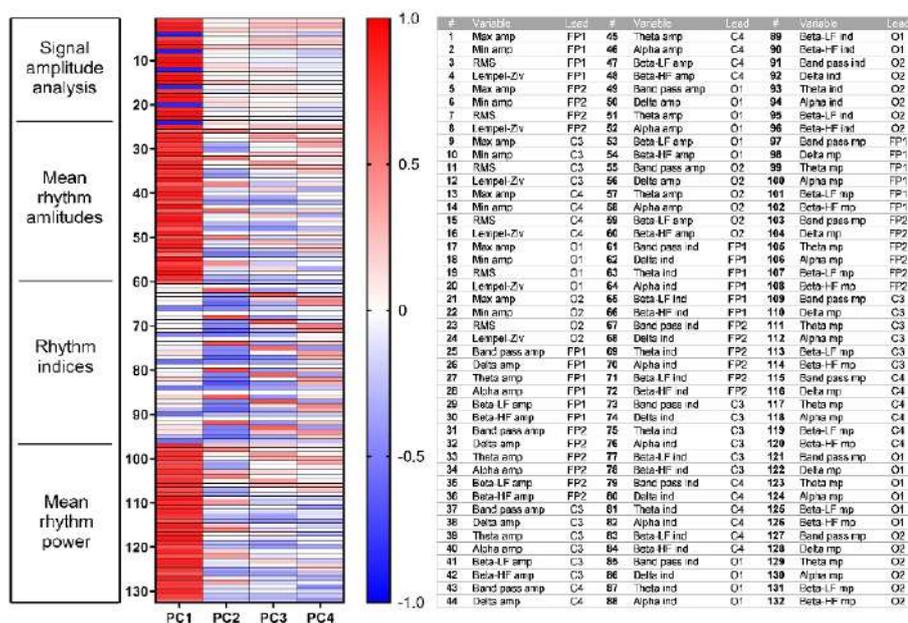
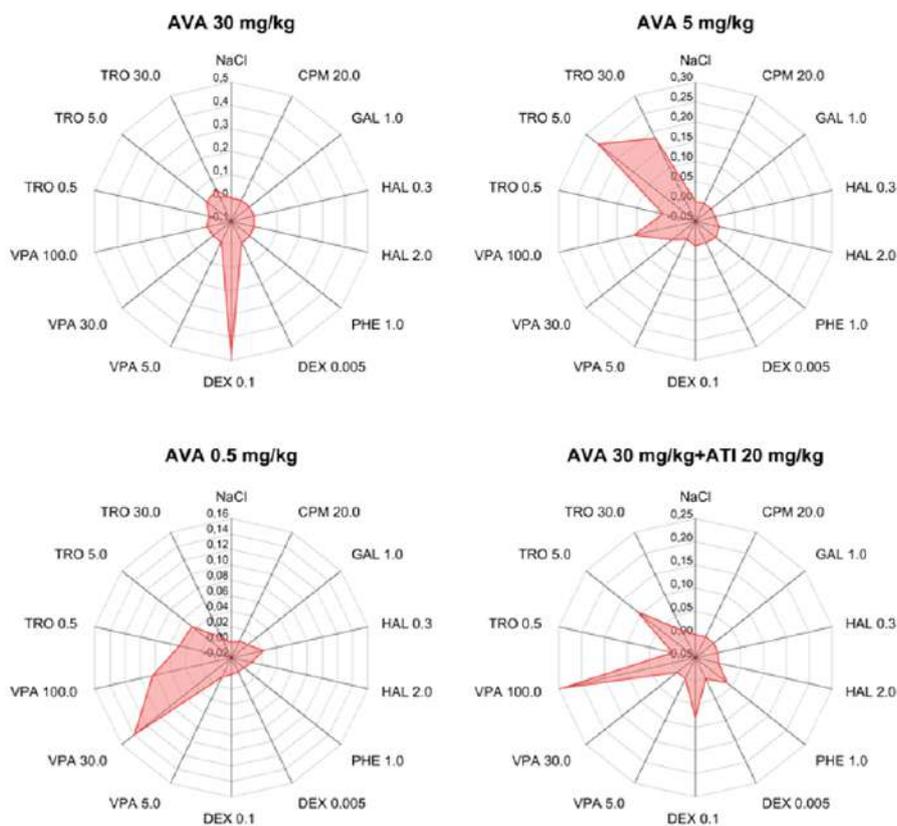


Рисунок 1. Факторные нагрузки, характеризующие степень вовлечения каждого из 132 анализируемых параметров в формирование компонент PC, PC2, PC3 и PC4, используемых для дальнейших вычислений с использованием НБК. Amp – амплитуда (мкВ), RMS – среднеквадратичное отклонение (мкВ), Lempel-Ziv – степень сжатия по Лемпел-Зив (%), ind – индекс ритма (%), mp – средняя мощность ритма (мкВ<sup>2</sup>)

Далее для всех записей из обучающей выборки, а также 3-х доз АВК были рассчитаны значения по 4 новым параметрам (главным компонентам PC1-PC4). После этого на основании рассчитанных данных осуществляли прогнозирование фармакологической активности АВК в дозах 0,5, 5 и 30 мг/кг с использованием НБК. Для каждой записи были получены вероятности совпадения эффектов на ЭКОГ с таковыми у препаратов обучающей выборки (вальпроата натрия, тропикамида, галоперидола, хлоропирамина, галантамина, дексмететомидина и феназепама). Для всех тестируемых групп рассчитывали медианное значение вероятности сходства с той или иной референтной группой, на основании чего можно было сделать выводы о характере действия той или иной дозы АВК (рис. 2).



**Рисунок 2.** Лепестковые диаграммы медианных значений вероятности сходства фармакологической активности АВК в дозах 0,5, 5 и 30 мг/кг, а также АВК с антагонистом альфа-2-адренорецепторов атипамезолом (АТИ) с препаратами обучающей выборки, полученных с использованием НБК. СРМ – хлоропирамин, GAL – галантамин, HAL – галоперидол, PHE – феназепам, DEX – дексмететомидин, VPA – вальпроат натрия, TRO – тропикамид

АВК в дозе 0,5 мг/кг продемонстрировал наибольшее сходство эффектов с вальпроатом натрия в дозах 30 и 100 мг/кг (медианные значения вероятности сходства 0,139 и 0,084, соответственно). Для данной дозы также было выявлено некоторое холинолитическое действие, о чем свидетельствует определение изучаемого вещества как «тропикамида» в дозах 0,5 и 5 мг/кг (0,049 и 0,045, соответственно). Увеличение дозы АВК до 5 мг/кг приводило к преобладающему М-холиноблокирующему эффекту (сходство с тропикамидом 5 и 30 мг/кг составило 0,261 и 0,182, соответственно). У дозы 5 мг/кг НБК определял также некоторое «вальпроатоподобное» действие (сходство с вальпроатом натрия 100 мг/кг составило 0,108). Наибольшая из изучаемых доз АВК 30 мг/кг была классифицирована как альфа-2-адреномиметическая («дексмететомидино-подобная»), медианное значение вероятности сходства 0,477). Блокада альфа-2 адренорецепторов введением антагониста атипамезола возвращала действие изучаемого препарата в дозе 30 мг/кг к «вальпроатоподобному» и холинолитическому (сходство с вальпроатом натрия в дозе 100 мг/кг 0,241 и тропикамидом в дозе 5 мг/кг 0,108). При этом, после введения альфа-2-адреноблокатора некоторое «дексмететомидиноподобное» действие всё же оставалось (0,079).

Таким образом, было получено, что АВК в дозе 0,5 мг/кг обладает «вальпроатоподобным» действием, 5 мг/кг – холинолитическим, что согласуется с его изначально заявленной активностью. В дозе 30 мг/кг АВК проявляет альфа-2-адреномиметический эффект, что, вероятно, связано с фрагментом N-метил-4-пиперидинола.

#### 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, при поддержке Госпрограммы ГП-47 «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030) и в рамках проекта 95445054 Санкт-Петербургского государственного университета.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение  
76.31.00 Фармакология  
76.29.51 Неврология

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Mishra M. K., Kukul S., Paul P. R., Bora S., Singh A., Kukreti S., Saso L., Muthusamy K., Hasija Y., Kukreti R. Insights into structural modifications of valproic acid and their pharmacological profile // *Molecules*. 2021. Vol. 27(1). P. 104. DOI: 10.3390/molecules27010104

2. Sysoev Yu. I., Shits D. D., Puchik M. M., Prikhodko V. A., Idiyatullin R. D., Kotelnikova A. A., Okovityi S. V. Use of naïve bayes classifier to assess the effects of antipsychotic agents on brain electrical activity parameters in rats // J. Evol. Biochem. Physiol. 2022. Vol. 58(4). P. 1130–1141. DOI: 10.1134/S0022093022040160

3. Sysoev Yu. I., Shits D. D., Puchik M. M., Knyazeva I. S., Korelov M. S., Prikhodko V. A., Titovich I. A., Selizarova N. O., Okovityi S. V. Pharmacoencephalographic assessment of antipsychotic agents dose-dependency in rats // J. Evol. Biochem. Physiol. 2023. Vol. 59. P. 2153–2167. DOI: 10.1134/S0022093023060200

4. Sysoev Yu. I., Prikhodko V. A., Idiyatullin R. D., Chernyakov R. T., Karev V. E., Okovityi S. V. A method for chronic registration of brain cortical electrical activity in rats // J. Evol. Biochem. Physiol. Vol. 58 (1). P. 292–301. DOI: 10.31857/S0869813922020091

## SUMMARY

### PHARMACOENCEPHALOGRAPHIC SCREENING OF A VALPROIC ACID AMINOESTER

**Fedorova E.V.**<sup>1</sup>, 5<sup>th</sup> year student, **Shits D.D.**<sup>2</sup>, 1<sup>st</sup> year student, **Puchik M.M.**<sup>2</sup>, 1<sup>st</sup> year student (ORCID: 0000-0003-1281-4354)

Academic advisor: **Sysoev Yu.I.**<sup>1,2,3</sup>, PhD, associate professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology (ORCID: 0000-0003-4199-5318)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova 14, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg State University  
199034, St. Petersburg, Universitetskaya emb. 7-9, Russian Federation

<sup>3</sup>I.P. Pavlov Institute of Physiology of the RAS  
199034, St. Petersburg, Makarova emb 6., Russian Federation

E-mail: elizaveta.fedorova@spcpu.ru

Pharmacological activity of a valproic acid aminoester was studied using the method of pharmacoencephalography. The experiments were conducted in white outbred rats with chronically implanted electrocorticographic electrodes. AVA was administered at doses of 0,5, 5 and 30 mg/kg. To evaluate the effect of each dose naïve Bayes classifier combined with the principal component analysis was used. The training set, used as a reference to determine the pharmacological effects of each dose of an investigated substance, included matrixes of effects of valproate sodium, haloperidol, tropicamide, chloropyramine, galantamine, dexmedetomidine and phenazepam. It was shown that AVA at the dose of 0,5 mg/kg shows effects similar to those of valproate sodium, at the dose of 5 mg/kg it exhibits atropine-like action and at the dose 30 mg/kg dexmedetomidine-like action was observed.

**Key words:** *valproic acid aminoester, pharmacoencephalography, electrocorticography, naïve Bayes classifier, rats.*

## REFERENCES

1. Mishra M. K., Kukul S., Paul P. R., Bora S., Singh A., Kukreti S., Saso L., Muthusamy K., Hasija Y., Kukreti R. Insights into structural modifications of valproic acid and their pharmacological profile // Molecules. 2021. Vol. 27(1). P. 104. DOI: 10.3390/molecules27010104

2. Sysoev Yu. I., Shits D. D., Puchik M. M., Prikhodko V. A., Idiyatullin R. D., Kotelnikova A. A., Okovityi S. V. Use of naïve bayes classifier to assess the effects of antipsychotic agents on brain electrical activity parameters in rats // J. Evol. Biochem. Physiol. 2022. Vol. 58(4). P. 1130–1141. DOI: 10.1134/S0022093022040160

3. Sysoev Yu. I., Shits D. D., Puchik M. M., Knyazeva I. S., Korelov M. S., Prikhodko V. A., Titovich I. A., Selizarova N. O., Okovityi S. V. Pharmacoencephalographic assessment of antipsychotic agents dose-dependency in rats // J. Evol. Biochem. Physiol. 2023. Vol. 59. P. 2153–2167. DOI: 10.1134/S0022093023060200

4. Sysoev Yu. I., Prikhodko V. A., Idiyatullin R. D., Chernyakov R. T., Karev V. E., Okovityi S. V. A method for chronic registration of brain cortical electrical activity in rats // J. Evol. Biochem. Physiol. Vol. 58 (1). P. 292–301. DOI: 10.31857/S0869813922020091

УДК 615.32

### АНАЛИЗ ТОКСИЧНОСТИ НАФТОХИНОНА МЕТОДАМИ *IN SILICO*

**Хренова П.В.**, студ. 3 курса

Руководитель: **Гулина Е.И.**, канд. фармацевт. наук, ассистент кафедры фармацевтического анализа

Сибирский государственный медицинский университет

634050, Томск, Московский тракт, д. 2, Российская Федерация

E-mail: polinakhrenova@mail.ru

В результате исследования произведен анализ токсичности производного нафтохинона и его метаболитов методами *in silico*. Установлена оценка токсичности исследуемого вещества при различных путях введения (внутрибрюшинно,

внутривенно, перорально, подкожно), а также выполнен прогноз токсичности с учетом метаболизма препарата, при котором оценивались параметры вероятности проявления мутагенных свойств и изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** *нафтохинон, метаболиты, токсичность, метаболизм, пути введения препарата, мутагенные свойства, гастро-токсичность.*

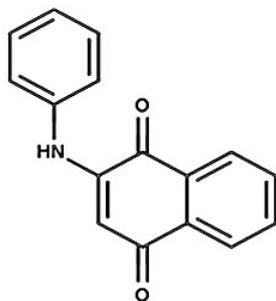
Нафтохиноны являются широким классом химических соединений, которые обладают доказанной фармакологической активностью. В основе молекулы данных соединений лежит нафталиновое кольцо. По химической структуре они являются дикетонами, кетогруппы которых входят в систему сопряженных двойных связей. Обнаружено более 200 нафтохинононов в 22 семействах высших растений, в том числе Ореховые (*Juglandaceae*), Вересковые (*Ericaceae*), Эбеновые (*Ebenaceae*), Росянковые (*Droseraceae*), Бальзаминовые (*Balsaminaceae*) и др. [3]. Природа соединений нафтохинонов разнообразна, например, плаумбагин – производное нафтохинона, получаемое из корней растения плаумбаго розового *Plumbago indica* L., обладает доказанным противоатеросклеротическим и антитромбозным действием, а также является консервантом, подавляющим рост дрожжевых грибов [2]. Вещество шиконин обладает нафтохиноновой природой, применяется как антимикробная и ранозаживляющая субстанция в препаратах медицинского назначения, помимо этого используется в парфюмерной и пищевой промышленности в качестве красителя и консерванта [1]. Филлохинон, или витамин К, – жирорастворимый витамин, обладающий антигеморрагическим действием, участвующий в образовании II (протромбин), VII, IX и X факторов свертывания крови в печени, а также его синтетический аналог фитоменадион являются производными нафтохинона [4]. Многие производные 1,4-нафтохинона обладают антималярийной, противораковой, антибактериальной и фунгицидной активностью, а также способностью ингибировать рост раковых клеток. Изучение структурных и фармакологических особенностей производных нафтохинона и токсичности его метаболитов является перспективным направлением в создании лекарственных препаратов природного происхождения, обладающих широким спектром биологической активности. Помимо этого, изучение токсичности соединений нафтохинона выполняет важную роль в поддержании актуальности использования данных субстанций в различных видах промышленности [2].

**Целью** данного исследования является проведение анализа токсичности производного нафтохинона методами *in silico*.

**Задачи:**

1. Оценить токсичность исследуемого вещества при различных путях введения;
2. Провести анализ токсичности 10 метаболитов исследуемого вещества и оценить  $P_a$  (значение вероятности проявления токсических свойств).

Объектом исследования является соединение класса хинонов (2-анилино-1,4-нафтохинон). Структурная формула представлена на рис. 1. Химическое описание взято из открытой базы данных по химии Национального института здравоохранения США (PubChem). В ходе данного исследования оценивали токсические свойства нафтохинона с помощью онлайн-платформы «Pass Online» подраздела «acute rat toxicity» (острая токсичность для грызунов), позволяющая оценить токсичность исследуемого вещества при различных путях введения, а именно: внутрибрюшинно, внутривенно, перорально и подкожно. Оценку данных производили на основании классификации химических веществ по острой токсичности для грызунов согласно OECD Project (The Organization for Economic Cooperation and Development) (Организация экономического сотрудничества и развития). С помощью онлайн-платформы «Pass Online», подраздела «Metatox» (prediction of toxicity taking into account the metabolism of drug) (прогноз токсичности с учетом метаболизма препарата) проведена оценка токсичности десяти метаболитов исследуемого вещества на возможность и степень проявления мутагенных свойств и способности проявлять свойства гастротоксичности.



**Рисунок 1.** Исследуемое соединение (2-анилино-1,4-нафтохинон)

Анализ токсичности нафтохинона *in silico* при различных путях введения показал, что при внутрибрюшинном введении медианная летальная доза  $LD_{50}(\text{Log}10)$  (моль/кг) = 0,433,  $LD_{50}$  (мг/кг) = 674900, соединение относится к 5 классу токсичности согласно классификации острой токсичности для грызунов OECD Project, т.е. имеет низкую вероятность острой токсичности, но при определенных обстоятельствах способно представлять опасность. При внутривенном введении  $LD_{50}(\text{Log}10)$  (моль/кг) = -0,675,  $LD_{50}$  (мг/кг) = 52690, соединение относится к 4 классу токсичности (могут наблюдаться значительные клинические признаки). При пероральном введении  $LD_{50}(\text{Log}10)$  (моль/кг) = 0,815,  $LD_{50}$  (мг/кг) = 1630000, соединение относится к 4 классу токсичности. При подкожном –  $LD_{50}(\text{Log}10)$  (моль/кг) = 0,469,  $LD_{50}$  (мг/кг) = 734000, соединение относится к 4 классу токсичности, а значит, могут наблюдаться значительные клинические признаки.

Для оценки токсического действия метаболитов 2-анилино-1,4-нафтохинона были изучены десять метаболитов, структурные формулы которых представлены на рис. 2. Большинство из представленных соединений содержат гидроксильные радикалы, связанные с нафталиновым кольцом или атомом азота, представляющим вторичную аминогруппу. Помимо этого, метаболит под номером 6 содержит в своем составе тиогруппу и несколько функциональных групп, относящихся к классу вторичных аминов, что свидетельствует о корреляции структурной формулы вещества с оказываемыми им токсическими эффектами.

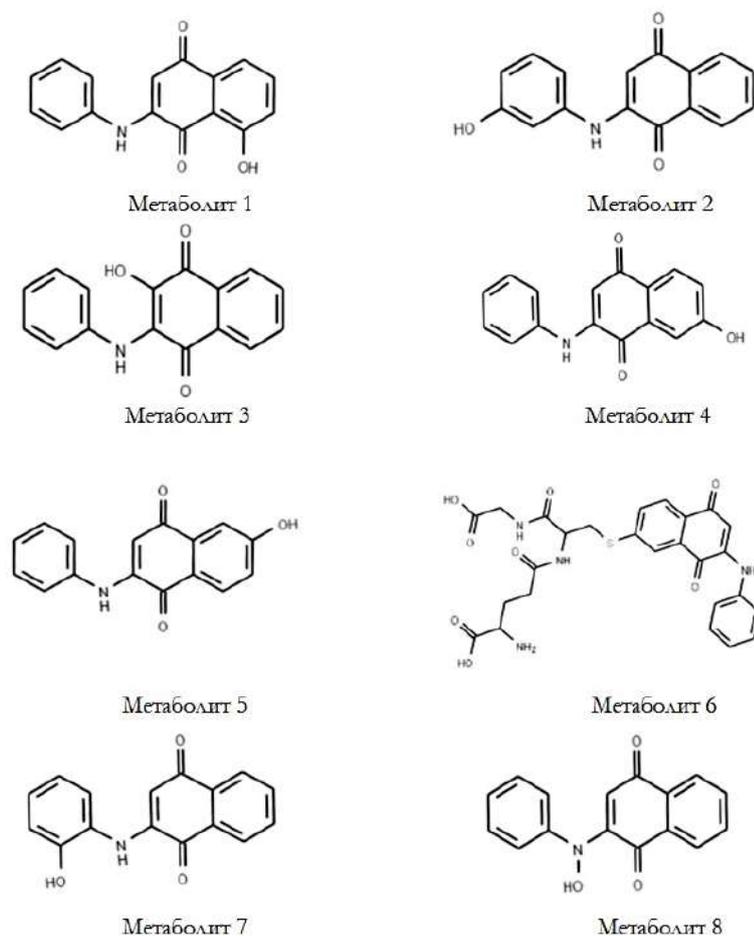


Рисунок 2. Метаболиты исследуемого соединения (2-анилино-1,4-нафтохинона)

Среди 10 метаболитов исследуемого вещества (табл. 1) 7 обладают слабовыраженными мутагенными свойствами, значение вероятности проявления которых не превышает 0,598 (слабая вероятность проявления мутагенных свойств), а также 7 метаболитов обладают свойствами гастротоксичности и способны вызывать изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), значение вероятности проявления этого вида токсичности остается в пределах 0,536 (слабая вероятность проявления).

Таблица – Анализ метаболитов нафтохинона на проявление мутагенных свойств и способности изъязвлять слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, проведенный с помощью ресурса PASS Online

№ метаболита	Мутагенные свойства (Pa)	Способность изъязвлять слизистые оболочки ЖКТ (Pa)
1	0,598	0,536
2	0,510	0,500
3	0,401	0,514
4	0,504	0,518
5	0,504	0,518
6	0,143	-
7	0,582	0,505
8	0,597	0,318
9	0,510	0,500
10	0,161	0,343

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, Pa – значение вероятности проявления токсических свойств

Таким образом, при проведении анализа нафтохинона методами *in silico* установлено, что соединение обладает незначительными токсическими свойствами при различных путях введения. Обнаружено, что наибольший токсический эффект наблюдается при внутрибрюшинном введении. Анализ метаболитов нафтохинона доказывает наличие у данного класса соединений слабовыраженных мутагенных свойств и способности вызывать изъязвление слизистой оболочки ЖКТ в минимальных пределах вероятности проявления токсических свойств.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 Химия  
31.19.29 Анализ органических веществ  
76.00.00 Медицина и здравоохранение  
76.31.00 Фармакология

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клабукова Д. Л., Машенцева Н. Г., Будаева В. А. Применение природного нафтохинона в продуктах питания природного происхождения // Хранение и переработка сельхозсырья. 2018. N 2. С. 62–65.
2. Челомбитко В. А., Дайронас Ж. В. Нафтохиноны: распространение, их роль в организмах и перспективы их использования в медицинской практике // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. 2005. Т. 60. С. 69–70.
3. Тогоева, З. Нафтохиноны // Научные труды студ.ов Горского государственного аграрного университета «Студенческая наука – агропромышленному комплексу», Владикавказ, 16–17 марта 2020 года. Том 57, Ч.1. Владикавказ: Горский государственный аграрный университет, 2020. С. 43–45.
4. Галстян Г. М. Нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови: патогенез, способы коррекции и рекомендации по лечению // Гематология и трансфузиология. 2012. Т. 57. N 2. С. 7–21.

#### SUMMARY

##### TOXICITY ANALYSIS OF NAPHTHOQUINONE BY *IN SILICO* METHODS

**Khrenova P.V.**, 3<sup>rd</sup> year student

Academic advisor: **Gulina E.I.**, PhD, assistant professor at the Department of Pharmaceutical Analysis  
Siberian State Medical University  
634050, Tomsk, Moskovskiy tract, 2, Russian Federation  
**E-mail:** polinakhrenova@mail.ru

As a result of this study, the toxicity of naphthoquinone and its metabolites was analyzed by *in silico* methods. In particular, an assessment of the toxicity of the test substance was established for various routes of administration, namely: intraperitoneal, intravenous, oral and subcutaneous, and a toxicity prediction was made taking into account the metabolism of the drug in which the parameters of the likelihood of mutagenic properties and ulceration of the gastrointestinal mucosa were assessed.

**Key words:** *naphthoquinone, metabolites, toxicity, metabolism, routes of drug administration, mutagenic properties, gastrototoxicity.*

#### REFERENCES

1. Klabukova D. L., Mashentseva N. G., Budayeva V. A. The use of natural naphthoquinones in foods of animal origin // Storage and Processing of Farm Products. 2018. N 2. P. 62–65.
2. Chelombit'ko V. A., Daironas Zh. V. Naftokhinony: rasprostranenie, ikh rol' v organizmakh i perspektivy ikh ispol'zovaniya v meditsinskoj praktike // Razrabotka, issledovanie i marketing novoi farmatsevticheskoi produktsii: sbornik nauchnykh trudov. 2005. Vol. 60. P. 69–70.
3. Togoeva Z. Naftokhinony // Nauchnye trudy studentov Gorskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta «Studencheskaya nauka – agropromyshlennomu kompleksu», Vladikavkaz, March 16-17, 2020. Vol. 57, Part 1. Vladikavkaz: Gorsky State Agrarian University, 2020. P. 43–45.
4. Galstyan G. M. Narusheniya gemostaza, obuslovlennyye defitsitom vitamina K-zavisimyykh faktorov svertyvaniya krovi – patogenez, sposoby korrektsii i rekomendatsii po lecheniyu // Hematology and transfusiology. 2012. Vol. 57. N 2. P. 7–21.

## ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ОСОБЕННОСТЕЙ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ТРЕВОЖНОСТИ У МЫШЕЙ С МОДЕЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В ПАРИЕТАЛЬНОЙ ДОЛЕ

Червонецкий С.А., асп. 1 курса (ORCID: 0009-0001-4730-8649), Паймулина А.А., студ. 1 курса

Руководитель: Оковитый С.В., д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии (ORCID: 0000-0003-4294-5531)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 4, Российская Федерация

E-mail: chervoneckij.sergej@spcru.ru

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) считается одной из важнейших медико-социальных проблем во многих странах ввиду большой распространенности среди людей всех возрастов, многообразия и тяжести медицинских, социально-экономических и демографических последствий. Для успешного клинического лечения требуются достоверные доклинические модели, способные максимально точно имитировать повреждение. Одной из таких моделей является контролируемый корковый удар (ККУ), ранние и отдаленные последствия которого можно оценить при помощи поведенческих тестов.

Наиболее широко при оценке тяжести ЧМТ в экспериментальной практике применяются такие тесты, как «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «лабиринт Барнс», «Т-лабиринт» и тест на сгибание тела при контралатеральном сгибании туловища. Данные методики позволяют наиболее полно оценить тяжесть повреждения и динамику восстановления животных на фоне применяемой фармакотерапии.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, поведенческие тесты, контролируемое корковое воздействие, парietальная доля, тест Барнс, открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является значимой причиной заболеваемости и смертности среди детей и взрослых во всем мире, у многих из которых после ЧМТ наблюдаются, независимо от степени тяжести, нейрповеденческие изменения. Когнитивные, физические, поведенческие и эмоциональные нарушения могут быть следствием тяжелой и умеренной ЧМТ. Начальные и стойкие когнитивные дефициты после ЧМТ являются наиболее распространенными жалобами, включая потерю кратковременной памяти и нарушение обучаемости. Снижение функциональности может сохраняться в течение десятилетий и задерживать реабилитацию и возобновление трудоустройства. Для успешного терапевтического лечения необходимы не только достоверные доклинические модели, наиболее точно имитирующие повреждение, но и специальные тесты, позволяющие дать оценку и правильно интерпретировать состояние животного.

**Целью** данной работы является анализ литературных источников, содержащих информацию об основных поведенческих тестах, используемых для оценки черепно-мозговой травмы в парietальной доле.

К **задачам** исследования относятся:

1. Поиск информации о часто используемых методах оценки когнитивных функций при ЧМТ;
2. Поиск информации о часто используемых методах оценки тревожности при ЧМТ.

Поведенческие тесты для грызунов, в частности, для мышей, используются для оценки неврологических особенностей и событий, среди которых – двигательная активность, депрессивноподобное поведение, социализация, память и другие. Они составляют неотъемлемую часть неврологических обследований, а также причисляются к группе наиболее сложных экспериментальных установок. В ходе проведения тестов исследователям необходимо учитывать множество факторов, чтобы не только правильно истолковать полученные данные, но и предотвратить невоспроизводимые результаты. Следовательно, для повышения качества эксперимента и точности выходных показателей необходимо строго соблюдать рекомендации по проведению поведенческих тестов и создавать равные условия для каждой тест-системы.

Литературные источники, в которых описывается контролируемое корковое воздействие на парietальную долю для моделирования ЧМТ, предлагают следующие поведенческие тесты для оценки состояния мышей: «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «лабиринт Барнс», «Т-лабиринт», тест на сгибание тела при контралатеральном сгибании туловища.

Тест «Открытое поле» (ОП) – один из самых распространенных методов качественной и количественной оценки исследовательского поведения и общей активности грызунов. Он позволяет определить множество характеристик, среди которых – пройденная дистанция, средняя скорость, время в центре, замирания, стойки, груминг, заглядывания в норки и другие более узкие параметры, вводимые непосредственно исследователями. Кроме того, ОП иногда может использоваться как «контрольный эксперимент» для других поведенческих тестов, включающих активность.

Как указывалось ранее, ОП – один из широко используемых тестов, и присутствует практически во всех отчетах по ЧМТ. В результативных данных, предоставляемых исследователями отмечается следующее: в одном исследовании наблюдалось увеличение двигательной активности у оперированной группы по сравнению с ложнооперированной, при этом группа с тяжелой ЧМТ прошла меньшее расстояние в центральной области. В этом же исследовании снижалось количество стоек у мышей с ЧМТ.

Wakade С. и коллеги обнаружили, что мыши CD-1 через 7 дней после ЧМТ средней степени, вызванной ККУ, проявляли гиперактивность в тесте ОП по сравнению с ложнооперированной контрольной группой. Kimbler D.E.

и соавторы заметили, что на третьи сутки после травмы наблюдалось увеличение пройденного расстояния по сравнению с животными, подвергшимися ложной операции. Yu F. и другие исследовали последствия черепно-мозговой травмы через 10 дней пришли к заключению, что мыши стали гиперактивными по критерию «пройденное расстояние», но при этом проводили меньше времени в центре [4]. Budinich C.S. и коллеги сообщили, что ККУ, нанесенный в парietальную долю, вызывал у мышей повышенную подвижность через 1, 7 и 14 дней после травмы, однако они проводили меньше времени в центре открытого поля. Твиди и соавторы не обнаружили достоверных различий в показателе «пройденная дистанция» между ложнооперированными и травмированными мышами.

«Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) – это широко используемый поведенческий тест, позволяющий оценить состояние безусловной тревоги и депрессивноподобного поведения с высокой точностью. Как и ОП, ПКЛ является довольно информативным тестом и стандартом для оценки влияния ЧМТ на состояние.

Washington P.M. и его коллеги измерили продолжительность пребывания мышей на открытых рукавах через 21 день после ЧМТ и обнаружили, что животные с легкой, средней и тяжелой ЧМТ проводили значительно большее количество времени в открытой области, демонстрируя снижение тревожного поведения и увеличение рискованного поведения по сравнению с контрольной группой, без влияния, связанного со степенью травмы. Джулия Хэнней и соавторы, взяв за основной показатель активности пройденное расстояние, отметили, что контрольная и оперированная группы существенно не различались. Майер и другие в своем исследовании отмечали увеличение тревожноподобного поведения в ПКЛ, что согласуется с несколькими исследованиями, которые показывают резкое усиление тревоги после травмы головного мозга мышей.

Клинические когнитивные нарушения (в частности, нарушение памяти, как кратковременной, так и долговременной) отмечаются после ЧМТ. Это сделало необходимым разработку поведенческих парадигм для оценки пространственного обучения и памяти с использованием грызунов в доклинических исследованиях.

Сегодня наиболее широким тестом является «лабиринт Барнс». Установка представляет собой платформу с двадцатью отверстиями, расположенными по ее краю. Только одно из отверстий является укрытием. Раздражающими стимулами, мотивирующими грызуна искать укрытие, могут быть яркий свет, сильный шум, вентилятор. По отчетам авторов, ККУ влияет на пространственное обучение. Наблюдалась разница между ложнооперированными и умеренно травмированными животными на 8-10 день после операции. Ложнооперированные животные затрачивали меньше времени на нахождение укрытия по сравнению с травмированными.

В доклинической практике для оценки кратковременной памяти у мышей используется «Т-лабиринт». Мыши посещают все три ответвления лабиринта, что обусловлено врожденным любопытством грызунов исследовать ранее неизвестные области. Здоровые мыши запомнят ранее посещенные рукава и будут стремиться в те, которые посетили реже. Следовательно, данные, полученные в ходе проведения теста, могут продемонстрировать степень нарушения памяти. Neelima B. и коллеги оценивали поведение животных до и после травмы у мышей через 24 и 48 часов. Результаты показали, что исследовательское поведение осталось неизменным у контрольных и ложнооперированных мышей. Группа с ЧМТ продемонстрировала сниженное исследовательское поведение в 1,3 раза через 24 часа и в 2 раза через 48 часов после травмы. Tucker и соавторы в своем исследовании сообщили, что легкая ЧМТ не вызвала нарушения исследовательского поведения как у самцов, так и у самок мышей. Однако стоит отметить, что у мышей с ЧМТ тяжелой степени отмечалось выраженное ухудшение памяти по сравнению с контрольной группой.

Для оценки асимметрии двигательного поведения, возникающей в результате одностороннего поражения головного мозга, авторы некоторых статей предлагают оценку неврологической функции, используя тест на сгибание туловища, в основе которого лежит тест с подвешиванием за хвост. Исследователи использовали его в качестве отдельного теста, во время которого мышью подвешивали вручную за хвост, а исследователи оценивали степень сгибания туловища от вертикали к контралатеральной стороне повреждения. Была разработана числовая система оценки, основанная на степени контралатерального скручивания тела: отсутствует (1), легкая (2), умеренная (3) и тяжелая (4). Нормальные мыши висят вертикально, не сгибаясь и, таким образом, отклоняются от вертикали на 0° (оценка 1). Сгибание туловища на 22,5° от вертикали оценено на 2 балла (легкое); сгибание от 22,5° до 45° от вертикали оценивалось в 3 балла (умеренное); сгибание туловища 45° или более и/или без захвата задних конечностей передними конечностями получали оценку 4 (тяжелая степень). Контралатеральное сгибание туловища оценивали через 1, 5, 7, 14 и 21 день после травмы.

Анализ литературных источников привел к четкому пониманию того, что на сегодняшний день многими исследователями определен ряд поведенческих тестов, позволяющих наиболее точно оценить состояние животных после ЧМТ. Протоколы поведенческих тестов описывают многие детали не только для конкретных тест-систем, но и для различных линий животных. И следовательно, для получения наиболее точных и достоверных данных следует воспроизвести наиболее близкие к протоколу условия как для группы животных, так и для каждой особи. Стоит дополнить, что поведенческие тесты хоть и требуют четкого соблюдения, но являются довольно гибкой системой, предоставляющей возможность измерять и добавлять новые параметры для получения интересующих результатов.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

**АМИНОКИСЛОТЫ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ:  
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВОСТРЕБОВАННОСТЬ НА РЫНКЕ**

Чистякова В.П., студ. 2 курса

Руководитель: **Симакова Е.К.**, доцент кафедры экономики и управления  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 4, Российская Федерация

E-mail: chistyakova.valeriya@spcpcu.ru

Полноценное питание составляет основу жизнедеятельности организма человека и является важным фактором обеспечения резистентности к патологическим процессам различного генеза. Основной причиной назначения парентерального питания является невозможность использования нормального перорального способа питания, т.е. больной в течение длительного времени в силу различных обстоятельств не хочет, не может или не должен принимать пищу естественным путем. Традиционным является использование парентерального питания в интенсивной терапии больных, подвергшихся хирургическим вмешательствам в плановом или экстренном порядке. Парентеральное питание ограничивает катаболические реакции, нормализует обмен веществ, повышает резистентность организма.

**Ключевые слова:** *аминокислоты, парентеральное питание, полное парентеральное питание, энтеральное питание, аминокислоты для парентерального питания, сбалансированные аминокислотные растворы.*

Многочисленные исследования свидетельствуют, что большая часть больных и пострадавших, поступающих в стационары, имеют существенные нарушения пищевого статуса, проявляющиеся у 20 % как истощение и недоедание, у 50 % нарушениями липидного обмена, до 90 % имеют признаки гипо и авитаминоза, более 50 % обнаруживают изменения иммунного статуса [1].

Исходные нарушения питания в значительной степени снижают эффективность лечебных мероприятий, особенно при травмах, ожогах, обширных оперативных вмешательствах и др., увеличивают риск развития септических и инфекционных осложнений, отрицательно влияют на продолжительность пребывания больных в стационаре, ухудшают показатели летальности.

Накопленный опыт развития основных клинических дисциплин свидетельствует о том, что в стратегии лечебных мероприятий у больных терапевтического и особенно хирургического профиля одно из центральных мест занимает коррекция нарушений обмена и полноценное обеспечение энергетических и пластических потребностей [2].

Стрессовые ситуации (травма, ожог, хирургическое вмешательство) приводят к резкому сдвигу обменных процессов в сторону повышенного катаболизма. Операционная травма вызывает существенные метаболические расстройства в организме оперируемого: нарушения белково-аминокислотного, углеводного и жирового обменов, водно-электролитного баланса, метаболизма витаминов. Особенно это касается белкового обмена.

Целью и задачами данной работы является ознакомление с аминокислотами, которые используются в парентеральном питании; роль аминокислот в организме человека, специфические функции аминокислот и востребованность их на Российском рынке.

В зависимости от тяжести патологического процесса белки организма катаболизируются в количестве 75-150 грамм в сутки. Разрушение белков ведет к определенному дефициту незаменимых аминокислот, к отрицательному азотистому балансу, даже если потери белка компенсируются [3].

Хирургические вмешательства, различные патологические состояния, острые инфекционные заболевания могут быть причиной прямой потери белка из-за кровопотери, выделений из раны, некроза тканей и т.д.

Последствиями дефицита белков являются дисфункция органов и систем, замедленное выздоровление, ослабление репаративных процессов, снижение сопротивляемости организма к инфекциям, анемия.

Таким образом, стресс, в том числе операции, травмы, ожоги, тяжелые инфекционные заболевания, сепсис, сопровождается повышенным потреблением энергии и белка. Уже через 24 часа без питательной поддержки фактически полностью исчерпываются запасы собственных углеводов и организм получает энергию из жиров и белков. Происходят не только количественные, но и качественные изменения метаболизма. У больных с исходным нарушением питания жизненные резервы особенно снижены. Все это требует дополнительной нутритивной поддержки в общей программе лечения тяжелобольных [2].

Нутритивная поддержка относится к категории высокоэффективных методов интенсивной терапии и направлена на предотвращение у больных, находящихся в тяжелом (или крайне тяжелом) состоянии, потери массы тела и снижения синтеза белка, развития иммунодефицита, электролитного и микроэлементного дисбаланса, дефицита витаминов и других нутриентов. В зависимости от клинической ситуации могут быть использованы различные виды искусственного питания: полное или частичное парентеральное питание; энтеральное питание (зондовое); смешанное питание [4].

Энтеральное зондовое питание осуществляется при сохранности функций желудочно-кишечного тракта, отсутствие же этих функций оставляет единственным возможным парентеральный путь искусственного питания.

Несмотря на разные пути доставки питательных компонентов оба вида искусственного лечебного питания имеют ряд базовых положений, которые следует учитывать при назначении того или иного вида нутритивной поддержки:

1. Своевременность начала проведения искусственного лечебного питания, т.к. предупредить кахексию легче, чем ее лечить;

2. Оптимальность срока проведения искусственного лечебного питания – проводить его следует до момента стабилизации основных параметров питательного статуса метаболических, антропометрических, иммунологических;

3. Адекватность проведения полноценного обеспечения больного всеми необходимыми нутриентами (белки, жиры, углеводы, витамины, минеральные вещества).

Парентеральное питание – способ обеспечения больного питательными веществами минуя желудочно-кишечный тракт. При этом специальные инфузионные растворы, способные активно включаться в обменные процессы организма, могут вводиться через периферическую или центральную вену [5].

Основная цель, которую преследуют при назначении схем парентерального питания – обеспечение необходимым количеством калорий и сохранение белка с помощью инфузии аминокислот, углеводов и жиров. Аминокислоты, в первую очередь L-аминокислоты, направляются преимущественно на синтез белка, а углеводы и жиры – на обеспечение организма необходимым количеством энергии. Парентеральное питание должно включать те же питательные ингредиенты, что и естественное питание (белки, жиры, углеводы, витамины, минеральные вещества) [6].

Основной причиной назначения парентерального питания является невозможность использования нормального перорального способа питания, т.е. больной в течение длительного времени в силу различных обстоятельств не хочет, не может или не должен принимать пищу естественным путем.

В практике парентеральное питание применяют:

1. Полное парентеральное питание, которое подразумевает введение всех питательных ингредиентов в количествах, полностью покрывающих потребности организма, и осуществляется только через центральные вены;

2. Частичное парентеральное питание носит вспомогательный характер, применяется для решения проблем недолгосрочной нутритивной поддержки организма, включает отдельные питательные компоненты.

3. Дополнительное парентеральное питание – введение всех ингредиентов питания в количествах, дополняющих энтеральное питание.

Кахексия, длительное отсутствие энтерального питания, заболевания и травмы, сопровождающиеся гиперметаболизмом, невозможность естественного питания при ряде заболеваний (воспалительные заболевания кишечника, панкреатит, кишечные свищи, синдром укороченной тонкой кишки, состояние после операции на желудочно-кишечном тракте, сепсис, челюстно-лицевая травма и др.) все это является показанием для применения парентерального способа введения питательных веществ [5].

Традиционным является использование парентерального питания в интенсивной терапии больных, подвергшихся хирургическим вмешательствам в плановом или экстренном порядке. Парентеральное питание ограничивает катаболические реакции, нормализует обмен веществ, повышает резистентность организма [6].

Создание питательных смесей направленного действия позволяет с успехом применять парентеральное питание при лечении больных с патологией печени и почек. Современным стандартом является применение в качестве белковой составляющей только растворов кристаллических аминокислот. Гидролизаты белков в настоящее время полностью исключены из клинической практики парентерального питания. Общая доза вводимых аминокислот – до 2 г/кг веса тела в сутки, скорость введения до 0,1 г/кг веса тела в час.

Искусственно созданные растворы сбалансированных кристаллических аминокислот с растворами жировых эмульсий и концентрированными растворами углеводов позволяют управлять метаболическими процессами организма в условиях различных патологических состояний, таких как тяжелая механическая травма, обширные ожоги, состояние после операций на органах пищеварительного тракта, при значительном снижении веса и истощении больных, у пациентов с панкреатитами и перитонитами различного генеза, у больных с кишечными свищами, при тяжелых инфекционных заболеваниях и др. [7]

Современные инфузионные растворы для полного парентерального питания обладают широким спектром фармакологического действия на системном, органном, клеточном и субклеточном уровнях. Парентеральное питание должно проводиться строго по показаниям с соблюдением всех методических и технологических рекомендаций, с обязательным динамическим контролем показателей гомеостаза и биохимического состава плазмы крови.

Растворы аминокислот, применяемые для полного парентерального питания, подразделяются на стандартные и специальные. Важнейшим компонентом современного парентерального питания являются сбалансированные аминокислотные растворы [5].

На сегодняшний день основными источниками аминокислот при проведении полного парентерального питания являются растворы кристаллических аминокислот [5]. Главное требование, предъявляемое к данному классу инфузионных сред, обязательное содержание всех незаменимых аминокислот, синтез которых не может осуществляться в организме человека (изолейцин, фенилаланин, лейцин, треонин, лизин, триптофан, метионин, валин).

Однако перечисленные выше аминокислоты являются незаменимыми лишь для здорового и взрослого организма. Следует учитывать, что 6 аминокислот аланин, глицин, серин, пролин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты синтезируются в организме из углеводов. Четыре аминокислоты (аргинин, гистидин, тирозин и цистеин) синтезируются в недостаточном количестве.

К условно незаменимым аминокислотам относятся L-аргинин и L-гистидин, так как в их отсутствие процессы синтеза белка значительно снижены. Организм может их синтезировать, но при некоторых патологических состояниях и у маленьких детей они могут синтезироваться в недостаточном количестве.

Аминокислоты, введенные в организм внутривенно, входят в один из двух возможных метаболических путей: анаболический путь, в котором аминокислоты связываются пептидными связями в конечные продукты специфические белки; метаболический путь, при котором происходит транс-аминация аминокислот.

Аминокислота L-аргинин особенно важна, т.к. она способствует оптимальному превращению аммиака в мочевины. Так, L-аргинин связывает токсичные ионы аммония, которые образуются при катаболизме белков в печени. L-яблочная кислота необходима для регенерации L-аргинина в этом процессе и как энергетический источник для синтеза мочевины.

Наличие в препаратах заменимых аминокислот L-орнитин аспартата, L-аланина и L-пролина также важно, т.к. они уменьшают потребность организма в глицине. Поскольку эта аминокислота слабо усваивается, при ее замене развитие гипераммониемии становится невозможным. Орнитин стимулирует глюкозоиндуцированную выработку инсулина и активность карбамоилфосфатсинтетазы, что способствует увеличению утилизации глюкозы периферическими тканями, синтезу мочевины, в сочетании с аспарагином уменьшению уровня аммиака. Содержащийся в растворах фосфор активизирует глюкозофосфатный цикл.

В некоторых растворах аминокислот имеются компоненты энергетического обеспечения (сорбитол или ксилитол). Сорбитол фосфорилируется в печени во фруктозо-6-фосфат. Инсулин не действует ни на сорбитол, ни на фруктозу, что делает их инсулиннезависимыми источниками энергии. При их применении не возникает гипергликемический ацидоз, который встречается в случаях, когда для парентерального питания используются препараты, содержащие глюкозу. Кроме того, сорбитол является лучшим, чем глюкоза, растворителем аминокислот, т.к. не содержит альдегидных и кетонных групп, тем самым отсутствует их комбинирование с аминогруппами аминокислот в комплексы, которые снижают действие аминокислот [6].

Ряд стандартных растворов аминокислот содержат катионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^+$  и анион  $\text{Cl}^-$ . Ион натрия – основной катион экстрацеллюлярной жидкости, который вместе с анионом хлорида является важнейшим элементом для поддержания гомеостаза [5]. Ион калия – основной катион интрацеллюлярной жидкости. Также было обнаружено, что позитивного баланса азота в организме при общем парентеральном питании можно достичь только при добавлении в инфузионный раствор ионов калия.

Ион магния важен для сохранения целостности митохондрий и для возбуждения импульса в мембранах нервных клеток, миокарде и мышцах скелета, а также для передачи высокоэнергетических фосфатов при синтезе АТФ. У больных на длительном парентеральном питании гипомagneзиемия часто сопровождается гипокалиемией.

Дополнение стандартных растворов аминокислот витаминами комплекса В: рибофлавин, никотинамид, пантенол и пиридоксин, обусловлено их ограниченными резервами в организме и необходимостью ежедневного введения, особенно при длительном полном парентеральном питании.

Никотинамид переходит в депо в форме пиридин нуклеотида, который играет важную роль в окислительных процессах организма. Совместно с лактофлавином никотинамид участвует в промежуточных процессах метаболизма и в форме трифосфопиридина нуклеотида участвует в синтезе белка. Никотиновая кислота уменьшает уровень сывороточных липопротеинов очень низкой плотности и низкой плотности и в то же время повышает уровень липопротеинов высокой плотности, поэтому используется в терапии гиперлипидемий.

D-пантенол, как кофермент-А, является фундаментальной основой промежуточных процессов метаболизма, участвует в метаболизме углеводов, глюконеогенезе, катаболизме жирных кислот, а также в синтезе стерола, стероидных гормонов и порфина.

Пиридоксин является составной частью групп многих ферментов и коферментов. Он играет значительную роль в процессах метаболизма углеводов и жиров. Этот витамин необходим для образования порфина, синтеза гемоглобина и миоглобина.

В настоящее время существует большое количество стандартных препаратов, сбалансированных по содержанию незаменимых и заменимых аминокислот: «Полиамин», «Аминостерил» КЕ 10 %, «Вамин», «Гламин», «Инфезол» 40, «Аминоплазмаль» 5 %, 10 % Е, «Аминосол» 600, 800 КЕ, «Фреамин П» 8,5 %, «Неонутрин» 5, 10, и 15 %. Так, «Аминосол» («Хемофарм», Сербия) содержит 14 аминокислот, в т.ч. 8 незаменимых, а также электролиты, витамины группы В и сорбитол источник энергии, обладающий сильным антикетонным эффектом. Аминосол быстро восстанавливает отрицательный азотистый баланс, значительно повышает сопротивляемость организма и способствует быстрому выздоровлению при тяжелых травмах, операциях, инфекциях и заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

При различных патологических состояниях имеются особенности в проявлении обменных нарушений, характерные для данной патологии. Соответственно меняется количественная и качественная потребность в аминокислотах, вплоть до возникновения избирательной недостаточности отдельных аминокислот. В связи с этим для патогенетически направленного метаболического лечения и парентерального питания были разработаны и широко применяются в клинической практике специальные растворы аминокислот (аминокислотные смеси направленного действия).

Отличительной особенностью растворов аминокислот для больных с печеночной недостаточностью («Аминостерил N-гепа» 5 % и 8 %, «Аминоплазмаль Гепа» 10 %, «Гепатамин») является снижение содержания ароматических (фенилаланин, тирозин) аминокислот и метионина с одновременным увеличением содержания аргинина (6-10 г/л) и разветвленных незаменимых аминокислот (валин, лейцин, изолейцин) 43,2 г/л. Количество аргинина увеличивается для обеспечения функции мочевинового цикла и тем самым активации детоксикации аммиака в печени и предупреждения гипераммониемии. Исключение ароматических аминокислот из смесей обусловлено тем, что при печеночной недостаточности в плазме повышается концентрация ароматических аминокислот и метионина. Одновременно концентрация разветвленных аминокислот снижается. Увеличение транспорта ароматических аминокислот в головной мозг усиливает синтез патологических медиаторов, вызывающих симптомы печеночной энцефалопатии. Введение препаратов с повышенным содержанием разветвленных незаменимых аминокислот уменьшает эти проявления. Поскольку эти аминокислотные растворы содержат все незаменимые и широкий спектр заменимых аминокислот, они оказывают корригирующее влияние на метаболические процессы и применяются для парентерального питания [7].

Для парентерального питания и лечения больных с острой и хронической почечной недостаточностью применяют специальные растворы аминокислот: «Аминостерил КЕ нефро», «Нефростерил», «Нефрамин» с определенным соотношением

аминокислот. Соотношение незаменимых аминокислот и заменимых составляет 60:40. Кроме того, препараты данной группы содержат восемь незаменимых аминокислот и гистидин (5 г/л), что дает возможность при их введении снизить азотемию. За счет взаимодействия специально подобранного спектра аминокислот с азотистыми шлаками организма происходит выработка новых заменимых аминокислот и синтез белка. В результате уменьшается уремия. Концентрация аминокислот в пределах 57 %. Отсутствуют углеводы и электролиты или количество электролитов в растворе минимально.

При правильном применении побочные действия отсутствуют. При нарушении правил введения растворов аминокислот возможны тошнота, потливость, тахикардия, повышение температуры тела. Необходима осторожность при лактацидозе в случае, если в состав препарата входит сорбитол [6].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что аминокислоты для парентерального питания имеют большой спектр действия и применения. В большей мере они применяются для лечения болезней эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ и иммунитета.

По данным Росстата, количество заболевших по округам составляет:

1. Дальневосточный федеральный округ (всего 7903864 чел.)
  - 2019 год: 98886 чел.;
  - 2020 год: 87206 чел.;
  - 2021 год: 122871 чел.;
  - 2022 год: 124362 чел.;
2. Приволжский федеральный округ (всего 28683247 чел.)
  - 2019 год: 317044 чел.;
  - 2020 год: 316912 чел.;
  - 2021 год: 359065 чел.;
  - 2022 год: 399157 чел.;
3. Северо-Западный федеральный округ (всего 13867347 чел.)
  - 2019 год: 222170 чел.;
  - 2020 год: 203921 чел.;
  - 2021 год: 275945 чел.;
  - 2022 год: 312006 чел.;
4. Северо-Кавказский федеральный округ (всего 10205730 чел.)
  - 2019 год: 27031 чел.;
  - 2020 год: 32182 чел.;
  - 2021 год: 26865 чел.;
  - 2022 год: 33823 чел.;
5. Сибирский федеральный округ (всего 16645802 чел.)
  - 2019 год: 201645 чел.;
  - 2020 год: 184096 чел.;
  - 2021 год: 269873 чел.;
  - 2022 год: 287282 чел.;
6. Уральский федеральный округ (всего 12259126 чел.)
  - 2019 год: 181953 чел.;
  - 2020 год: 185096 чел.;
  - 2021 год: 216699 чел.;
  - 2022 год: 244447 чел.;
7. Центральный федеральный округ (всего 40240256 чел.)
  - 2019 год: 628288 чел.;
  - 2020 год: 748582 чел.;
  - 2021 год: 922492 чел.;
  - 2022 год: 1152936 чел.;
8. Южный федеральный округ (всего 16642052 чел.)
  - 2019 год: 121902 чел.;
  - 2020 год: 148588 чел.;
  - 2021 год: 198818 чел.;
  - 2022 год: 200744 чел.

Наибольший удельный вес заболевших отмечен в Северо-Кавказском федеральном округе (2019: 2.2 %; 2020: 2 %, 2021: 2.8 %; 2022: 3 %), а самый низкий – в Южном федеральном округе (2019: 0.7 %; 2020: 0.9 %; 2021: 1.2 %; 2022: 1.2 %).

Если говорить в общем, то можно отметить, что во всех округах динамика заболеваемости положительная, и из-за этого спрос на препараты увеличивается с каждым годом.

Аминокислоты участвуют в различных метаболических реакциях. Часть аминокислот находится в клетках и в биологических жидкостях в свободном состоянии. В процессе распада белка образуются свободные аминокислоты, которые в дальнейшем используются для синтеза новых белковых молекул. Часть свободных аминокислот подвергаются катаболическим реакциям. В этом случае аминокислоты используются как энергетический субстрат. Кроме того, некоторые аминокислоты используются для синтеза азотсодержащих молекул. Например, при декарбоксилировании не-

которых аминокислот образуются соответствующие амины, выполняющие важные биологические функции, как то: гистамин,  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), пуриновые основания, креатин и другие.

Таким образом, аминокислоты являются не только строительным материалом для синтеза протеинов. Они активно используются в биосинтезе различных важных биологических и физиологических субстратов.

В большей мере аминокислоты для парентерального питания применяются для лечения болезней эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ и иммунитета. За последние 4 года наблюдается рост показателей заболеваемости населения, а значит, спрос на препараты увеличивается с каждым годом.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

76.31.29 Клиническая фармакология

### ЛИТЕРАТУРА

1. Nutrition of the COVID-19 patient in the intensive care unit (ICU): a practical guidance/ R. Thibault, P. Seguin, F. Tamion [et al.] // *Critical care*. 2020. Vol. 24 (1). P. 1-8. DOI: 10.1186/s13054-020-03159-z
2. Костюченко А. А., Канычевский А. В. Современные возможности парентерального питания // *Вестник интенсивной терапии*. 1998. N 2. С.12-18.
3. Энтеральное и парентеральное питание: учебное пособие / О. В. Рыжкова ; Иркутский государственный медицинский университет, Кафедра факультетской терапии. Иркутск: ИГМУ, 2022. 101 с.
4. Лейдерман И. Н., Ярошецкий А. И., Кокарев Е. А., Мазурок В. А. Парентеральное питание: вопросы и ответы: руководство для врачей. Санкт-Петербург: Онли-Пресс, 2016. 192 с.
5. Ложкин С. Н., Свиридов С. В. Парентеральное питание. Новый подход к реализации парентерального питания – технология «три в одном» // *Consilium medicum*. 2005. Т. 7. N 6. С. 478–482.
6. Салтанов А. И. Современные требования к растворам аминокислот для парентерального питания в онкологии // *Consilium Medicum*. 2003. Т. 5. N 6. С. 357-360.
7. Рык А. А. [и др.] Роль искусственного питания в интенсивной терапии тяжелообожженных // *Вестник интенсивной терапии*. 2008. Т. 5. С. 180.
8. Шестопапов А. Е. [и др.] Растворы аминокислот для парентерального питания в интенсивной терапии критических состояний // *Трудный пациент*. 2005. Т. 3. N 10–11. С. 28-34.

### SUMMARY

#### AMINO ACIDS FOR PARENTERAL NUTRITION

Chistyakova V.P., 2<sup>nd</sup> year student

Academic advisor: **Simakova E.K.**, Associate Professor of Economics and Management Department

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Professora Popova, 14, Russian Federation

E-mail: chistyakova.valeriya@spcpu.ru

Proper nutrition forms the basis of the vital activity of the human body and is an important factor in ensuring resistance to pathological processes of various origins. The main reason for prescribing parenteral nutrition is the inability to use a normal oral method of nutrition, i.e. the patient does not want, cannot or should not take food naturally for a long time due to various circumstances. It is traditional to use parenteral nutrition in intensive care for patients who have undergone surgical interventions on a planned or emergency basis. Parenteral nutrition limits catabolic reactions, normalizes metabolism, increases the body's resistance.

**Key words:** *amino acids, parenteral nutrition, complete parenteral nutrition, enteral nutrition, amino acids for parenteral nutrition, balanced amino acid solutions.*

### REFERENCES

1. Nutrition of the COVID-19 patient in the intensive care unit (ICU): a practical guidance/ R. Thibault, P. Seguin, F. Tamion [et al.] // *Critical care*. 2020. Vol. 24 (1). P. 1-8. DOI: 10.1186/s13054-020-03159-z
2. Kostyuchenko A. L., Kanyuchevsky A. V. Modern possibilities of parenteral nutrition // *Bulletin of intensive care*. 1998. N 2. С.12-18. (In Russ)
3. Enteral and parenteral nutrition: a textbook / O. V. Ryzhkova ; Irkutsk state medical university, Department of faculty therapy. Irkutsk: IGMU, 2022. 101 p. (In Russ)
4. Leiderman I. N., Yaroshetsky A. I., Kokarev E. A., Mazurok V. A. Parenteral nutrition: questions and answers: a guide for doctors. St. Petersburg: Online Press, 2016. 192 p. (In Russ)
5. Lozhkin S. N., Sviridov S. V. Parenteral nutrition. A new approach to the implementation of parenteral nutrition – the «three in one» technology // *Consilium medicum*. 2005. Vol. 7. N 6. P. 478–482. (In Russ)
6. Saltanov A. I. Modern requirements for amino acid solutions for parenteral nutrition in oncology // *Consilium Medicum*. Vol. 5. N 6. P. 357-360. (In Russ)

7. Ryk A. A. [et al.] The role of artificial nutrition in the intensive care of severely burned patients. Bulletin of intensive care. 2008. Vol. 5. P. 180. (In Russ)

8. Shestopalov A. E. [et al.] Amino acid solutions for parenteral nutrition in the intensive care of critical conditions // A difficult patient. 2005. Vol. 3. N 10–11. P. 28–34. (In Russ)

УДК 615.213

## ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ И СКОРОСТИ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СУДОРОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ У МЫШЕЙ

Шангин С.В., асп. 3 курса (ORCID: 0000-0002-1065-8899)

Руководители: Вахитова Ю.В., д-р биол. наук, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной фармакологии (ORCID: 0000-0002-7062-8261),

Середенин С.Б., д-р мед. наук, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории фармакологической генетики (ORCID: 0000-0003-4482-9331)

Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий  
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8, Российская Федерация  
E-mail: shangin\_sv@academpharm.ru

В данной работе рассматривается валидация методики моделирования судорожных расстройств, вызванных внутривенным введением судорожного агента пентилентетразола. Валидация проводилась на основе описанных в литературе рекомендаций с изменением показателей концентрации вводимого раствора пентилентетразола и скорости внутривенного введения. Методика продемонстрировала свою валидность при оценке показателей клонических подергиваний, генерализованных клонических и генерализованных тонических судорог. При регистрации показателей судорог при разных условиях на фоне диазепама были определены оптимальные условия – внутривенное введение 1 % раствора пентилентетразола со скоростью 6 мкл/с.

**Ключевые слова:** пентилентетразол, судороги, гамма-аминомасляная кислота, диазепам.

Основными тормозными рецепторами центральной нервной системы являются ионотропные ГАМК<sub>A</sub> рецепторы, эндогенным лигандом для которых является  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК). Нарушения регуляции ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов вносят вклад в развитие тревожных состояний и расстройств сна, депрессий, эпилепсии, когнитивных дисфункций. ГАМК<sub>A</sub> рецепторы относят к суперсемейству пентамерных лиганд-зависимых хлорных каналов, представляют собой комплекс, состоящий из комбинаций 5 субъединиц, принадлежащих к восьми семействам, что определяет разнообразие данного подтипа рецепторов и различия их биофизических и фармакологических свойств. На данный момент известно о существовании 19 субъединиц, которые кодируются соответствующими генами.

ГАМК<sub>A</sub> рецепторы активируются при связывании нейромедиатора с ортастерическим сайтом связывания, что вызывает конформационные изменения, приводящие к открытию сопряженного с рецептором хлорного канала и току ионов. Возможностью связываться с рецептором также обладают различные эндо- и экзогенные аллостерические модуляторы, которые регулируют ГАМК-индуцированные ионные токи и имеют специфические сайты связывания на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторе. К аллостерическим сайтам ГАМК<sub>A</sub> рецепторов относятся бензодиазепиновые, барбитуровые, а также нейростероидные сайты. ГАМК<sub>A</sub> рецептор опосредует влияние многих фармакологических препаратов с анксиолитическими, седативными, снотворными, противосудорожными, а также анксиогенными и просудорожными свойствами.

Судороги, вызванные введением раствора пентилентетразола (PTZ) в хвостовую вену мыши, являются широко используемой моделью для оценки противосудорожных препаратов. При постановке данной методики необходимо подобрать наиболее эффективную концентрацию пентилентетразола и скорость внутривенного введения ( $V_{инф}$ ).

**Целью** настоящей работы являлась валидация методики моделирования судорожных расстройств, вызванных внутривенным введением судорожного агента PTZ.

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

1. определить оптимальные условия скорости введения PTZ;
2. определить оптимальную концентрацию PTZ;
3. определить статистически значимые условия осуществления противосудорожной активности диазепама.

Исследования проводилось на самцах мышей ICR (25–40 г), полученных из питомника «Столбовая» (филиал «Столбовая» ФГБУН Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства). Животных содержали в стандартных условиях вивария (20–22 °С, влажность 30–70 %, 12-часовой цикл свет/темнота) в пластиковых клетках с подстилкой из опилок по 6–12 животных в клетке. Эксперименты проводились во время световой фазы с 9:00 до 16:00. Каждое животное было интактным. Все процедуры с животными в исследовании были рассмотрены и утверждены комиссией по биоэтике на предмет соответствия этическим принципам обращения с животными.

Дизайн эксперимента *in vivo* был разработан в соответствии с принципами 3R. Диазепам растворяли в 20 % растворе PEG 400 непосредственно перед введением. Инъекции производились внутривенно в боковую хвостовую вену. Диазепам вводили в дозе 0,5 мг/кг за 30 минут до начала эксперимента.

Экспериментальные животные были случайным образом распределены между 6 группами:

- 3 группы с условиями введения (PTZ 1% V<sub>инф</sub> 12 мкл/с; PTZ 1% V<sub>инф</sub> 6 мкл/с; PTZ 0,5% V<sub>инф</sub> V<sub>инф</sub> 6 мкл/с);
- 3 группы с условиями введения (PTZ 1% V<sub>инф</sub> 12 мкл/с; PTZ 1% V<sub>инф</sub> 6 мкл/с; PTZ 0,5% V<sub>инф</sub> 6 мкл/с), которым за 30 минут вводили диазепам в дозе 0,5 мг/кг.

PTZ растворяли в физиологическом растворе до соответствующих концентраций для внутривенной инфузии с постоянной скоростью.

Введение экспериментальным мышам проводилось в соответствии с ранее описанными методиками с некоторыми модификациями. Животные во время внутривенной инфузии содержались в прозрачном боксе из плексигласа с отверстиями для вентиляции, хвост при этом удерживали для доступа к боковой хвостовой вене. При этом животное могло свободно перемещаться в боксе без нагрузок и серьезных усилий. PTZ вводили с постоянной скоростью, выставленной на контроллере MD-1020-K BASi Bee Hive Controller 240V/50 Гц (BASi Corporate Headquarters, США), подключенного к шприцевому насосу MD-1001 BASi Bee Baby Bee syringe drive (BASi Corporate Headquarters, США). Игла 27G с подсоединенной инфузионной канюлей вводили в боковую хвостовую вену, предварительно прогрев место введения инфракрасной лампой в соответствии с рекомендациями. Точность попадания в вену и отсутствие тромбообразования характеризовало наличие крови в катетере. Минимальная доза, необходимая для возникновения судорог, считалась порогом судорог. Инфузия была остановлена, когда наблюдались генерализованные тонико-клонические судороги. Поведение животных регистрировалось с помощью видеокамеры и оценивалось в соответствии с ранее описанными критериями. В данном эксперименте регистрировались клонические подергивания, генерализованные тонические судороги и генерализованные тонико-клонические судороги.

Оптимальность оцениваемых условий введения оценивали по изменению регистрируемых параметров судорог на фоне внутрибрюшинного введения диазепама (0,5 мг/кг), который повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору и обладает выраженным противосудорожным эффектом.

Статистическую обработку данных проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим тестом по Сидaku с помощью программы GraphPad Prism 8.4.3.

Было обнаружено, что при скорости введения PTZ 6 мкл/мин и концентрации 1% обнаруживается статистически значимый противосудорожный эффект диазепама в дозе 0,5 мг/кг при всех регистрируемых судорожных эффектах. Остальные исследуемые условия показали статистически значимый противосудорожный эффект диазепама только при некоторых показателях судорог (рис.). Обнаруженное отсутствие противосудорожного эффекта диазепама при условиях введения PTZ 12 мкл/мин и концентрации 1% или скоростью введения 6 мкл/мин и концентрации 0,5% может быть связано со слишком быстрым или медленным, соответственно, протеканием всех регистрируемых судорожных параметров. В связи с этим растет вероятность получения недостоверных результатов. Полученные результаты позволяют опираться на условия скорости введения пентилентетразола в 6 мкл/мин и концентрации 1% как на основные при проведении дальнейших экспериментов по обнаружению просудорожных или противосудорожных эффектов исследуемых веществ.

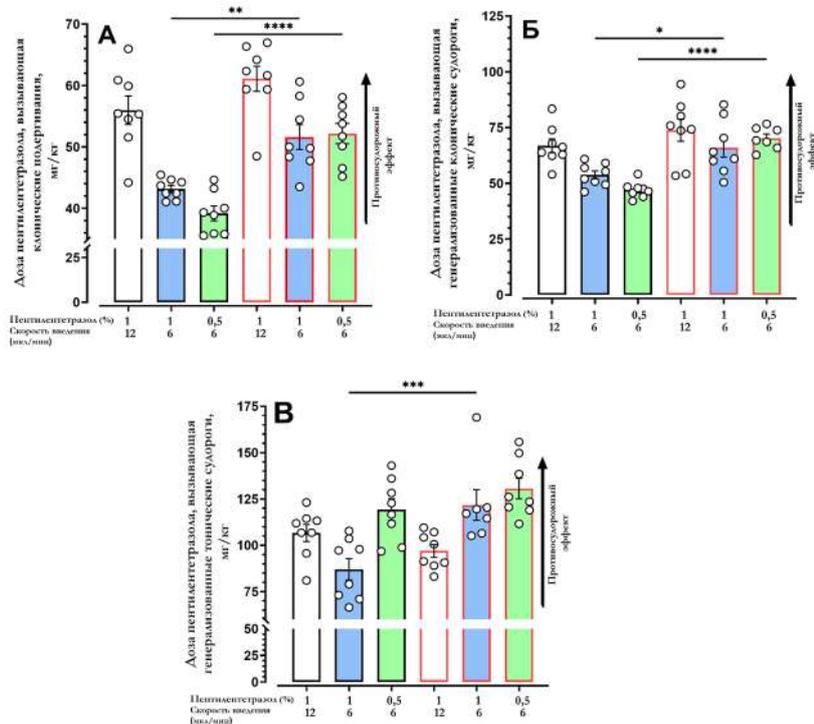


Рисунок. Влияние изменений условий введения пентилентетразола (PTZ) на противосудорожную активность диазепама при судорогах, вызванных внутривенной инфузией PTZ. Диазепам в дозе 0,5 мг/кг вводили внутрибрюшинно за 30 минут до инфузии PTZ группам, отмеченным красным. Данные представлены в виде среднего значения дозы наступления эффекта ± стандартная ошибка среднего. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$  в сравнении с соответствующей по условиям группой.

A – клонические подергивания, B – генерализованные клонические судороги, B – генерализованные тонические судороги.

Стрелка вверх показывает, что соединение увеличивает судорожный порог и обладает противосудорожным действием

Экспериментальные животные при внутривенном введении 1 % РГЗ,  $V_{инф}$  6 мл/с, демонстрировали статистически значимое увеличение дозы РГЗ для проявления эффекта под действием диазепама в дозе 0,5 мг/кг относительно соответствующей контрольной группы. Соответствующие условия моделирования судорожных расстройств при внутривенном введении РГЗ у мышей в дальнейшем будет использоваться при исследовании опосредованной ГАМК<sub>A</sub> противосудорожной активности оригинальных веществ.

#### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Исследование выполнено в рамках государственного задания «Создание методологии лечения тревожно-депрессивных и нейродегенеративных заболеваний на основе фармакологической регуляции системных механизмов нейропротекции» (2021-2024), № государственной регистрации 122020100255-0.

#### **ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ**

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология



**ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ,  
НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И МАТЕРИАЛЫ**

**ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ДОЗИРОВКИ АНТИБИОТИКОВ,  
ИСПОЛЬЗУЯ НАНОЧАСТИЦЫ РАЗЛИЧНЫХ МЕТАЛЛОВ.  
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОНЬЮГАТОВ.  
КОЛЛОИДНОЕ ЗОЛОТО-АНТИБИОТИК КОЛИСТИН  
ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Барвинская М.Б.**, студ. 4 курса

Руководители: **Арсениев Н.А.**<sup>1</sup>, к.б.н., доцент, **Колодязная В.А.**<sup>1</sup>, к.б.н., доцент, **Вербов В.Н.**<sup>2</sup>, к.х.н., с.н.с.

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

<sup>2</sup>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:** mariya.barvinskaya@spcru.ru

В настоящее время внимание исследователей привлекают способы усиления эффективности уже используемых антибиотиков с применением адьювантов – веществ, усиливающих микробицидное действие антибиотиков. В нашей работе мы проанализировали возможности использования в качестве таких веществ – наночастиц металлов, применение которых позволяет снизить дозу принимаемого антибиотика, сохраняя ингибирующий эффект и таким образом уменьшить риск появления различных побочных негативных реакций.

**Ключевые слова:** *антибиотик, резистентность, наночастицы металлов, нанотехнологии, наночастицы коллоидного золота, коллистин.*

Все труднее достигается успех при лечении бактериальных и вирусных инфекций антибиотиками. В начале двадцатого века инфекционные заболевания считали основной причиной смертности во всем мире [1]. Какое-то время эти заболевания успешно лечили с помощью открытых в природе и специально разработанных антибиотиков. Однако их ингибирующее действие постоянно снижается из-за появления генов устойчивости в бактериальной популяции. При интеграции эти гены становятся стабильным компонентом бактериального генома. По мере дальнейшего сопротивления антибиотическому воздействию механизмы резистентности бактерий совершенствуются, становится труднее обеспечить гарантированное излечение, так как очень тяжело бороться с явлением множественной лекарственной устойчивости [2].

**Целью и задачами работы** является изучение возможности эффективного снижения дозировки антибиотиков, используя наночастицы различных металлов. Особое внимание уделили перспективе использования конъюгатов коллоидного золота-антибиотик коллистин для создания лекарственных средств.

При получении коллоидного золота используются нанотехнологии, потому что получаем нужные нам наночастицы [3]. Область нанотехнологий в этом широком смысле включает в себя «синтез, проектирование, характеристику, производство и применение конструкций, устройств и систем, контроль формы и размера в нанометровом масштабе, а также применение наночастицы» [4]. Определение «наномасштаба» относится к материи размером в одну миллиардную долю метра ( $1 \times 10^9$  м). Общепринято считать, что наночастицы и другие наноустройства должны иметь по крайней мере одно из трехмерных измерений в диапазоне размеров от 1 до 100 нм [5]. По размеру наночастицы обычно сравнимы с биологическими молекулами, такими как рецепторы клеточной поверхности, ферментами и антителами. Самые хорошо-исследованные и применяемые типы наночастиц с точки зрения биомедицинского применения – липосомы, наночастицы золота, углеродные нанотрубки и др.

С использованием нанотехнологий решают проблему инфекционных заболеваний, так как бактерии не способны развить механизм сопротивления воздействию наночастиц металлов [6]. В таблице 1 представлены проблемы в области медицины и пути их решения с помощью нанотехнологий.

**Таблица 1 – Заболевания и способы их лечения с применением нанотехнологий [7]**

Болезнь	Цель терапии	Решение с помощью нанотехнологий
Инфекционные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повысить эффективность доставки</li> <li>• Снизить токсический эффект</li> <li>• Повысить внутриклеточное проникновение</li> <li>• Контроль биораспределения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наночастицы</li> <li>• Липосомы</li> <li>• Мицеллы</li> <li>• ПЕГилированные наночастицы</li> <li>• ПЕГилированные липосомы</li> </ul>
Рак	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повысить эффективность доставки</li> <li>• Снизить токсический эффект</li> <li>• Повысить внутриклеточное проникновение</li> <li>• Контроль биораспределения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наночастицы</li> <li>• Липосомы</li> <li>• Мицеллы</li> <li>• ПЕГилированные наночастицы</li> <li>• ПЕГилированные липосомы</li> <li>• Антигенпрезентирующие устройства</li> </ul>

Болезнь	Цель терапии	Решение с помощью нанотехнологий
Метаболические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Контролируемое и продолжительное высвобождение препарата</li> <li>• Защита молекул от деградации</li> <li>• Улучшение всасывания слизистой оболочки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наночастицы</li> <li>• Липосомы</li> </ul>
Заболевания, связанные с генной терапией	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Защищает ДНК от деградации</li> <li>• Конденсация ДНК</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Катионные наносферы</li> <li>• Катионные липосомы</li> <li>• Катионные липиды</li> </ul>

Применение наночастиц повышает эффективность внутриклеточного проникновения и последующее распространение определенных сопутствующих объектов [7].

В настоящее время синтезировано множество наночастиц с уникальными свойствами и большим потенциалом для применения. В таблице 2 приведены некоторые наноматериалы и механизм их действия.

**Таблица 2 – Наноматериалы и их применение**

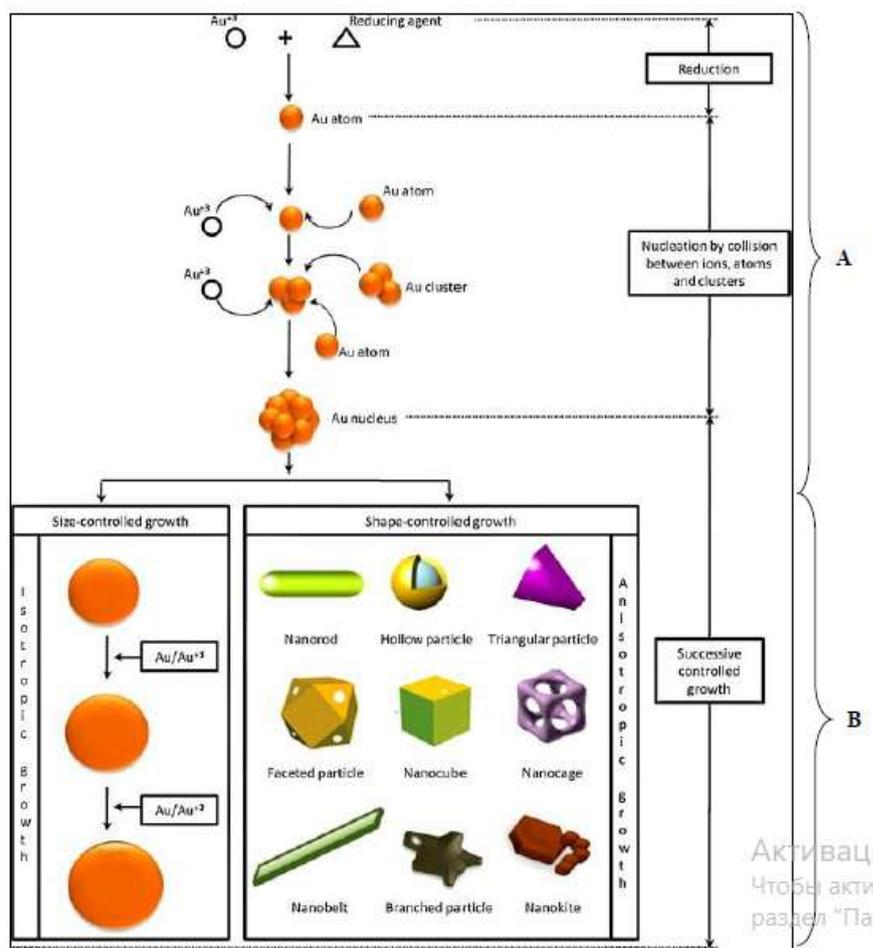
Наноматериал	Антимикробный механизм действия	Применение	Ссылка
Серебро	Повреждение ДНК; нарушение клеточной мембраны и, следовательно, транспорта электронов	Антибактериальное и противогрибковое средство; включение в раневые повязки; включение в портативные фильтры для воды	[8]
Оксид цинка	Повреждение клеточной мембраны; накопление внутри клетки; производство токсичного H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Поверхностные покрытия хирургических инструментов; включение в противомикробные мази местного применения; жидкость для полоскания рта	[9]
Золото	Сильное электростатическое притяжение к поверхности клеток; накопление и взаимодействие с клеточной мембраной/стенкой	Фототермическая терапия с использованием источника ближнего ИК-излучения; адьюванты при противомикробном лечении; противогрибковое средство	[10]
Диоксид титана	Повреждение клеточных мембран/стенок; производство токсичных активных форм кислорода	Очистка воды; стерилизация продуктов питания; антибактериальное средство; средство для очистки воздуха	[11]

Наночастицы серебра лучше всего охарактеризованы по сравнению с другими частицами металлов с точки зрения конъюгации с различными антибиотиками и повышения их эффективности. Было обнаружено, что наночастицы серебра оказывают синергетический эффект на антимикробную активность против как грамотрицательных, так и грамположительных видов бактерий. Оксид цинка, диоксид титана и золото – это металлические наноматериалы, которые проявляют наибольшую эффективность и являются наиболее перспективными в лечении бактериальных инфекций. Наночастицы оксида цинка не оказывают цитотоксический эффект и, таким образом, являются биосовместимыми и уже включены в ряд биомедицинских и промышленных процессов. Их применение в пищевой промышленности оказалось весьма успешным, при этом была отмечена противомикробная активность против *E. coli* и *Staphylococcus aureus* [9]. Они широко применяются при очистке сточных вод, поскольку нетоксичны, стабильны в водной среде и имеют низкую стоимость производства. Наночастицы золота наиболее эффективны при антимикробном лечении [9]. Сильные электростатические взаимодействия между наночастицами золота и отрицательно заряженные мембраны бактериальных клеток стали основой для многих последующих лекарств и стратегий их доставки.

Преимущества, предоставляемые использованием наночастиц золота, заключаются в следующем:

1. биологическая инертность;
2. возможность синтеза с высокой степенью специфичности и контроль размеров и форм;
3. они могут быть поверхностно функционализированы посредством разнообразия техник;
4. их можно стабилизировать таким образом, чтобы они сохраняли свою коллоидную стабильность в течение максимального времени, необходимого для выполнения своей конкретной функции;
5. поверхностная функционализация делает возможным специфическое нацеливание на биологические молекулы, рецепторы клеточной поверхности, клеточные стенки бактерий и т. д. [3]

Образование золотых наночастиц требует восстановления соли золота HAuCl<sub>4</sub> подходящим восстановителем. Восстановление приводит к зародышеобразованию ионного золота в растворе и приводит к получению наночастиц золота (Туркевич и др., 1951). Это синтез наночастиц золота, при котором вначале происходит затравочный рост наночастиц. Стадия восстановления приводит к образованию зародышевого золота с нейтральным зарядом. Реакция продолжается, идет рост наночастиц (рис., А). Когда ядро нанозолота подходящего размера образовалось, оно имеет достаточную коллоидную стабильность. Контроль результатов синтеза позволяет получить множество различных наночастиц, размеров и форм, включая наностержни, наноклетки и полые частицы, которые применялись в медицинских исследованиях (рис., Б).



**Рисунок. Синтез наночастиц золота путем восстановления золотохлористоводородной соли с последующим зародышкообразованием (А) и прогрессивным ростом как по размеру, так и по форме (Б)**

Химия поверхности золота предполагает образование самоорганизующихся монослоев (SAM), что в данном случае относится к одному однородному слою определенного типа. Эти поверхностные молекулы из-за сродства к молекулам золота не реагируют с поверхностью золота. Скорее, они образуют слабые химические связи с поверхностью (силовые взаимодействия Ван-дер-Ваальса) [7]. Такие химические свойства, таким образом, делают золото идеальным средством доставки лекарств. Принимая во внимание принцип обмена лигандов, существует два отдельных пути прикрепления биологических молекул к поверхности наночастиц золота. Первый предполагает реакцию обмена, при которой тиол, цитрат ион или другие фрагменты на поверхности золотой наночастицы заменяются нужными молекулами, которые обладают функциональными группами, способными связываться с поверхностью золота. Второй способ прикрепления – биоконъюгация, а именно образование химических связей между биологической молекулой и молекулами стабилизатора, прикрепленными к поверхности наночастиц золота [6]. Стабилизирующие агенты, также называемые поверхностно-активными веществами (ПАВ), обычно адсорбируются или химически связываются с поверхностью наночастицы. ПАВ способствуют отталкиванию наночастиц друг от друга, что обеспечивает коллоидную стабильность, агрегации не происходит и наночастицы сохраняют свою дискретную форму. Анализируя литературные данные установили, что различные стабилизирующие агенты были протестированы с наночастицами золота, наряду с цитратом, который является наиболее часто используемым реагентом для синтетического метода получения коллоидного золота, поскольку он действует как восстанавливающий и стабилизирующий агент. Другие агенты, которые использовались для достижения таких стабилизирующих свойств, включают крахмал, гуммиарабик, боргидрид натрия, смеси дубильной кислоты и цитрата и цвиттер-ионные дисульфидные лиганды. Возможно прикрепить широкий спектр биологических молекул к поверхности наночастиц золота, однако реакции биоконъюгации в большинстве случаев не оптимизированы, так что прикрепление желаемой молекулы к поверхности наночастиц будет гарантировано.

Все чаще бактерии развивают устойчивость сразу к нескольким антибиотикам (мульти-лекарственная устойчивость). В настоящее время инфекции, вызванные этими бактериями, лечатся антибиотиками последней линии. Такие антибиотики часто имеют более высокую токсичность или ярко выраженные побочные эффекты. Один из этих препаратов последней линии Полимиксин Е более известный, как сульфат колистина. Клиническое использование Колистина началось в 1950-х годах. Однако в 1970-х годах его использование было прекращено из-за его нефротоксичности и нейротоксичности [12]. Но рост числа граммотрицательных возбудителей, устойчивых ко всем распространенным

антибактериальным препаратам, привел к переосмыслению колистина, который в большинстве случаев по-прежнему достаточно эффективен для уничтожения бактерий по сравнению с другими более распространенными антибиотиками [13]. Колистин взаимодействует с наружной мембраной грамотрицательных бактерий, прежде всего вытесняя ионы кальция и магния. Это увеличивает проницаемость мембраны и, следовательно, снижается ее стабильность, что приводит к утечке содержимого клеток и гибели клеток [12]. Побочные эффекты колистина зависят от дозы, то интересно использовать более низкую дозу, сохраняя при этом тот же терапевтический эффект [13]. Ранее было показано, что добавление антибиотиков с наночастицами металлов может снизить чувствительность бактерий и повысить эффективность антибиотика. Была проведена работа, направленная на получение стабильных наночастиц золота (AuNP) покрытых колистином, что позволяет снизить дозу колистина, необходимую для подавления бактериального роста. Благодаря низкой цитотоксичности, простоте функционализации и высоким соотношением поверхности к объему, AuNP успешно используются в качестве средств доставки лекарств [14]. AuNP, конъюгированные с лекарственными средствами, широко исследованы [9, 11], однако изучение AuNP-антибиотик началось только недавно. AuNP, покрытые амоксициллином или канамицином, показали увеличение их антибактериальной активности по сравнению с чистыми антибиотиками [5, 14]. Аналогично два карбапенема (имипенем и меропенем) были конъюгированы через тиоловые связи с AuNP. Это снижало устойчивость бактерий по сравнению с неконъюгированными препаратами, одновременно улучшая их терапевтическую активность. Известна технология изготовления наночастиц золота, покрытых колистином и PDADMAC: 3 мл раствора PDADMAC (<100 000 Mw) с концентрацией 5 мг/мл в 1 mM NaCl смешивают с 200 мкл раствора соли колистина сульфата 20 мг/мл. Смесь перемешивают в течение 1 часа и добавляют 2 мл наночастиц золота диаметром 5 нм, покрытых цитратом (Nanocomposix, Сан-Диего, США). Затем смесь перемешивают еще 1 час. Образец центрифугируют при 14500 об/мин в течение 40 минут и надосадочную жидкость удаляют. Добавляют 1 мл сверхчистой воды и образец обрабатывают ультразвуком в течение 10 минут. Затем промывают еще дважды [15]. В результате получили соединение Col-PDADMAC-AuNP и Col-AuNP.

**Заключение.** Таким образом, мы рассмотрели возможности использования наночастиц различных металлов (нанотехнологии) для борьбы с различными заболеваниями. Рассмотрели получение субстанции Col-PDADMAC-AuNP и Co-AuNP в качестве лекарственного средства для терапии инфекционных заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями. Показали, что колистин можно легко использовать, покрывая наночастицами коллоидного золота. В этом методе используется простая послойная привязанность, основанная главным образом на электростатических взаимодействиях между отрицательно заряженными наночастицами золота и положительно заряженным антибиотиком колистином. Показали, что стабильность наночастиц, покрытых колистином существенно улучшается при использовании полимера PDADMAC. При этом концентрация колистина на поверхности остается неизменной. Очевидно, что колистин можно доставлять через анионные AuNP с более высокой эффективностью, чем в его обычной форме, что указывает на возможность разработки и создания эффективных лекарственных форм (с более низкими дозами антибиотика) на этой основе [15].

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.01.11 Современное состояние и перспективы развития

62.13.35 Биотехнологическое получение антибиотиков

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen M. L. Changing patterns of infectious disease // *Nature*. 2000. Vol. 406(6797). P. 762-767. doi: 10.1038/35021206.
2. Livermore D. M. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact // *Clinical Infectious Diseases*. 2003. Vol. 36(Suppl1). P. S11-S23. DOI: 10.1086/344654
3. Parveen S., Misra R., Sahoo S. K. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging // *Nanomedicine*. 2012. Vol. 8(2). P. 147-166. DOI: 10.1016/j.nano.2011.05.016
4. Bio-nanotechnology: concepts and applications / M. Sharon [et al.]. Delhi: Ane Books Pvt. OOO, 2012. 405 p.
5. Shatkin J. A. Nanotechnology: health and environmental risks. Boca Raton: CRC Press, 2012. 284 p.
6. Moodley N. Antimicrobial activity of ciprofloxacin-coated gold nanoparticles on selected pathogens: dissertation Degree of Master of Technology: Biotechnology. Durban : 2014, 109 p.
7. Couvreur P., Vauthier C. Nanotechnology: intelligent design to treat complex disease // *Pharmaceutical research*. 2006. Vol. 23(7). P. 1417-1450. DOI: 10.1007/s11095-006-0284-8
8. Pal S., Tak Y. K., Song J. M. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium *Escherichia coli* // *Applied and environmental microbiology*. 2007. Vol. 73(6). P. 1712-1720
9. Dastjerdi R., Montazer M. A review on the application of inorganic nanostructured materials in the modification of textiles: focus on anti-microbial properties // *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2010. Vol. 79(1). P. 5-18.
10. Preparation, characterization and evaluation of a biopolymeric gold nanocomposite with antimicrobial activity / M. Chamundeeswari [et al.] // *Biotechnology and applied biochemistry*. 2010. Vol. 55(1). P. 29-35. DOI: 10.1042/BA20090198
11. Hydroxyapatitesupported Ag-TiO<sub>2</sub> as *Escherichia coli* disinfection photocatalyst / R. M Pratap [et al.] // *Water research*. 2007. Vol. 41(2). P. 379-386.
12. Justo J. A., Bosso J. A. Adverse reactions associated with systemic polymyxin therapy // *Pharmacotherapy*. 2015. Vol. 35(1). P. 28-33. <https://doi.org/10.1002/phar.1493>

13. The evaluation of safety and efficacy of colistin use in pediatric intensive care unit: results from two reference hospitals and review of literature / Z. S. Bal [et al.] // Journal of Infection and Chemotherapy]. 2018. Vol. 24(5). P. 370–375. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.12.017>

14. Using gold nanoparticles as delivery vehicles for targeted delivery of chemotherapy drug fudarabine phosphate to treat hematological cancers / S. Song [et al.] // Nanosci Nanotechnol. 2016. Vol. 16(3). P. 2582–2586. <https://doi.org/10.1166/jnn.2016.12349>

15. Fuller M., Whiley H., Köper I. Antibiotic delivery using gold nanoparticles // Applied Sciences. 2020. Vol. 2(6).

## SUMMARY

### STUDY OF THE POSSIBILITY OF EFFECTIVE REDUCTION OF ANTIBIOTIC DOSAGE USING NANOPARTICLES OF VARIOUS METALS. STUDY OF THE POSSIBILITY OF EFFECTIVE REDUCTION OF ANTIBIOTIC DOSAGE USING NANOPARTICLES OF VARIOUS METALS. PROSPECTS FOR THE USE OF COLLOIDAL GOLD-ANTIBIOTIC COLISTIN CONJUGATES FOR DRUG DEVELOPMENT

Barvinskaya M.B., 4<sup>th</sup> year student

Supervisors: Arseniev N.A.<sup>1</sup>, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,

Kolodyaznaya V.A.<sup>1</sup>, Candidate of Biological Sciences Associate Professor,

Verbov V.N.<sup>2</sup>, Candidate of Chemical Sciences, S.N.S.

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>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: mariya.barvinskaya@spcpcu.ru

Currently, the attention of researchers is being drawn to ways to enhance the effectiveness of already used antibiotics using adjuvants – substances that enhance the microbicidal effect of antibiotics. In our work, we analyzed the possibilities of using metal nanoparticles as such substances, the use of which allows us to reduce the dose of the antibiotic taken, while maintaining the inhibitory effect and thus reducing the risk of various adverse reactions.

**Key words:** *antibiotic, resistance, metal nanoparticles, nanotechnology, colloidal gold nanoparticles, colistin.*

## REFERENCES

1. Cohen M. L. Changing patterns of infectious disease // Nature. 2000. Vol. 406(6797). P. 762-767. doi: 10.1038/35021206.
2. Livermore D. M. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact // Clinical Infectious Diseases. 2003. Vol. 36(Suppl1). P. S11-S23. DOI: 10.1086/344654
3. Parveen S., Misra R., Sahoo S. K. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging // Nanomedicine. 2012. Vol. 8(2). P. 147-166. DOI: 10.1016/j.nano.2011.05.016
4. Bio-nanotechnology: concepts and applications / M. Sharon [et al.]. Delhi: Ane Books Pvt. OOO, 2012. 405 p.
5. Shatkin J. A. Nanotechnology: health and environmental risks. Boca Raton: CRC Press, 2012. 284 p.
6. Moodley N. Antimicrobial activity of ciprofloxacin-coated gold nanoparticles on selected pathogens: dissertation Degree of Master of Technology: Biotechnology. Durban : 2014, 109 p.
7. Couvreur P., Vauthier C. Nanotechnology: intelligent design to treat complex disease // Pharmaceutical research. 2006. Vol. 23(7). P. 1417-1450. DOI: 10.1007/s11095-006-0284-8
8. Pal S., Tak Y. K., Song J. M. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium Escherichia coli // Applied and environmental microbiology. 2007. Vol. 73(6). P. 1712-1720
9. Dastjerdi R., Montazer M. A review on the application of inorganic nanostructured materials in the modification of textiles: focus on anti-microbial properties // Colloids Surf B Biointerfaces. 2010. Vol. 79(1). P. 5-18.
10. Preparation, characterization and evaluation of a biopolymeric gold nanocomposite with antimicrobial activity / M. Chamundeeswari [et al.] // Biotechnology and applied biochemistry. 2010. Vol. 55(1). P. 29-35. DOI: 10.1042/BA20090198
11. Hydroxyapatitesupported Ag-TiO<sub>2</sub> as Escherichia coli disinfection photocatalyst / R. M Pratap [et al.] // Water research. 2007. Vol. 41(2). P. 379-386.
12. Justo J. A., Bosso J. A. Adverse reactions associated with systemic polymyxin therapy // Pharmacotherapy. 2015. Vol. 35(1). P. 28–33. <https://doi.org/10.1002/phar.1493>
13. The evaluation of safety and efficacy of colistin use in pediatric intensive care unit: results from two reference hospitals and review of literature / Z. S. Bal [et al.] // Journal of Infection and Chemotherapy]. 2018. Vol. 24(5). P. 370–375. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.12.017>
14. Using gold nanoparticles as delivery vehicles for targeted delivery of chemotherapy drug fudarabine phosphate to treat hematological cancers / S. Song [et al.] // Nanosci Nanotechnol. 2016. Vol. 16(3). P. 2582–2586. <https://doi.org/10.1166/jnn.2016.12349>
15. Fuller M., Whiley H., Köper I. Antibiotic delivery using gold nanoparticles // Applied Sciences. 2020. Vol. 2(6).

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ MULTI TEXT FINDER  
ДЛЯ ПОИСКА ИНФОРМАЦИИ ОБ АНТИБИОТИКАХ И ГОРМОНАХ  
В САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВАХ**

**Вилсова М.А.**, студ. 3 курса (ORCID: 0009-0005-1089-580X),

**Шпачук А.Ю.**, студ. 3 курса (ORCID: 0009-0009-1658-9802)

Руководитель: **Склярова Н.А.**, кандидат технических наук, доцент (ORCID: 0000-0002-8545-8170)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** mariya.vilsova@spsu.ru

В настоящей работе рассмотрена проблема поиска информации об антибиотиках и гормонах в перечне санитарно-гигиенических нормативов, осуществлён поиск программного обеспечения (ПО) по заданным параметрам. Выбор был сделан в пользу ПО Multi Text Finder. Представлены результаты применения данного ПО для нахождения нормативов, установленных для гормонов и антибиотиков.

**Ключевые слова:** санитарно-гигиенические нормативы, лекарственное средство, программное обеспечение, гормоны, антибиотики, окружающая среда, экологические аспекты.

Антибиотики и гормоны являются лекарственными средствами, широко применяемыми в современной медицинской практике, в то же время они требуют тщательного контроля со стороны надзорных органов по защите окружающей среды.

Лекарственные средства – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий [1].

Растущее потребление лекарственных средств не могло не сказаться на состоянии окружающей среды. В статье [2] уже поднимается вопрос, о нахождении гормонов в окружающей среде.

Также вопрос о загрязнении окружающей среды лекарственными средствами, а именно антибиотиками, которые, например, вызывают антибиотикорезистентность микроорганизмов, поднимается в статье [3].

Для контроля веществ, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду, существуют санитарно-гигиенические нормативы, которые устанавливаются постановлением главного санитарного врача России. В данном случае мы рассмотрели такие нормативы как: СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» [4] и СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» [5]. В них указаны предельно допустимые концентрации (ПДК), ориентировочно безопасный уровень воздействия (ОБУВ) для данных веществ. Для каждого экологического аспекта (выбросы в атмосферу, сбросы сточных вод, образование твёрдых отходов и т.д.) установлены свои нормативы.

Основными проблемами при работе с данными документами являются:

- Большой объём информации со сложно структурированными таблицами;
- Наименование одних и тех же лекарственных средств в разных документах отличается.

Проблема поиска информации в документах большого объёма является одной из наиболее востребованных в современном мире.

Поэтому применение ПО для поиска информации в СанПиН намного облегчило бы поиск информации для заинтересованных лиц.

**Цель работы** – найти и опробовать ПО для поиска информации об антибиотиках и гормонах в перечне санитарно-гигиенических нормативов.

**Задачи работы:**

1. Подготовить перечень наиболее распространённых антибиотиков и гормонов.
2. Ознакомиться с разнообразными программами для поиска информации в больших массивах данных.
3. Применить выбранное ПО для поиска информации об антибиотиках и гормонах в СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» [4] и СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» [5].

Первоначально был составлен примерный перечень антибиотиков и гормонов, которые наиболее распространены в настоящее время. Он включает около 30 антибиотиков, например, бензилпенициллин и хлортетрациклин, и около 10 гормонов, например, эстрадиол. При составлении перечня использовался Государственный реестр лекарственных средств [6]. На первом этапе мы искали лекарственные средства вручную. Процесс ручного поиска признаётся нами крайне трудоёмким и малопродуктивным. Поэтому мы перешли к подбору ПО и автоматизированному поиску.

Обычные поисковые системы дают возможность поиска по ключевому слову. Но при этом нельзя сразу найти информацию по нескольким понятиям, если они не находятся в одном предложении. В то же время наименование одних и тех же лекарственных средств в разных документах отличается.

Мы нашли и изучили специальное ПО по одновременному поиску ключевых слов в разных разделах больших документов (данные о них были найдены в открытых источниках).

При выборе ПО мы считаем, что следует обратить внимание на следующие параметры: доступность, простота установки, удобный интерфейс, наличие русификатора, функция запоминания. Данные сравнения представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Сравнение параметров ПО по одновременному поиску ключевых слов в разных разделах больших документов**

Параметры ПО	Наименование ПО		
	Multi text finder	AVSearch	Searcher
Доступность	+	+	+
Простота установки	+	-	-
Удобный интерфейс	+	-	-
Наличие русификатора	+	+	-
Функция запоминания	+	+	+

Проанализировав данные из таблицы 1, мы сделали вывод о том, что ПО Multi text finder является наиболее подходящим для нашей цели исследования.

После выбора ПО был проведен поиск информации о гормонах и антибиотиках в СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» [4] и СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» [5] с применением MULTI TEXT FINDER. Сделали сводные таблицы, описали, где они упоминаются и какие именно.

**Таблица 2 – Пример найденных упоминаний гормонов в СанПиН 2.3.2.1078-01 [5]**

№	Наименование	Таблица 1		Таблица 3		Таблица 12	
		группа продуктов	допустимый уровень мг/кг	группа продуктов	допустимый уровень мг/кг	группа продуктов	допустимый уровень мг/кг (а)
1	Эстрадиол-17-бета	Упоминания отсутствуют		Упоминания отсутствуют		Крупный рогатый скот, баранчики, куры (печень, почки, жир)	Недопустимо
2	Прогестерон	Упоминания отсутствуют		Упоминания отсутствуют		Крупный рогатый скот, баранчики, куры (печень, почки, жир)	Недопустимо

**Таблица 3 – Пример найденных упоминаний антибиотиков в СанПиН 2.3.2.1078-01 [5]**

№	Наименование	Таблица 1	
		группа продуктов	Допустимый уровень мг/кг
1	Левомицетин	1.1. Мясо и мясопродукты; птица, яйца и продукты их переработки (все подтаблицы кроме 1.1.3.)	0,0003
		1.2. Молоко и молочные продукты	
		1.2.1. – 1.2.4., 1.2.6. и 1.2.7.	0,0003
		1.2.11. Молокосодержащие продукты с немолочными компонентами в т.ч. мороженое	уст. в зависимости от содержания немолочных продуктов и требований к ним
		1.7. Масличное сырье и жировые продукты (1.7.4 -1.7.7.)	0,0003
		1.9. Другие продукты (1.9.2. и 1.9.3.)	0,0003
		1.10.8. БАД на основе переработки мясомолочного сырья, в т.ч. субпродуктов, птицы; членистоногих, земноводных, продуктов пчеловодства (маточное молочко, прополис и др.)	0,0003

Таблица 4 – Пример найденных упоминаний антибиотиков в СанПиН 1.2.3685-21 [4]

№	Наименование	Таблица 1.1. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений		
		Предельно допустимые концентрации, мг/м <sup>3</sup>		
		Концентрация, предотвращающая раздражающее действие, рефлекторные реакции, запахи при воздействии до 20-30 минут – максимальная разовая	Концентрация, обеспечивающая допустимые (приемлемые) уровни риска при воздействии не менее 24 часов – среднесуточная	Концентрация, обеспечивающая допустимые (приемлемые) уровни риска при хроническом (не менее 1 года) воздействии – среднегодовая
1	[2S-[2S,5S,6S(S*)]]-6-[[Амино-(4-гидроксифенил)ацетил)амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (амоксциллин)	Упоминание отсутствует		
2	(2S,5R,6R)-6-[[[R]-Амино-(4-гидроксифенил)ацетил)амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота тригидрат (Амоксициллин тригидрат)	Упоминание отсутствует		
3	Антибиотики группы цефалоспоринов	Упоминание отсутствует		
4	Бациталихин	Упоминание отсутствует		
5	Бацитрацин	Упоминание отсутствует	0,0003	Упоминание отсутствует

Поиск с использованием ПО, осуществлялся по следующей схеме:

1. Выбираем папку, в которой лежат pdf версии нормативов, в меню «Параметры» отмечаем, чтобы поиск проводился именно в документах формата pdf
2. Вносим слова из списка (на рисунке введена только часть слов) в поисковую строку. Каждое название вписывается через запятую.
3. Затем включаем поиск и смотрим, какие названия и в каком документе были найдены.

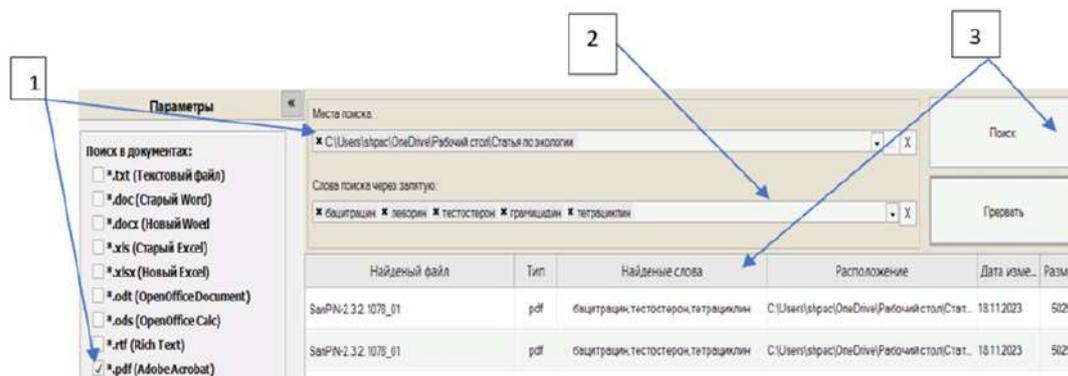


Рисунок. Схема поиска с использованием ПО MULTI TEXT FINDER

В результате поиск, осуществляемый таким образом, оказался гораздо быстрее, чем поиск вручную.

Таким образом, в ходе работы было выбрано ПО и таковым является Multi text finder. Проведена апробация применения ПО для поиска информации о АБ и гормонах в СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» [4] и в СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» [5]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что данные программы могут использоваться в целях поиска интересующих лекарственных средств. Предполагаем, что применение данного ПО может использоваться в дальнейшем нашем исследовании при составлении базы данных об установленных ПДК и ОБУВ лекарственных средств.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 62.01.00 Общие вопросы биотехнологии
- 62.01.99 Прочие общие вопросы
- 62.01.94 Охрана окружающей среды

### ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ ( ред. от 30.04.2024) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп. вступ. в силу с 30.01.2024) // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (Дата обращения: 25.01.2024)

2. Венгерович Н. Г., Перельгин В. В. Стероидные гормоны и их метаболиты в воде централизованных систем питьевого водоснабжения как эcopоллутанты // *Формулы Фармации*. 2021. Т. 3. N2. С. 66-71. doi:10.17816/phf71495
3. Тимофеева С. С., Гудилова О. С. Антибиотики в окружающей среде: состояние и проблемы // *XXI век. Техносферная безопасность*. 2021. Т. 6. N 3.(23) С.251–265. doi:10.21285/2500-1582-2021-3-251-265.
4. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 (ред. от 25.05.2022) «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (вместе с «СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы...») (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 N 62500) // *КонсультантПлюс*. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_377388/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_377388/) (Дата обращения: 23.11.2023)
5. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 14.11.2001 N 36 (ред. от 06.07.2011) «О введении в действие Санитарных правил» (вместе с «СанПиН 2.3.2.1078-01. 2.3.2. Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы», утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 06.11.2001) (Зарегистрировано в Минюсте РФ 22.03.2002 N 3326) // *КонсультантПлюс*. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_5214/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_5214/) (Дата обращения: 14.11.2023)
6. Государственный реестр лекарственных средств // *КонсультантПлюс*. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_119873/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_119873/) (Дата обращения: 27.10.2023)

## SUMMARY

### APPLICATION OF THE MULTI TEXT FINDER SOFTWARE FOR THE SEARCHING INFORMATION ABOUT ANTIBIOTICS AND HORMONES IN THE SANITARY AND HYGIENIC STANDARDS

Vilisova M.A., 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0005-1089-580X),

Shpachuk A.Yu., 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0009-1658-9802)

Supervisor: Sklyarova N.A., Candidate of Technical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-8545-8170)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** mariya.vilisova@spcpcu.ru

In this study examines the issue of searching for information about antibiotics and hormones in the list of sanitary and hygienic standards, a software search was conducted according to the specified parameters. The choice was made in favor of the Multi Text Finder software. The results of using this software to determine the standards set for hormones and antibiotics are presented.

**Key words:** *sanitary and hygienic standards, pharmaceutical, software, hormones, antibiotics, environment, ecological aspects.*

## REFERENCES

1. Federal Law dated 12.04.2010 No. 61-FZ (as amended on 30.04.2024) «On Medicines Circulation» (with amendments and additions, intro. effective from 30.01.2024) // Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (Accessed: 25.01.2024). (In Russ).
2. Vengerovich N. G., Perelygin V. V. Steroid hormones and their metabolites in centralized drinking water supply as ecopollutants // *Formulas of Pharmacy*. 2021. Vol. 3. N2. P. 66-71. doi: 10.17816/phf71495. (In Russ).
3. Timofeeva S. S., Gudilova O. S. Antibiotics in the environment: status and issues // *XXI Century. Technosphere Safety*. 2021. Vol. 6. N3. P. 251–265. doi:10.21285/2500-1582-2021-3-251-265. (In Russ).
4. Resolution of the Chief State sanitary doctor of the Russian Federation dated 28.01.2021 N 4 (as amended on 25.05.2022) «On approval of sanitary rules and norms SanPIN 3.3686-21 “Sanitary and Epidemiological Requirements for the Prevention of Infectious Diseases”» (together with «SanPIN 3.3686-21. Sanitary rules and norms...») (Registered by the Ministry of Justice of Russia 15.02.2021 No 62500) // *ConsultantPlus*. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_377388/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_377388/) (Accessed: 23.11.2023). (In Russ).
5. Resolution of the Chief State sanitary doctor of the Russian Federation dated 14.11.2001 No 36 (as amended on 06.07.2011) «On the entry into force of Sanitary Rules» (together with «SanPiN 2.3.2.1078-01. 2.3.2. Food raw materials and food products. Hygienic requirements for safety and nutritional value of food products. Sanitary and epidemiological rules and standards», approved by the Chief State sanitary doctor of the Russian Federation 06.11.2001) (Registered by the Ministry of Justice of the Russian Federation 22.03.2002 No 3326) // *ConsultantPlus*. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_5214/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_5214/) (Accessed: 14.11.2023). (In Russ).
6. State Register of Medicines // *ConsultantPlus*. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_119873/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_119873/) (Accessed: 27.10.2023). (In Russ).

**БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДСТВА В АКТУАЛИЗИРОВАННЫХ  
ИНФОРМАЦИОННО-ТЕХНИЧЕСКИХ СПРАВОЧНИКАХ  
ПО НАИЛУЧШИМ ДОСТУПНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ**

**Горностаева С.В.**, студ. 3 курса (ORCID: 0009-0005-9302-2261)

Руководитель: **Склярова Н.А.**, канд. технических наук (ORCID: 0000-0002-8545-8170)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** sofyagornostaeva@spcru.ru

В работе рассмотрены актуализированные информационно-технические справочники по наилучшим доступным технологиям (ИТС НДТ) в части, касающейся биотехнологических производств. Показана необходимость создания специальных ИТС НДТ для биотехнологических производств фармацевтической отрасли.

**Ключевые слова:** *информационно-технический справочник, биотехнологическое производство, наилучшие доступные технологии.*

В Российской Федерации законодательство о наилучших доступных технологиях активно развивается с 2014 г. В настоящее время активно актуализируется нормативно-правовая база в области НДТ. Согласно Постановлению Правительства РФ от 31.12.2020 N 2398 (ред. от 07.10.2021) «Об утверждении критериев отнесения объектов, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду, к объектам I, II, III и IV категорий», предприятия биотехнологической промышленности относятся к объектам II категории [1].

Согласно статье 28.1 Федерального закона от 10.01.2002 N 7-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «Об охране окружающей среды» (введена Федеральным законом от 21.07.2014 N 219-ФЗ), применение наилучших доступных технологий (НДТ) направлено на комплексное предотвращение и (или) минимизацию негативного воздействия на окружающую среду. Соответствие технологических процессов, оборудования, технических способов, методов, применяемых на объекте, оказывающем негативное воздействие на окружающую среду, наилучшим доступным технологиям определяется при выдаче комплексного экологического разрешения [2]. Так как предприятия фармацевтической отрасли, отнесенные ко II категории, представляют декларацию о воздействии на окружающую среду, то они могут получить комплексное экологическое разрешение, которое требует применение НДТ на производстве. В нашем регионе к таким предприятиям относятся: ВЮСАД, СОЛОПНАРМ, ГЕРОФАРМ, ГЕНЕРИУМ и другие. Данные компании применяют биологические и биохимические процессы, системы и организмы для разработки продуктов и технологий, которые могут быть использованы в фармацевтической отрасли.

Поскольку ИТС НДТ подлежат актуализации каждые 10 лет, к 2024 году 44 из 53 справочников ИТС НДТ уже были актуализированы. Это представляет интерес для наблюдения изменений, особенно в свете развития биотехнологических производств.

**Целью** данной работы является анализ актуализированных ИТС НДТ на возможность использования для биотехнологических производств.

**Задачами** работы являются: комплексный анализ процессов биотехнологического производства, а также изучение и анализ ИТС НДТ, для выяснения наличия технологий, рекомендованных для применения на биотехнологическом производстве.

Предприятия биологического производства являются объектами II категории по степени негативного воздействия на окружающую среду. Применение НДТ для них носит рекомендательный характер. Юридические лица, индивидуальные предприниматели, осуществляющие хозяйственную и (или) иную деятельность на объектах II категории, представляют декларацию о воздействии на окружающую среду, в которой обязательно указывается информация о реализации природоохранных мероприятий, данные об авариях и инцидентах, повлекших за собой негативное воздействие на окружающую среду и произошедших за предыдущие семь лет, информация о программе производственного экологического контроля. Менеджмент компаний выбирает справочники из межотраслевых «горизонтальных» ИТС и использует рекомендуемые технологии при принятии решений о направлениях реконструкции, модернизации, развитии новых производств для каждого конкретного предприятия [3,4]. Экологические аспекты являются элементом деятельности предприятия, которые потенциально могут оказать негативное воздействие на окружающую среду, это касается и биотехнологического производства. К ним относятся: отходы производства и потребления, выбросы в атмосферу, сбросы сточных вод, использование природных ресурсов (использование воды), использование топливно-энергетических ресурсов (использование энергии) и т.д.

Был проведен анализ изменений в актуальных ИТС НДТ, касающихся биотехнологической промышленности, а также были отнесены соответствующие экологические аспекты. Согласно [3] на биотехнологических предприятиях возможно использовать: ИТС 8 «Очистка сточных вод при производстве продукции (товаров), выполнении работ и оказании услуг на крупных предприятиях», ИТС 9 «Утилизация и обезвреживание отходов термическими способами», ИТС 15 «Утилизация и обезвреживание отходов (кроме обезвреживания термическим способом (сжигание отходов)»; ИТС 17 «Размещение отходов производства и потребления», ИТС 22 «Очистка выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферный воздух при производстве продукции (товаров), а также при проведении работ и оказании услуг на крупных предприятиях», ИТС 22.1 «Общие принципы производственного экологического контроля и его

метрологического обеспечения», ИТС 47 «Системы обработки (обращения) со сточными водами и отходящими газами в химической промышленности», ИТС 48 «Повышение энергетической эффективности при осуществлении хозяйственной и (или) иной деятельности». Анализ изменений представлен в таблице – Анализ изменений в актуальных ИТС НДТ, касающихся биотехнологического производства.

**Таблица – Анализ изменений в актуальных ИТС НДТ, касающихся биотехнологического производства**

ИТС НДТ	Изменения по биотехнологическим производствам	Экологический аспект
ИТС 8 «Очистка сточных вод при производстве продукции (товаров), выполнении работ и оказании услуг на крупных предприятиях»	Утвержден (Приказ 23 декабря 2022 г. № 3248 об утверждении ИТС 8-2022) [5]. В определение сточных вод, загрязненных минеральными и органическими веществами, добавили воды фармацевтической промышленности	Сбросы сточных вод
ИТС 9 «Утилизация и обезвреживание отходов термическими способами»	Утвержден (Приказ №2181 от 23.12.2020 об утверждении ИТС 9-2020) [6]. Обновлены сводные данные об установках утилизации и обезвреживания отходов, информация по которым была представлена в рамках анкетирования, в том числе для фармацевтических отходов (Газификация – сжигание отходов). В предыдущей версии документа предлагалось использование пиролиза для обезвреживания и утилизации фармацевтических отходов. В справочник была добавлена информация об отходах, связанных с медицинскими препаратами и другими средствами, используемыми в биофармацевтике и биотехнологиях	Образование отходов
ИТС 15 «Утилизация и обезвреживание отходов (кроме обезвреживания термическим способом (сжигание отходов))»	Утвержден (Приказ 22 декабря 2021 г. № 2964 об утверждении ИТС 15-2021) [7]. Появилась информация о том, что стерилизацию отходов фармацевтического производства можно проводить с использованием газов (окись этилена, смесь окиси этилена с бромистым метилом). В физических методах появилась плазменная стерилизация – данный способ используется в отношении медицинских отходов из материалов, чувствительных к действию высокой температуры и влаги	Образование отходов
ИТС 17 «Размещение отходов производства и потребления»	Утвержден (Приказ 22 декабря 2021 г. № 2965 об утверждении ИТС 17-2021) [8]. В справочнике нет технологий, применяемых для биотехнологических производств, понятие размыто	Образование отходов
ИТС 22 «Очистка выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферный воздух при производстве продукции (товаров), а также при проведении работ и оказании услуг на крупных предприятиях»	Утвержден (Приказ №1880 от 15.12.2016 об утверждении ИТС 22-2016). Настоящий справочник НДТ подлежит применению на объектах II категории в том числе обеззараживания и (или) обезвреживания биологических и медицинских отходов (с проектной мощностью менее 10 т/сут) [9]	Выбросы в атмосферу
ИТС 22.1 «Общие принципы производственного экологического контроля и его метрологического обеспечения»	Утвержден (Приказ 2 декабря 2021 г. № 2690 об утверждении ИТС 22.1-2021) [10]. В справочнике нет технологий, применяемых для биотехнологических производств, понятие размыто	Все экологические аспекты
ИТС 47 «Системы обработки (обращения) со сточными водами и отходящими газами в химической промышленности»	Утвержден (Приказ 21 декабря 2023 г. № 2759 об утверждении ИТС 47-2023) [11]. Предыдущая редакция представляла технологии, направленные на очистку сточных вод на фармацевтических предприятиях, в новом справочнике же фармацевтические предприятия предлагают подвергать производственному экологическому контролю, при этом не предлагая никаких НДТ касающихся фармпроизводств	Сбросы сточных вод
ИТС 48 «Повышение энергетической эффективности при осуществлении хозяйственной и (или) иной деятельности»	Утвержден (Приказ №2706 от 14.12.2023 об утверждении ИТС 48-2023) [12]. В справочнике нет технологий, применяемых для биотехнологических производств, понятие размыто	Использование топливно-энергетических ресурсов

Для правильного применения НДТ на конкретном предприятии необходимо знать, какая продукция и из какого сырья производится, технологические характеристики предприятия, особенности процессов, технические характеристики

оборудования и др. [2]. Биотехнологическое производство в фармацевтической отрасли включает использование биологических систем и организмов для производства лекарственных препаратов и биологически активных веществ. Это позволяет создавать более эффективные и инновационные лекарства, а также улучшать производственные процессы. Такие производства требуют строгого контроля качества, соблюдения регулирующих норм и стандартов, так как безопасность и эффективность лекарственных препаратов имеет первостепенное значение.

В результате проведенного анализа мы определили четыре справочника, содержащих актуальную информацию для применения на биотехнологических производствах: ИТС 8 «Очистка сточных вод при производстве продукции (товаров), выполнении работ и оказании услуг на крупных предприятиях», ИТС 9 «Утилизация и обезвреживание отходов термическими способами», ИТС 15 «Утилизация и обезвреживание отходов (кроме обезвреживания термическим способом (сжигание отходов)», ИТС 22 «Очистка выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферный воздух при производстве продукции (товаров), а также при проведении работ и оказании услуг на крупных предприятиях». Но представленные в ИТС НДТ технологии не отвечают потребностям биотехнологических производств фармацевтической отрасли и требуют дальнейших доработок.

Исходя из проведенного анализа, можно сделать вывод, что необходимо создавать специальные справочники для биотехнологических производств, так как существующие на данный момент справочники не содержат достаточного количества информации для применения на биотехнологических производственных площадках. Создание новых и актуализация существующих ИТС НДТ поможет снизить негативное антропогенное влияние на промышленные регионы и окружающую среду.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.01.11 Современное состояние и перспективы развития

62.99.00 Другие проблемы биотехнологии

87.15.21 Влияние прочих источников загрязнения на окружающую среду и контроль загрязнения

### ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ от 31.12.2020 N 2398 (ред. от 07.10.2021) «Об утверждении критериев отнесения объектов, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду, к объектам I, II, III и IV категорий» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_373399/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373399/) (Дата обращения: 01.02.2024).
2. Федеральный закон от 10.01.2002 N 7-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «Об охране окружающей среды» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_34823/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34823/) (Дата обращения: 01.02.2024).
3. Волосатова Е. Ф., Диканская О. П., Тихонова И. О. Идентификация НДТ на предприятиях фармацевтической промышленности // Успехи в химии и химической технологии. Т. 33. N 5. 2019. С. 18-19.
4. Скобелев Д. О., Оке М., Шираг Б. Наилучшие доступные технологии в условиях международных соглашений // Вестник Евразийской науки. 2020. Т. 12. N 5. DOI: 10.15862/20ECVN520
5. Информационно-технические справочники 8 «Очистка сточных вод при производстве продукции (товаров), выполнении работ и оказании услуг на крупных предприятиях» // Бюро наилучших доступных технологий. URL: <https://burondt.ru/itc> (Дата обращения 15.01.2024).
6. Информационно-технические справочники 9 «Утилизация и обезвреживание отходов термическими способами» // Бюро наилучших доступных технологий. URL: <https://burondt.ru/itc> (Дата обращения 15.01.2024).
7. Информационно-технические справочники 15 «Утилизация и обезвреживание отходов (кроме обезвреживания термическим способом (сжигание отходов)» // Бюро наилучших доступных технологий. URL: <https://burondt.ru/itc> (Дата обращения 15.01.2024).
8. Информационно-технические справочники 17 «Размещение отходов производства и потребления» // Бюро наилучших доступных технологий. URL: <https://burondt.ru/itc> (Дата обращения 15.01.2024).
9. Информационно-технические справочники 22 «Очистка выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферный воздух при производстве продукции (товаров), а также при проведении работ и оказании услуг на крупных предприятиях» // Бюро наилучших доступных технологий. URL: <https://burondt.ru/itc> (Дата обращения 15.01.2024).
10. Информационно-технические справочники 22.1 «Общие принципы производственного экологического контроля и его метрологического обеспечения» // Бюро наилучших доступных технологий. URL: <https://burondt.ru/itc> (Дата обращения 15.01.2024).
11. Информационно-технические справочники 47 «Системы обработки (обращения) со сточными водами и отходящими газами в химической промышленности». // Бюро наилучших доступных технологий. URL: <https://burondt.ru/itc> (Дата обращения 15.01.2024).
12. Информационно-технические справочники 48 «Повышение энергетической эффективности при осуществлении хозяйственной и (или) иной деятельности» // Бюро наилучших доступных технологий. URL: <https://burondt.ru/itc> (Дата обращения 15.01.2024).

## SUMMARY

### BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTION IN UPDATED INFORMATION AND TECHNICAL REFERENCES ON THE BEST AVAILABLE TECHNOLOGIES

Gornostaeva S.V., 3<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0005-9302-2261)

Supervisor: Sklyarova N.A., Candidate of Technical Sciences (ORCID: 0000-0002-8545-8170)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** sofya.gornostaeva@spcpu.ru

The article examines updated information and technical reference books on the best available technologies (ITB BAT) as they relate to biotechnological production. The need to create special ITB BAT for biotechnological production of the pharmaceutical industry is shown.

**Key words:** *information technology directory, biotechnological production, best available technologies.*

## REFERENCES

1. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 31.12.2020 N 2398 (red. ot 07.10.2021) «Ob utverzhdenii kriteriev otneseniya ob»ektov, okazyvayushchih negativnoe vozdeystvie na okruzhayushchuyu sredu, k ob»ektam I, II, III i IV kategorij» // Konsul'tantPlyus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_373399/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373399/) (Accessed: 01.02.2024). (In Russ.)
2. Federal'nyj zakon ot 10.01.2002 N 7-FZ (red. ot 25.12.2023) «Ob ohrane okruzhayushchej sredy» // Konsul'tantPlyus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_34823/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34823/) (Accessed: 01.02.2024). (In Russ.)
3. Volosatova E. F., Dikanskaya O. P., Tikhonova I. O. Identifikatsiya NDT na predpriyatiyakh farmatsevticheskoi promyshlennosti // Uspekhi v khimii i khimicheskoi tekhnologii. 2019. Vol. 33(5). P. 18-19. (In Russ.)
4. Skobelev D. O., Oke Mikaelsson, Shirag Bhimani The best available technologies in terms of international agreements // Bulletin of Eurasian Science. 2020. Vol. 12(5). DOI: 10.15862/20ECVN520 (In Russ.)
5. Informacionno-tekhnicheskie spravochniki 8 «Ochistka stochnykh vod pri proizvodstve produktsii (tovarov), vypolnenii rabot i okazanii uslug na krupnykh predpriyatiyakh» // Byuro nailuchshih dostupnykh tekhnologij. Aviable at: <https://burondt.ru/itc> (Accessed: 15.01.2024). (In Russ.)
6. Informacionno-tekhnicheskie spravochniki 9 «Utilizatsiya i obezvrezhivanie otkhodov termicheskimi sposobami» // Byuro nailuchshih dostupnykh tekhnologij. Aviable at: <https://burondt.ru/itc> (Accessed: 15.01.2024). (In Russ.)
7. Informacionno-tekhnicheskie spravochniki 15 «Utilizatsiya i obezvrezhivanie otkhodov (krome obezvrezhivaniya termicheskim sposobom (szhiganie otkhodov))» // Byuro nailuchshih dostupnykh tekhnologij. Aviable at: <https://burondt.ru/itc> (Accessed: 15.01.2024). (In Russ.)
8. Informacionno-tekhnicheskie spravochniki 17 «Razmeshchenie otkhodov proizvodstva i potrebleniya» // Byuro nailuchshih dostupnykh tekhnologij. Aviable at: <https://burondt.ru/itc> (Accessed: 15.01.2024). (In Russ.)
9. Informacionno-tekhnicheskie spravochniki 22 «Ochistka vybrosov vrednykh (zagryaznyayushchikh) veshchestv v atmosferyi vozdukh pri proizvodstve produktsii (tovarov), a takzhe pri provedenii rabot i okazanii uslug na krupnykh predpriyatiyakh» // Byuro nailuchshih dostupnykh tekhnologij. Aviable at: <https://burondt.ru/itc> (Accessed: 15.01.2024). (In Russ.)
10. Informacionno-tekhnicheskie spravochniki 22.1 «Obshchie printsipy proizvodstvennogo ekologicheskogo kontrolya i ego metrologicheskogo obespecheniya» // Byuro nailuchshih dostupnykh tekhnologij. Aviable at: <https://burondt.ru/itc> (Accessed: 15.01.2024). (In Russ.)
11. Informacionno-tekhnicheskie spravochniki 47 «Sistemy obrabotki (obrashcheniya) so stochnymi vodami i otkhodyashchimi gazami v khimicheskoi promyshlennosti». // Byuro nailuchshih dostupnykh tekhnologij. Aviable at: <https://burondt.ru/itc> (Accessed: 15.01.2024). (In Russ.)
12. Informacionno-tekhnicheskie spravochniki 48 «Povyshenie energeticheskoi effektivnosti pri osushchestvlenii khozyaistvennoi i (ili) inoi deyat'nosti» // Byuro nailuchshih dostupnykh tekhnologij. Aviable at: <https://burondt.ru/itc> (Accessed: 15.01.2024). (In Russ.)

## АРХИТЕКТУРНЫЙ ПОДХОД ПРИ ЦИФРОВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ УПРАВЛЕНИЯ РЕСУРСАМИ МЕДИЦИНСКОГО ИМУЩЕСТВА

Давыдова М.В., асп. 1 года обучения кафедры (организации обеспечения медицинским имуществом войск (сил)  
(ORCID: 0009-0001-6186-6065, ResearcherID: KAM-0273-2024)

Руководитель: Щерба М.П., доцент кафедры (организации обеспечения медицинским имуществом войск (сил),  
кандидат фармацевтических наук, доцент (ORCID: 0009-0001-8904-774X, ResearcherID: KAM-5841-2024)

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова  
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6, Российская Федерация

**E-mail:** mashadav9889@yandex.ru

Разработка референтных архитектур информационных систем (ИС) управления ресурсами медицинского имущества (МИ) на уровне военно-медицинских организаций (ВМО) представляет собой актуальную проблему, решение которой позволит обеспечить практическую реализацию стратегии цифровой трансформации системы медицинского снабжения на основе архитектурного подхода.

В результате исследования выделены и представлены по методологии TOGAF типизированные блоки элементов, образующие базовые компоненты или слои архитектуры ВМО, объединенные в шесть доменов со схематическим отображением в виде типовой архитектуры. Разработана функциональная модель ИС управления ресурсами МИ, которая представлена в нотации BPMN 2.0 на примере описания процессов лекарственного обеспечения прикрепленных контингентов, как одного из основных целевых направлений деятельности ВМО в рамках выполнения государственного задания.

**Ключевые слова:** архитектура, архитектурный подход, военное здравоохранение, военно-медицинская организация, информационная система, лекарственное обеспечение, медицинское имущество, управление ресурсами, функциональное моделирование, цифровизация, цифровая трансформация.

Современные социальные, экономические и технологические условия развития отечественного здравоохранения продолжают интенсивно и непрерывно меняться. Это характеризуются как новыми вызовами и неопределенностью, так и возрастающими перспективами и потенциалом для цифровой трансформации, которая представляет собой глубокую реорганизацию процессов на основе применения цифровых технологий. В свою очередь это приводит к появлению качественно новых процессов и моделей деятельности, а в последствии позволяет выстраивать единый цифровой контур управления [1, 2].

При этом цифровая трансформация системы управления ресурсами медицинского имущества (МИ) в рамках военного здравоохранения (ВЗ) и оптимизация лекарственного обеспечения (ЛО) прикрепленных к военно-медицинским организациям (ВМО) пациентов требуют выработки новых стратегических подходов на основе внедрения цифровых технологий и платформенных решений.

В качестве инструмента эффективного внедрения цифровых технологий и их интеграции в существующие организационно-управленческие процессы особую значимость приобретает такое комплексное междисциплинарное направление, как «архитектура» организации [3, 2, 4]. В рамках реализации архитектурного подхода тщательная проработка архитектуры ВМО, которая подразумевает всестороннее и исчерпывающее описание и моделирование всех ее ключевых элементов и межэлементных отношений, позволит обеспечить практическую реализацию планируемой цифровой трансформации управления ресурсами МИ в Вооруженных Силах Российской Федерации (ВС РФ).

Важно отметить, что внедрение цифровых технологий оказывает влияние на все ключевые факторы, определяющие ландшафт как непосредственно ИТ-архитектуры, так и в целом архитектуры конкретной ВМО [5, 1]. Также это является предпосылкой создания единого информационного пространства медицинской службы ВС РФ и единого цифрового контура управления ресурсами МИ при обеспечении цифровой безопасности. Для корректного планирования цифровой трансформации важно понимать ключевые взаимосвязи и взаимозависимости элементов архитектуры каждого субъекта управления ресурсами МИ в ВЗ [1, 5]

Таким образом, обоснование и разработка референтных архитектур информационных систем (ИС) управления ресурсами МИ на уровне ВМО представляет собой актуальную проблему для ВЗ. Ее решение позволит обеспечить практическую реализацию разрабатываемой стратегии цифровизации и цифровой трансформации управления ресурсами МИ в ВС РФ на основе архитектурного подхода. Последний в свою очередь дает возможность описать текущее и перспективное состояние ЛО пациентов, прикрепленных к ВМО, с помощью набора схем, проектирующих структуру и поведение элементов структуры (слоев и доменов), а также их взаимосвязи.

**Цель** исследования заключалась в рассмотрении основных направлений реализации архитектурного подхода при цифровой трансформации управления ресурсами МИ.

**Материалами исследования** выступали: труды отечественных и зарубежных ученых в сфере организации и цифровизации здравоохранения, управления ресурсами МИ, ЛО, управления внедрением и развитием ИС, моделирования процессов и систем, методологии социологического исследования, другая научная, методическая и справочная литература по теме исследования; законодательные и нормативные правовые акты РФ и федеральных органов исполнительной власти РФ, нормативные правовые акты и служебные документы Министерства обороны РФ; внутренние регламенты и документы Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМедА) и других ВМО, регулирующие управление ресурсами МИ от

момента приемки до списания (уставы, приказы, положения о деятельности подразделений, учетная политика, стандартные операционные процедуры, первичные учетные и другие документы); опросники, дневники, протоколы и др.

При проведении исследования использовались следующие методологические подходы: системный, архитектурный, функциональный, процессный, ситуационный и комплексный. Реализация перечисленных подходов была осуществлена с использованием следующих методов исследования: структурно-функциональный анализ; системный анализ; методы сравнения и описания; логический метод исследования; математические и статистические методы анализа; проблемный анализ; методы социологического исследования (контент-анализ, экспертный опрос, наблюдение); моделирование архитектуры организации в методологии TOGAF (The Open Group Architecture Framework – структура архитектуры открытой группы), моделирование бизнес-процессов с использованием нотации BPMN (Business Process Model and Notation – модель бизнес-процесса и обозначения) и другие методы [6].

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов MS Excel 2016, IBM SPSS Statistics 22.

Социологическое исследование проводилось на базе кафедры (организации обеспечения МИ войск (сил) и кафедры фармации ВМедА; подразделений ВМедА фармацевтического профиля.

Экспертный опрос проводился методом интервьюирования с использованием специально разработанных унифицированных опросников [1]. Группа экспертов была сформирована в количестве 26 человек, в число которых вошли специалисты, имеющие высшее фармацевтическое образование и занимающие должность, связанную с принятием решений в сфере управления ресурсами МИ и ЛО прикрепленных к ВМО пациентов. Оценка компетентности экспертов определялась балльным методом по следующим критериям: стаж работы (службы) по специальности (К1), занимаемая должность (К2), наличие категории (К3), ученая степень (К4). Общая компетентность экспертов составила 72 %.

Включенное полевое наблюдение, при котором источником информации выступали непосредственно сами процессы управления ресурсами МИ и обеспечения лекарственными средствами (ЛС) пациентов в подразделениях ВМедА, проводилось в 2 этапа. На первом этапе осуществлялось нестандартизированное наблюдение за объектом исследования в целом для понимания проблемной ситуации и формирования гипотез. В качестве неформализованного инструментария при этом выступал дневник наблюдения. Затем на основе разработанной формализованной схемы было проведено структурированное наблюдение, результаты которого фиксировались в специальных бланках и протоколах [1].

По результатам обработки данных, полученных в ходе социологического исследования (экспертный опрос; включенное наблюдение и контент-анализ) была обоснована и разработана референтная функциональная модель ИС управления ресурсами МИ на примере описания типовых процессов ЛО прикрепленных к ВМО пациентов. При этом описание процессов обеспечения ЛС в нотации BPMN включало в себя следующие этапы: формирование списка действий; перевод действий в задачи; назначение действий исполнителям; обоснование результатов процесса; описание условий (шлюзы); описание внешних по отношению к процессу субъектов и объектов; переложение описания в нотации [1, 6].

Моделирование процессов ЛО в условиях цифровой трансформации управления ресурсами МИ необходимо координировать с общей архитектурой ВМО. В свою очередь разработка архитектуры ВМО должна рассматриваться как непрерывный процесс, направленный на систематическое внедрение и реализацию цифровых технологий, а также обеспечение оптимизации управления ресурсами МИ и ЛО пациентов. Результатом такого проектирования является набор схем, задающих структуру ВМО, поведение элементов структуры и их взаимосвязи: информационные, организационные, технико-технологические. При этом архитектура ВМО состоит из различных элементов: структурных; поведенческих; пассивных; мотивации и целеполагания.

Типизированные блоки элементов образуют базовые компоненты или слои архитектуры ВМО, которые в общем виде представлены в методологии TOGAF на рисунке 1.

Предварительная фаза	Видение архитектуры					
Архитектурные принципы	Стратегия организации	Технологическая реализация	Принципы и цели	Представление архитектуры	Заинтересованные лица	
Архитектурные требования						
Требования		Ограничения		Предположения	Расхождения	
Архитектура ВМО			Архитектура ИС		Технологическая архитектура	
Мотивация			Данные	Приложения		
Факторы	Цели	Задачи	Показатели	Объекты данных	Сервисы ИС	Платформенные сервисы
Организация						
Подразделения		Расположение	Субъекты	Логические компоненты данных	Логические компоненты приложений	Логические технологические компоненты
Функции и процессы						
Сфера деятельности, государственное задание и т.д.		Процессы, виды деятельности, инструменты и контроли, результаты		Функции	Физические компоненты данных	Физические технологические компоненты
Реализация архитектуры						
Возможности, решения и планирование перехода				Руководство реализацией		
Возможности	Работы	Контракты	Стандарты	Приказы, руководства	Спецификации	

Рисунок 1. Базовые компоненты архитектуры ВМО в методологии TOGAF

На практике архитектура военно-медицинской организации использует большое количество слоев, с помощью которых возможно описать текущее и/или перспективное состояние организации. К каждому слою относится определенный набор элементов.

Для отображения типовой архитектуры ВМО, схематически представленной на рисунке 2, слои были объединены в шесть доменов: домен стратегии цифровизации и цифровой трансформации; домен управления ресурсами МИ; домен данных; домен информационно-технологических (ИТ) приложений; домен ИТ-инфраструктуры; домен физической инфраструктуры.

Рациональное выделение слоев, их наполнение, взаимосвязь и направление развития обеспечивают возможность управлять сложной многопрофильной ВМО в условиях ее цифровой трансформации.

В рамках данного исследования наиболее детально рассматривался состав функциональных подсистем и комплексов задач, обеспечивающих реализацию выделенных в рамках домена «Управление ресурсами МИ» и входящих в него слоев процессов (представлен в виде функциональной архитектуры).



**Рисунок 2. Основные домены и слои архитектуры ВМО при цифровой трансформации управления ресурсами МИ**

Однако анализ предметной области с точки зрения рассмотрения референтных архитектур ИС, которые в перспективе смогут обеспечить выстраивание интеграционного модуля единого цифрового контура управления ресурсами МИ на уровне территориально распределенных ВМО, показал:

- Многие организации работают над созданием целевой ИТ архитектуры для цифровой трансформации. Тем не менее, законченное решение для сферы ВЗ в целом отсутствует;
- На уровне отдельных организаций описание функциональной архитектуры ИС если и реализовано, то в собственной нотации. В этом случае сравнение моделей затруднительно, трудоемко, а зачастую – невозможно;
- Подходы к разработке целевой функциональной архитектуры отличаются, имеют разный уровень полноты и качества, что приводит к сложности оценки уровня их зрелости.

Таким образом, целесообразным выступает обоснование и разработка референтных функциональных моделей по единому стандарту описания процессов, что позволит в перспективе выстроить интеграционный модуль единого цифрового контура управления ресурсами МИ на уровне территориально распределенных ВМО. Это предопределяет необходимость выбора наиболее оптимальных при цифровой трансформации методологии и нотации.

На основании проведенного обзора существующих методологий и стандартов функционального моделирования для сравнения были выбраны нотации типа Workflow (Work Flow – поток работ), IDEF (Integration Definition For Function Modeling – определение интеграции для функционального моделирования), DFD (Data Flow Diagrams – диаграммы потоков данных), UML (Unified Modeling Language – унифицированный язык моделирования), EPC (Event-driven Process Chain – событийная цепочка процессов), BPMN (Business Process Model and Notation – модель бизнес-процесса и обозначения), BPEL (Business Process Engineering Language – язык разработки бизнес-процессов). При этом область и цели их применения для дальнейшей оценки были классифицированы по четырем критериям:

1. Критерий «Структурные картинки»: возможность составления «структурных (организационных) картинок», описывающих матрицу взаимосвязи процессов, функций и ресурсов, представляющих взаимосвязь между отдельными компонентами системы и отражающих процесс в общем виде.
2. Критерий «Процессные картинки»: возможность составления «процессных картинок», позволяющих детализировать процессы, а также регламентировать работу в рамках отдельных процессов для внутреннего пользования и для сертификации по утвержденным отечественным и зарубежным стандартам.
3. Критерий «Автоматизация»: возможность автоматизации процессов на основе построенной модели функциональной архитектуры.
4. Критерий «Непосредственное исполнение»: возможность транслировать «процессные картинки» в программный код информационной системы.

Сравнительный анализ нотаций по вышеприведенным критериям проводился с использованием балльного метода. Результаты представлены в таблице.

**Таблица – Сравнительный анализ инструментов моделирования функциональной архитектуры ИС управления ресурсами МИ**

Инструмент моделирования (нотация)	Workflow	IDEF	DFD	UML	EPC	BPMN	BPEL
Структурные картинки	–	+	±	–	±	–	–
Процессные картинки	+	±	±	–	+	+	–
Автоматизация	–	–	±	+	+	+	+
Непосредственное исполнение	–	–	–	–	–	+	±
<b>Итого (баллов):</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>	<b>1,5</b>	<b>1</b>	<b>2,5</b>	<b>3</b>	<b>1,5</b>

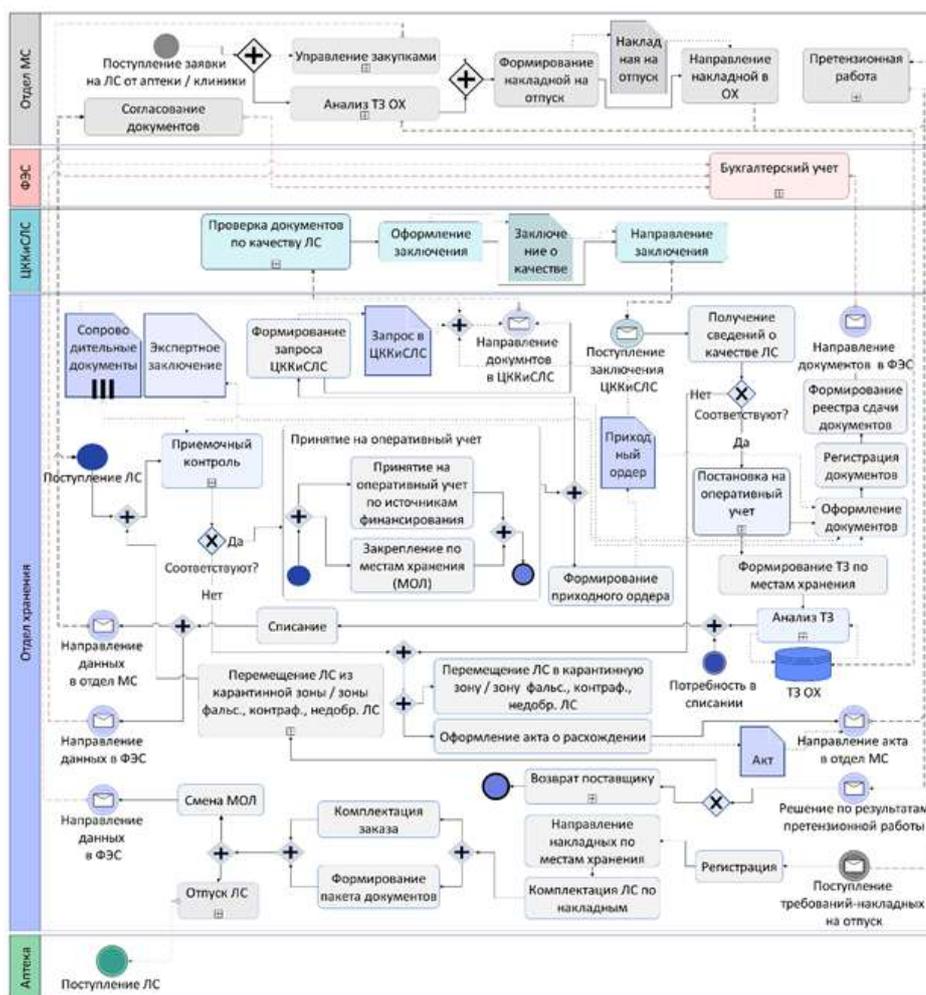
На основе полученных данных, а также руководствуясь результатами контент-анализа литературных источников, BPMN была определена как нотация выбора, позволяющая реализовать наиболее полно выделенные нами критерии, а на основании анализа преимуществ данной нотации был сделан вывод о том, что BPMN – единственная распространенная нотация, позволяющая реализовать концепцию непосредственного исполнения моделируемого процесса.

На данном этапе исследования референтная функциональная модель ИС управления ресурсами МИ в нотации BPMN представлена на примере описания процессов ЛО прикрепленных к ВМО пациентов, как одного из основных целевых направлений ее деятельности в рамках выполнения государственного задания.

Обоснованная и разработанная на основе данных, полученных в ходе социологического исследования (экспертный опрос, включенное наблюдение и контент-анализ) на базе ВМедА, типовая модель архитектуры в нотации BPMN 2.0 представлена в виде взаимодействующих пулов и дорожек, отображающих субъектов (участников) процесса с закрепленными за ними задачами. При описании отдельных внутриорганизационных процессов ЛО прикрепленных к ВМО пациентов от момента поставки ЛС в отдел хранения и передачи его в аптеку (описание процессов ЛО при поставке ЛС от поставщика непосредственно в аптеку или клинику в данной работе не представлено) до исполнения врачебного назначения были выделены следующие пулы: отдел хранения; аптека; клиника; отдел МС; финансово-экономическая служба (ФЭС); центр контроля качества и сертификации ЛС (далее – ЦККиСЛС); поликлиника. Для более наглядного восприятия функциональной модели каждый выбранный для открытого (полного) описания задач (функций) пул (отдел хранения, аптека, клиника) последовательно представлен при взаимодействии с другими пулами, которые отображены в закрытом (свернутом) варианте.

Для дальнейшего наглядного представления была выбрана для описания только деятельность по обеспечению ЛС прикрепленных контингентов

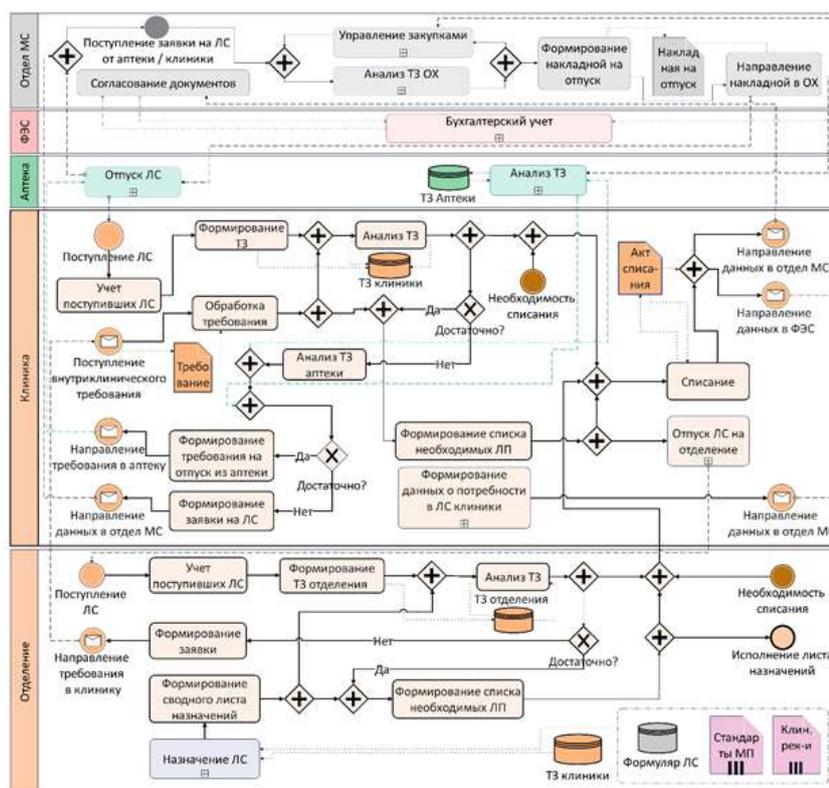
Так, функциональная модель обеспечения ЛС на уровне отдела хранения фармацевтического центра (ФЦ) в нотации BPMN 2.0, отображающая приемочный контроль поступивших ЛС, принятие ЛС на оперативный учет по источникам финансирования и закрепление по местам хранения, постановку ЛС на оперативный учет, формирование и анализ товарных запасов (ТЗ), отпуск ЛС в аптеку со сменой материально-ответственного лица (МОЛ), списание ЛС и другие выделенные для данного пула задачи (функции), а также взаимодействие с аптекой, отделом МС, ФЭС и ЦККиСЛС, представлена на рисунке 3.



**Рисунок 3. Функциональная модель обеспечения ЛС прикрепленных к ВМО контингентов на уровне отдела хранения ФЦ в нотации BPMN 2.0**

На уровне аптеки ФЦ функциональная модель обеспечения ЛС в нотации BPMN 2.0, отображающая приемочный контроль поступивших ЛС, постановку ЛС на оперативный учет, формирование и анализ ТЗ (в том числе ТЗ для внутриаптечного изготовления), изготовление и контроль качества экстенпоральных ЛС и внутриаптечной заготовки (ВАЗ), отпуск ЛС по требованиям клиник и пациентам по рецептам, другие выделенные для данного пула задачи (функции), а также взаимодействие с ОХ, клиниками, поликлиникой, отделом МС, ФЭС и ЦККиСЛС, представлена на рисунке 4.





**Рисунок 5. Функциональная модель обеспечения ЛС  
прикрепленных к ВМО пациентов на уровне клиники в нотации BPMN 2.0**

Моделирование процессов ЛО в условиях цифровой трансформации ВЗ должно быть скоординировано как с общей архитектурой выстраиваемого единого цифрового контура управления ресурсами МИ, так и с архитектурой каждой отдельной ВМО. При этом разработка архитектуры должна выступать непрерывным процессом, нацеленным на систематическое внедрение и реализацию наиболее эффективных цифровых технологий, оптимизирующих управление ресурсами МИ и обеспечение прикрепленных контингентов ЛС.

Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности и необходимости выбора единой типовой методологии и нотации для представления референтных функциональных архитектур ВМО. Сравнительный анализ ряда существующих решений определил BPMN как наиболее оптимальный и универсальный язык описания, в полной мере удовлетворяющий потребностям функционального моделирования архитектуры ИС для последующей автоматизации и цифровизации управления ресурсами МИ.

Рассмотренные направления реализации архитектурного подхода выступают достаточно эффективной методической поддержкой поэтапного стратегического развития цифровой трансформации управления ресурсами МИ и выстраивания единого цифрового контура на уровне территориально распределенных ВМО.

При этом иерархично выстроенная трансформация системы обеспечения МИ достигается посредством систематического внедрения и реализации наиболее эффективных цифровых технологий и решений в рамках достижения целевой архитектуры через ряд транзитных архитектур на каждом уровне ВЗ.

Приведенные в статье методологические подходы и методы могут выступать в качестве референтных при цифровой трансформации управления ресурсами МИ на различных уровнях ВЗ.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 76.00.00 Медицина и здравоохранение
- 76.01.85 Автоматизация и автоматизированные системы
- 76.01.88 Материально-техническое снабжение
- 78.01.88 Материально-техническое снабжение

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мирошниченко Ю. В., Кононов В. Н., Щерба М. П., Меркулов А. В. Обоснование актуальности автоматизации и цифровизации процессов управления ресурсами медицинского имущества в военном здравоохранении // Производство отечественных лекарственных средств и фармацевтическое образование: ключевые тренды взаимодействия: Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции, Москва, 18 декабря 2020 года. Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2020. С. 88-90.
2. Стратегия цифровой трансформации: написать, чтобы выполнить / [под ред. Е. Г. Потаповой, П. М. Потеева, М. С. Шклярук]. Москва : РАНХиГС, 2021. 184 с.

3. Штейнгарт Е. А., Бурмистров А. Н. Обзор и сравнительная характеристика методологий разработки архитектуры предприятий // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Экономические науки. 2016. N 3(245). С. 111–129.
4. Мирошниченко Ю. В., Щерба М. П., Меркулов А. В., Давыдова М. В. Моделирование процессов лекарственного обеспечения пациентов на основе архитектурного подхода в условиях цифровой трансформации военного здравоохранения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25. N 3. С. 443–454. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma562750>.
5. Мирошниченко Ю. В., Родионов Е. О., Ставила А.Г. Поиск новых механизмов управления ресурсами медицинского имущества в военном здравоохранении // Современная организация лекарственного обеспечения. 2019. Т. 6. N 2. С. 55–56.
6. Geiger M., Harrer S., Lenhard J., Wirtz G. BPMN 2.0: The state of support and implementation // Future Generation Computer Systems. 2018. Vol. 80. P. 250–262.

## SUMMARY

### AN ARCHITECTURAL APPROACH TO THE DIGITAL TRANSFORMATION OF MEDICAL PROPERTY RESOURCE MANAGEMENT

**Davydova M.V.**, post-graduate student of the 1<sup>st</sup> year of study of the department (organization of provision of medical equipment to troops (forces) (ORCID: 0009-0001-6186-6065, ResearcherID: KAM-0273-2024)  
Academic advisor: **Shcherba M.P.**, Associate Professor of the Department (organization of provision of medical equipment to troops (forces), Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0009-0001-8904-774X, ResearcherID: KAM-5841-2024)

Kirov Military Medical Academy  
194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6, Russian Federation

**E-mail:** mashadav9889@yandex.ru

The development of reference architectures of information systems (IS) for the management of medical property (MP) resources at the level of military medical organizations (MMO) is an urgent problem, the solution of which will ensure the practical implementation of the strategy of digital transformation of the medical supply system based on an architectural approach.

As a result of the study, typed blocks of elements forming the basic components or layers of the MMO architecture, combined into six domains with a schematic representation in the form of a typical architecture, are identified and presented according to the TOGAF methodology. A functional model of IS management of MP resources has been developed, which is presented in the BPMN 2.0 notation using the example of describing the processes of drug provision for attached contingents as one of the main target areas of MMO activities within the framework of the state assignment.

**Key words:** *architecture, architectural approach, military healthcare, military medical organization, information system, drug provision, medical property, resource management, functional modeling, digitalization, digital transformation.*

## REFERENCES

1. Miroshnichenko Y. V., Kononov V. N., Shcherba M. P., Merkulov A. V. Substantiation of the relevance of automation and digitalization of medical property resource management processes in military healthcare. Production of domestic medicines and pharmaceutical education: key trends of interaction: Materials at the VIII All-Russian Scientific and Practical Conference, Moscow. 2020 Dec 18. Moscow: Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), 2020. P. 88–90. (In Russ)
2. Strategy of digital transformation: write to fulfill / [E. G. Potapova, Poteeva P.M., Shklyaruk M.S.]. Moscow: RANEPА. 2021. 184 p. (In Russ)
3. Shteyngart E. A., Burmistrov A. N. Review and comparative characteristics of methodologies for the development of enterprise architecture // Scientific and Technical Bulletin of SPbPU. Economic sciences. 2016. N 3(245). P. 111–129. (In Russ)
4. Miroshnichenko Yu. V., Shcherba M. P., Merkulov A. V., Davydova M. V. Drug provision model of patients based on an architectural approach in the context of digital transformation of military healthcare // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2023. Vol. 25(3). P. 443–454. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma562750> (In Russ)
5. Miroshnichenko Y. V., Rodionov E. O., Stavila A. G. Search for new mechanisms for managing medical property resources in military healthcare // Modern organization of drug provision. 2019. Vol. 6(2). P. 55–56. (In Russ)
6. Geiger M., Harrer S., Lenhard J., Wirtz G. BPMN 2.0: The state of support and implementation // Future Generation Computer Systems. 2018. Vol. 80. P. 250–262.

**НАИЛУЧШИЕ ДОСТУПНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЯ И УТИЛИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ОТХОДОВ, ПОЛУЧАЕМЫХ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ВАКЦИН****Морозова З.Е.**, студ. 3 курсаРуководитель: **Склярова Н.А.**, кандидат технических наук, доцент кафедры промышленной экологии  
(ORCID: 0000-0002-8545-8170)Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация**E-mail:** zlata.morozova@spspu.ru

В данной работе рассмотрены методы обеззараживания и утилизации отходов, образующихся при производстве ДНК-содержащей вакцины и применимые к ним наилучшие доступные технологии.

**Ключевые слова:** *медицинские отходы, вакцины, наилучшие доступные технологии, обеззараживание, утилизация.*

Медицинские отходы – все виды отходов, в том числе анатомические, патолого-анатомические, биохимические, микробиологические и физиологические, образующиеся в процессе осуществления медицинской деятельности и фармацевтической деятельности, деятельности по производству лекарственных средств и медицинских изделий, деятельности в области использования возбудителей инфекционных заболеваний и генно-инженерно-модифицированных организмов в медицинских целях, а также при производстве, хранении биомедицинских клеточных продуктов [1].

Вакцины – препараты, полученные из микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности; используются для активной иммунизации людей и животных с профилактической и лечебной целью [2]. И использованные вакцины становятся непригодными для дальнейшего пользования и относятся к медицинским отходам класса Б или В в зависимости от патогенности микроба.

Согласно СанПиН 2.1.3684-21 система управления медицинскими отходами должна включать такие стадии, как сборка, хранение, транспортировка, обеззараживание и утилизация. В данной работе более подробно остановимся на обеззараживании и утилизации отходов, образующихся при производстве вакцины.

Обезвреживание отходов – уменьшение массы отходов, изменение их состава, физических и химических свойств (включая сжигание и (или) обеззараживание на специализированных установках) в целях снижения негативного воздействия отходов на здоровье человека и окружающую среду [3].

Утилизация отходов – использование отходов для производства товаров (продукции), выполнения работ, оказания услуг, включая повторное применение отходов, в том числе повторное применение отходов по прямому назначению (рециклинг), их возврат в производственный цикл после соответствующей подготовки (регенерация), а также извлечение полезных компонентов для их повторного применения (рекуперация)[3].

В ходе работы будут рассмотрены методы утилизации и обеззараживания медицинских отходов, а также будут подобраны наилучшие доступные технологии.

Согласно ст. 1 Закона № 7-ФЗ наилучшая доступная технология (НДТ) – это технология производства продукции (товаров), выполнения работ, оказания услуг, определяемая на основе современных достижений науки и техники и наилучшего сочетания критериев достижения целей охраны окружающей среды при условии наличия технической возможности ее применения.

Информацию по обеззараживанию и утилизации медицинских отходов содержат несколько информационно-технических справочников (ИТС):

1. ИТС-9 «Утилизация и обезвреживание отходов термическими способами»;
2. ИТС-15 «Утилизация и обезвреживание отходов (кроме термических способов)»;
3. ИТС-52 «Обращение с отходами I и II классов опасности».

**Целью** данной работы – найти наилучшие доступные технологии для обеззараживания и утилизации отходов, образующихся при создании ДНК-содержащей вакцины на разных этапах её производства.

В связи с целью были выдвинуты следующие **задачи**:

1. Рассмотреть цикл производства ДНК-содержащей вакцины и особенности образующихся медицинских отходов;
2. Найти подходящие НДТ для обеззараживания и утилизации медицинских отходов.

Схематично цикл производства вакцины изображен на рисунке.

На первом этапе при производстве ДНК-содержащих вакцин может использоваться в качестве сырья – зараженные клетки животного. Согласно Закону Российской Федерации от 14.05.1993 года (ред. от 02.07.2021) «О ветеринарии» биологическими отходами являются: трупы животных и птиц, абортированные и мертворожденные плоды; ветеринарные конфискаты, другие отходы, непригодные в пищу людям и на корм животным.

Биологические отходы необходимо в первую очередь обеззаразить, в ИТС-15 описан метод микроволновой упаковки, благодаря которому происходит 100 % гибель микроорганизмов, поэтому на данном этапе целесообразно применять НДТ 7.1, предполагающая применение СВЧ-печи. Утилизацию можно осуществлять с использованием НДТ 8.1 путем сушки, предполагающие получение полезной продукции.

На следующей стадии происходит включение гена, кодирующего синтез антигена, который вызывает иммунный ответ в организме-хозяине, в плазмиду бактерии. При этом не образуется большого количества отходов.



Рисунок. Цикл производства ДНК-содержащей вакцины

Этапы 3.1-3.2 представляют собой приготовление питательной среды, на которой будет проходить культивирование бактерий. Процесс изготовления заключается в смешивании неорганических солей с растительным сырьем. Химические вещества утилизируют в основном путем слива в канализацию. Когда речь идет о промышленных масштабах, такой способ выброса неорганических веществ может нанести значительный вред окружающей среде, поэтому целесообразно обратиться к ИТС 47-2023, содержащим информацию о доступных технологиях в обращении со сточными водами. Растительные отходы, непосредственно не контактирующие с опасными биологическими объектами, значительного ущерба окружающей среде не наносят. Обработку проводят, используя термические методы, как правило – сжиганием (ИТС-9).

После получения биомассы культуры бактерии выделяют необходимые для производства лекарственного препарата компоненты, очищают антиген, и конечным продуктом становится готовая вакцина.

Упаковка вакцин должна выдерживать повышенные температуры и риски, связанные с транспортировкой. Поэтому ампулы изготавливают из стекла, так как этот материал обладает необходимой прочностью и выдерживает экстремальные температурные колебания. Вторичная упаковка может быть выполнена из пластика, бумаги, полимерных, металлических материалов.

На этапе упаковки образуется множество отходов различного происхождения, но в больших количествах – стеклобой, который может использоваться в качестве вторичного сырья. Наилучшая доступная технологии в области рециклинга отработанного стекла – НДТ 4 ИТС-5.

В общем виде информация об использовании методов обеззараживания и утилизации отходов производства ДНК-содержащей вакцины и применимые к ним наилучшие доступные технологии представлена в таблице.

Таблица – Применение НДТ, основываясь на методах обеззараживания и утилизации отходов производства вакцины

Методы обеззараживания и утилизации	НДТ
- утилизация отхода путем нагрева отхода до 100 °С – 130 °С в течение нескольких десятков минут с последующим получением мясокостной, костной, кровяной, рыбной муки и жира [4]	НДТ 8.1 ИТС-15 Наилучшими доступными технологиями утилизации биологических отходов являются технологии, обеспечивающие их сушку с получением продукции
- обеззараживание нагревом за счет энергии микроволнового излучения [4]	НДТ 7.1. ИТС-15 Наилучшие доступные технологии для обезвреживания и утилизации медицинских отходов
- сжигание отходов во вращающихся печах; - сжигания отходов во взвешенном (кипящем) слое; - пиролиз - термическое обезвреживание отходов в плотном фильтруемом слое [5]	НДТ 5.1.1-5.1.6 ИТС-9 Наилучшие доступные технологии в сфере утилизации и обезвреживания отходов термическими способами
- очистка сточных вод методом осаждения неорганических солей [6]	НДТ 19 ИТС-47. Очистка сточных вод от неорганических солей (общей минерализации)

В ходе работы был рассмотрен цикл производства ДНК-содержащей вакцины, было выявлено, что в результате изготовления данного лекарственного препарата образуются биологические, химические, растительные отходы. Для их обеззараживания и утилизации найдены следующие технологии: НДТ 8.1 и НДТ 7.1 ИТС-15-2022; НДТ 5.1.1-5.1.6 ИТС-9-2020, которые применимы на различных этапах производства ДНК-содержащей вакцины.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.01.91 Отходы производства и их переработка. Вторичное сырье. Ресурсосбережение  
62.37.35 Вакцины, полученные методом генетической инженерии

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 05.01.2024), ст.49 // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (Дата обращения: 02.02.2024).
2. Жукова Н. В., Кривошеева И. М. Современные вакцины: характеристика и классификация // Крымский терапевтический журнал. 2013. N 2(21). С. 99-103.
3. Федеральный закон от 24.06.1998 N 89-ФЗ (ред. от 04.08.2023) «Об отходах производства и потребления» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2024) // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_19109/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19109/) (Дата обращения: 02.02.2024).
4. Информационно-технические справочники 15-2022 «Повышение энергетической эффективности» // Бюро наилучших доступных технологий. URL: <https://burondt.ru/itc> (Дата обращения: 07.02.2024).
5. Информационно-технические справочники 9-2020 «Утилизация и обезвреживание отходов термическими способами» // Бюро наилучших доступных технологий. URL: <https://burondt.ru/itc> (Дата обращения: 07.02.2024).
6. Информационно-технические справочники 47-2023 «Системы обработки (обращения) со сточными водами и отходящими газами в химической промышленности» // Бюро наилучших доступных технологий. URL: <https://burondt.ru/itc> (Дата обращения: 07.02.2024).

## SUMMARY

### BEST AVAILABLE TECHNOLOGIES FOR DISCONTAMINATION AND DISPOSAL OF MEDICAL WASTE PRODUCED FROM VACCINE PRODUCTION

Morozova Z.E., 3<sup>rd</sup> year student

Academic advise: Sklyarova N.A., Candidate of technical sciences,  
associate professor of the Department of Industrial Ecology (ORCID: 0000-0002-8545-8170)  
Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation  
**E-mail:** [zlata.morozova@spcpu.ru](mailto:zlata.morozova@spcpu.ru)

This paper discusses methods of disinfection and disposal of waste generated during the production of DNA-containing vaccines and the best available technologies applicable to them.

**Key words:** *medical waste, raw materials, vaccines, best available technologies, disinfection, disposal.*

## REFERENCES

1. Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 N 323-FZ (red. ot 25.12.2023) «Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii» (s izm. i dop., vstup. v silu s 05.01.2024), st.49 // Konsul'tantPlyus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (Accessed: 02.02.2024). (In Russ).
2. Zhukova N. V., Krivosheeva I. M. Modern vaccines: characterization and classification // Crimean Therapeutic Journal. 2013. N 2(21). P. 99-103. (In Russ).
3. Federal'nyj zakon ot 24.06.1998 N 89-FZ (red. ot 04.08.2023) «Ob othodah proizvodstva i potrebleniya» (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.01.2024) // Konsul'tantPlyus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_19109/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19109/) (Accessed: 02.02.2024). (In Russ).
4. Informacionno-tekhnicheskie spravochniki 15-2022 «Increasing energy efficiency» // Byuro nailuchshih dostupnyh tekhnologij. Available at: <https://burondt.ru/itc> (Accessed: 07.02.2024). (In Russ).
5. Informacionno-tekhnicheskie spravochniki 9-2020 «Recycling and disposal of waste by thermal methods» // Byuro nailuchshih dostupnyh tekhnologij. Available at: <https://burondt.ru/itc> (Accessed: 07.02.2024). (In Russ).
6. Informacionno-tekhnicheskie spravochniki 47-2023 «Treatment (handling) systems for wastewater and waste gases in the chemical industry» // Byuro nailuchshih dostupnyh tekhnologij. Available at: <https://burondt.ru/itc> (Accessed: 07.02.2024). (In Russ).

**ВКЛАД УЧЕНЫХ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
В СОЗДАНИЕ АВТОРСКИХ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ****Скуратов Д.Ю.**, курсант 4 курса специалитетаРуководители: **Костенко Н.Л.**, доцент кафедры (организации обеспечения медицинским имуществом войск (сил), кандидат фармацевтических наук, доцент (ORCID: 0009-0009-5177-1888, Researcher ID: KBA-6091-2024),**Меркулов А.В.**, заместитель начальника кафедры Организации обеспечения медицинским имуществом войск (сил) (ООМИВС) кандидат фармацевтических наук, полковник медицинской службы (ORCID: 0000-0001-8217-9099)

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

**E-mail:** daniillesnik@mail.ru

В статье представлена характеристика научно-образовательной траектории развития обучающегося в Военно-медицинской академии по специальности «Фармация». Доказана актуальность возрождения деятельности производственных аптек в Российской Федерации. Показан вклад ученых Военно-медицинской академии в создание авторских экстемпоральных лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** *Военно-медицинская академия, интеграция, наука, образование, специальность «Фармация».*

Научная работа в Военно-медицинской академии (ВМедА) является одним из основных видов деятельности и направлена на развитие военно-медицинской теории и практики в интересах сохранения и укрепления здоровья личного состава Вооруженных Сил Российской Федерации и повышения обороноспособности страны.

Во исполнение статьи 72 Федерального закона от 29.12.2012 г. №273-ФЗ «Об образовании» в ВМедА осуществляется обязательная интеграция образовательной и научной (научно-исследовательской) деятельности. Целями данной интеграции в высшем образовании являются, в том числе, повышение качества подготовки обучающихся, привлечение обучающихся к проведению научных исследований под руководством научных работников, а также использование новых знаний и достижений науки и техники в образовательной деятельности [1].

Для достижения обозначенных в Федеральном законе целей профессорско-преподавательским составом кафедр фармацевтического профиля ВМедА в 2021 году разработана программа научного исследования обучающегося по программам специалитета по специальности «Фармация», гармонично сочетающая в себе образовательный процесс и проведение научно-исследовательской работы. Результатом выполнения этой рассчитанной на 4 года программы должна стать, в первую очередь, реализация индивидуальной научно-образовательной траектории развития обучающегося, а также – обладающий несомненной практической значимостью проект «Сборника прописей и готовых лекарственных средств под условными названиями».

Актуальность этой работы подтверждена принятием 23.11.2022 года Постановления Совета Федерации Федерального собрания Российской Федерации «О Федеральном законе «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»», а также новым Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.05.2023 года № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». Косвенно эти нормативные правовые акты, направленные на активирование деятельности производственных аптек в Российской Федерации (РФ), определяют необходимость развития изготовления лекарственных препаратов, компетенций фармацевтических работников в области аптечной технологии изготовления лекарственных препаратов, системы обеспечения качества аптечных организаций, а также контроля качества изготавливаемых лекарственных препаратов. Кроме того, совершенствование нормативного правового регулирования деятельности производственных аптек создает условия для повышения спроса у врачей на экстемпоральные лекарственные препараты, в том числе под условными названиями [2, 3]. Юлий Карлович Трапп – один из основоположников отечественной фармации так писал об этом: «В делах врачевания, фармация является главным орудием, посредством которого можно поразить болезнь, и медицина без правильной постановки аптечного дела, то есть без надлежащего приготовления лекарств, должна стать теорией без практического применения или пустым звуком, не приносящим осязаемой пользы».

Таким образом, разработанный Сборник прописей поможет сотрудникам аптек овладеть богатейшим наследием многовековой фармацевтической практики и улучшить лекарственное обеспечение граждан, а врачам – повысить свой уровень подготовки в части применения и назначения экстемпоральных лекарственных препаратов (ЭЛП).

**Материалы и методы.** Для достижения целей исследования использовался контент-анализ нормативных правовых актов и научной литературы, а также методы – исторический, сравнения и описания. Материалами исследования послужили архивные документы Военно-медицинского музея Министерства обороны РФ, историко-мемориального зала, профильных кафедр и аптеки №1 ВМедА, а также научные публикации.

**Результаты и обсуждение.** Для достижения цели исследования обучающийся должен решать конкретную научную задачу во время освоения определенной учебной дисциплины. Так, одновременно с изучением дисциплины «История фармации» и прохождением практики «Научно-исследовательская работа» осуществлялся поиск архивных материалов по направлению исследования и формирование базы данных прописей и готовых лекарственных средств под условными названиями. Естественно, что во время этой работы возник интерес к биографиям авторов ЭЛП. Особое внимание

было уделено выпускникам и сотрудникам ВМедА. Так, выпускник академии и в дальнейшем начальник кафедры нервных и душевных болезней Владимир Михайлович Бехтерев, является не только выдающимся российским неврологом, психиатром, психологом и нейрохирургом, основателем психоневрологического направления в медицине, но и автором микстуры названной его именем – микстуры Бехтерева, которая применяется при вегетососудистой дистонии, неврастении, комплексном лечении эпилепсии.

Сергей Петрович Боткин – профессор Военно-медицинской академии, ставший начальником терапевтической клиники ВМедА в 29 лет, является основоположником функционального направления в отечественной клинической медицине, талантливым педагогом, организатором и общественным деятелем, а также автором многих официальных лекарственных средств, в числе которых капли Боткина – тонизирующее средство при желудочно-кишечных расстройствах.

Доктор медицинских наук, профессор, генерал-майор медицинской службы Иван Демьянович Житнюк также был выпускником Военно-медицинской академии, а в последующем более 20 лет начальником второй кафедры хирургии усовершенствования врачей. Основным направлением научных изысканий профессора стала хирургия. Его деятельность была чрезвычайно многогранной, коснулась она и фармации. Так, им была предложена пропись присыпки Житнюка, использующейся как антимикробное, подсушивающее и местноанестезирующее средство для лечения пролежней. В настоящее время пропись Ивана Демьяновича часто является прототипом изобретений новых лекарственных средств для лечения гнойных долго незаживающих обширных поверхностных ран, о чем говорит патент на изобретение (RU2311902C1) – порошок для местного лечения гнойных долго незаживающих обширных поверхностных ран.

Иоаким Романович Петров в 1922 году окончил ВМедА, работал на кафедре общей и экспериментальной патологии. С 1925 года по 1968 год трудился на разных научно-педагогических должностях в ВМедА, в том числе являлся начальником кафедры патологической физиологии. В своё время совершил прорыв в медицине, создав в условиях блокадного Ленинграда универсальный кровезаменитель названный жидкостью Петрова, включающий в себя набор жизненно важных солей и лишь 10 % человеческой крови. Каждая фронтальная медсестра в годы Великой Отечественной войны 1941-1945 гг. имела при себе ампулу с уникальным составом и все необходимые инструменты для экстренного переливания прямо на месте сражения. Это изобретение позволило спасти жизни и вернуть в строй множество солдат и офицеров Красной Армии.

Владимир Филиппович Зеленин также выпускник ВМедА. Начал свою практическую деятельность в 1907 г. как врач артиллерийской бригады. В годы Первой мировой и Гражданской войны работал в военных госпиталях. После революции Владимир Филиппович стал одним из видных организаторов здравоохранения Советской России. Областью его специализации была кардиология, он много занимался вопросами электрокардиографии. Капли Зеленина – это смесь настоек майского ландыша, валерианы и белладонны с ментолом. Применяются для снятия спазмов, регуляции работы эндокринных желёз, коррекции артериального давления и др.

Борис Евгеньевич Вотчал окончив гражданский университет, оказался в армии и за четыре года прошёл путь от ординатора до старшего врача санитарного поезда. В Великую Отечественную войну служил начальником военно-санитарного поезда, а потом – терапевтом 59 армии. В одной из его аттестаций написано: «Успешно наладил и научно обосновал лечение пекарскими дрожжами больных и раненых, болеющих авитаминозами и дистрофией, возвратив в строй десятки бойцов и командиров, до того считавшихся неизлечимыми». В истории медицины Б.Е. Вотчал остался как автор метких медицинских афоризмов: «Мы живём в век безопасной хирургии и всё более опасной лекарственной терапии».

Имя Б.Е. Вотчала вспоминается также благодаря каплям, в состав которых входит настойка корневищ валерианы и корней ландыша, нитроглицерин и ментол. Результат от их применения похож на действие таблетированного нитроглицерина, но количество побочных эффектов значительно меньше.

Выдающийся дермато-венеролог Михаил Павлович Демьянович часть своей жизни отдал также военной медицине. В 1921 году он создал «русский» метод лечения чесотки. Принцип этого метода состоит в последовательной обработке кожного покрова больного чесоткой водными растворами тиосульфата натрия и соляной кислоты. Особое значение этот метод имел в годы войны, так как чесотка распространялась мгновенно и поражала целые подразделения действующей армии.

**Заключение.** Таким образом, масштаб личностей и научные заслуги ученых ВМедА велики и многогранны. В ходе научной работы обобщен и проанализирован научными методами их вклад в создание авторских экстремальных лекарственных препаратов и оценена его практическая значимость.

Особое внимание уделено вопросу реализации индивидуальной научно-образовательной траектории будущего военного провизора, эффективность которой заключается в следующем:

- научно-исследовательские навыки курсанта формируются и совершенствуются под руководством научного руководителя целенаправленно, поэтапно и постоянно;
- возрастает осознанный интерес курсанта к научной работе;
- повышается качество результатов исследования;
- повышается качество образовательного процесса;
- повышается качество подготовки научных кадров;
- повышается уровень исследований обучающихся, проводимых в ВМедА.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.01.09 Общие вопросы История медицины и здравоохранения. Персоналия

76.35.31 Военная медицина и медицинская служба гражданской обороны

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 29 декабря 2012 г. N 273-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «Об образовании в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.04.2024) // Электронный фонд правовой и нормативно-технической информации. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902389617> (Дата обращения 02.02.2024)
2. Фисенко В. С., Фаррахов А. З., Соломатина Т. В., Алехин А. В., Юрочкин Д. С., Эрдни-Гаряев С. Э., Мамедов Д. Д., Голант З. М. Мониторинг производственных аптек в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. 2023. N 3. С. 22-33.
3. Фисенко В. С., Соломатина Т. В., Фаррахов А. З., Юрочкин Д. С., Мамедов Д. Д., Голант З. М. Анализ условий и выработка путей совершенствования системы подготовки фармацевтических и медицинских работников, направленных на развитие потенциала деятельности производственных аптек в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. 2023. N 4. С. 29–42.

## SUMMARY

### CONTRIBUTION OF SCIENTISTS FROM THE MILITARY MEDICAL ACADEMY IN THE CREATION OF AUTHOR'S EXTEMPORAL MEDICINES

Skuratov D.Y., 4<sup>th</sup> year cadet

Supervisors: **Kostenko N.L.**, Associate Professor of the department of Organization of Provision of Medical Equipment for Troops (Forces), Phd of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0009-0009-5177-1888, Researcher ID: KBA-6091-2024),

**Merkulov A.V.**, Deputy Head of the Department of Organization of Medical Equipment Provision for Troops (Forces) (ОМЕРПФ) Phd of Pharmaceutical Sciences, colonel of medical service (ORCID: 0000-0001-8217-9099)

Military Medical Academy named after S.M. Kirov  
194044, Saint-Petersburg, st. of Academical Lebedev, 6, Russian Federation

**E-mail:** daniillesnik@mail.ru

The article presents the characteristics of the scientific and educational trajectory of development of a student at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, specialty «Pharmacy». The relevance of reviving the activities of industrial pharmacies in the Russian Federation has been proven. The contribution of scientists of the Military Medical Academy to the creation of original extemporaneous medicines is shown. .

**Key words:** *Military Medical Academy, integration, science, education, specialty «Pharmacy».*

## REFERENCES

1. Federal'nyj zakon ot 29 dekabrya 2012 g. N 273-FZ (red. ot 25.12.2023) «Ob obrazovanii v Rossijskoj Federacii» (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.04.2024) // Elektronnyj fond pravovoj i normativno-texnicheskoj informacii. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/902389617> (Accessed: 02.02.2024).
2. Fisenko V. S., Farrakhov A. Z., Solomatina T. V., Alekhin A. V., Yurochkin D. S., Erdni-Garyaev S. E., Mamedov D. D., Golant Z. M. Monitoring of industrial pharmacies in the Russian Federation // Bulletin of Roszdravnadzor. 2023. N 3. P. 22–33.
3. Fisenko V. S., Solomatina T. V., Farrakhov A. Z., Yurochkin D. S., Mamedov D. D., Golant Z. M. Analysis of conditions and development of ways to improve the training system for pharmaceutical and medical workers aimed at developing the potential of industrial pharmacies in the Russian Federation // Bulletin of Roszdravnadzor. 2023. N4. P. 29–42.

УДК 615.477

### РОЛЬ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Фролов А.Э., асп. 1 года обучения (ORCID: 0009-0002-2611-9969)

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

**E-mail:** lavrentij.frolov@spscpu.ru

Данная работа представляет собой анализ публикаций и исследований, посвящённых роли ортопедических медицинских изделий в терапии и реабилитации больных патологиями костно-мышечной системы и соединительной ткани. Рассматривается место ортезотерапии и использования ортопедических изделий в реабилитации пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

**Ключевые слова:** *медицинская реабилитация, ортопедические изделия, ортез, опорно-двигательный аппарат, заболевания опорно-двигательного аппарата.*

По сводным данным Всемирной Организации Здравоохранения за 2021 год в мире около 1,7 млрд человек страдают от нарушений функции и структуры костно-мышечной системы. В Российской Федерации патологии костно-мышечных структур и соединительной ткани занимают третье место по уровню ежегодной заболеваемости. Статистика также отмечает тенденцию роста числа выявляемых случаев заболеваний опорно-двигательного аппарата: врождённых, приобретённых в юношеском возрасте, профессиональных, а также развившихся у лиц зрелого и пожилого возрастов. Патологии опорно-двигательного аппарата имеют высокий риск перехода в хроническую форму, а также инвалидизации пациента при отсутствии своевременной и качественной медицинской помощи. Всё это характеризует заболевания опорно-двигательного аппарата как одну из важнейших проблем здравоохранения. Ортопедические изделия в виде бандажей, ортезов, корсетов и другой продукции в настоящее время пользуются спросом среди различных групп потребителей: больных с травмами конечностей, хронических больных, детей, пациентов, готовящихся к операционным вмешательствам и уже их перенесших, спортсменов и т. д. Таким образом, актуальность работы состоит в перспективности данного сегмента фармацевтического ретейла и отсутствии научных исследований рынка ортопедической продукции в России.

**Цель работы:** анализ существующих исследований, касающихся использования ортопедических медицинских изделий при лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

**Задачи работы:**

1. Изучение публикаций, характеризующих заболевания опорно-двигательного аппарата, а также методы их терапии.
2. Рассмотрение исследований и нормативно-правовой документации, касающейся вопросов реабилитации, в особенности реабилитации лиц с патологиями опорно-двигательного аппарата.
3. Обзор исследований и публикаций, посвящённых практическому использованию ортопедических изделий.

Изучение литературы, характеризующей заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани (КМС и СТ) показали, что современные методы терапии включают лекарственную терапию, поскольку заболевания связаны с выраженным болевым синдромом, а также в редких и тяжёлых случаях – оперативное вмешательство. Большинство заболеваний сопряжено с медицинской реабилитацией пациентов, применением лечебной физкультуры и кинезотерапии. Значительное число заболеваний (например, артропатии, спондилопатии, синдром диабетической стопы и др.) предполагает использование медицинских изделий, в том числе: иммобилизирующих повязок, ортезов, тугоров, бандажей, вспомогательных средств передвижения (костыли, ходунки).

Рассмотрение публикаций, касающихся вопросов реабилитации пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата показало, что внедрение в современную систему медицинской реабилитации в Российской Федерации системы Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) и стратегии ВОЗ «Реабилитация 2030» (правовая основа – Приказ Минздрава РФ №788н от 31.07.2020 «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых») позволило оптимизировать процесс реабилитации в соответствии с международными стандартами и обеспечить междисциплинарный подход, необходимый для восстановления организма и профилактики осложнений и рецидивов. Методология медицинской реабилитации на настоящем этапе включает различные виды физических упражнений, пассивные методики (мануальная терапия, лечебный массаж, физиотерапия), климатотерапию, инновационные технологии (телереабилитация, компьютерные технологии, виртуальная реальность), а также применение ортопедических медицинских изделий.

Обзор исследований, посвящённых использованию ортопедических изделий при заболеваниях КМС и СТ показал, что их применение достаточно широко распространено в медицинской и реабилитационной практике, в частности, при иммобилизации конечностей и непосредственно ортезировании. Ортопедические изделия постепенно вытесняют гипсовые повязки, накладываемые при переломах, благодаря своим эргономическим преимуществам. Вместе с тем, постоянно актуальным остаётся использование вспомогательных изделий для передвижения: ходунков, костылей, тростей. Ортезирование в свою очередь играет важную роль при реабилитации после оперативных вмешательств, при вторичной профилактике у лиц с врождёнными заболеваниями (ДЦП, кривошея, косолапость), а также имеют важнейшее значение для восстановления нарушенной биомеханики опорно-двигательного аппарата (например, при плоскостопии, вальгусных деформациях, артропатиях, дорсопатиях), обеспечивая таким образом не только разгрузку определённых отделов позвоночника или суставов, предотвращая деструкцию соединительной и костной ткани, но и в некоторых случаях уменьшение или устранение болевых ощущений при движении.

В профилактических и лечебно-профилактических целях могут использоваться бандажи и ортезы, реализуемые посредством аптечных организаций и специализированных салонов и магазинов. Практика рекомендации к покупке определённого ортопедического изделия после консультации медицинского или лечащего специалиста достаточно распространена в настоящее время. Тем не менее, остаётся определённая доля лиц с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, которые приобретают ортопедическую продукцию по самостоятельному решению или по совету неспециалистов. При должной консультации фармацевтического работника или работника специализированного магазина практическая польза от применения будет весьма значительной, однако при отсутствии адекватного информирования существуют риски неправильной эксплуатации изделия, что может привести к недостаточному терапевтическому воздействию ортопедического изделия, а в худшем случае – прогрессированию заболевания или осложнениям.

Как показал анализ доступной литературы тенденция заболеваемости опорно-двигательного аппарата движется к увеличению выявляемых случаев, что особенно тревожно – среди лиц несовершеннолетнего возраста. Патологии костно-мышечной системы и соединительной ткани имеют высокий риск перехода в хроническую форму и инвалидности, что потенциально ведёт к значительным затратам системы здравоохранения. Появление на рынке медицинских изделий

ортопедического направления требует наряду с изучением товароведческих характеристик объективного научного анализа, направленного на определение перспектив такого рода изделий в структуре отечественного фармацевтического рынка для оптимизации работы и совершенствования ассортимента данного сегмента фармацевтического ретейла.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.35.35 Реабилитация

76.09.00 Медицинские материалы, средства и изделия

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абиев Т. М., Жумакаев А. К., Абенев Д. Е. Современные методы лечения вальгусной деформации первого пальца стопы // Медицина и экология. 2015. N3. С. 61-63.
2. Ачкасов Е. Е., Фролов В. А., Березин В. В. Основные подходы и используемые методики в лечении и реабилитации комбинированного (продольно-поперечного) плоскостопия // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020. Т. 10. N 4. С. 72-77.
3. Бортникова Л. В., Юсупова Д. Р. Функциональная реабилитация после повреждения голеностопного сустава с применением бандажа // Ученые записки университета Лесгафта. 2022. N 10(212). С. 45-49.
4. Буйлова Т. В. Международная классификация функционирования как ключ к пониманию философии реабилитации // Журнал МедиАль. 2013. N 2(7). С. 26-31.
5. Быков А. Т., Чернышев А. В., Дроздова В. М. Физические методы профилактики, лечения и реабилитации: прошлое, настоящее и будущее // Вестник физиотерапии и курортологии. 2017. Т.23. N4. С. 78-82.
6. Влияние грудно-пояснично-крестцового корсета orto® на нейрофизиологические показатели, мышечную силу и осанку у детей / В. Б. Войтенков, А. В. Минькин [и др.] // Гений ортопедии. 2017. N 2. С. 168-171.
7. Информационно-технологическое обеспечение организации медицинской реабилитации / О. Э. Карпов, В. Д. Даминов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2022. Т.17. N1. С. 76-83.
8. Новиков В. И. Ортезирование – один из важнейших компонентов комплексной реабилитации // Вестник физиотерапии и курортологии. 2015. Т. 21. N 2. С. 144.
9. Номенклатура дорсопатий в свете Международной классификации болезней 11-го пересмотра / А. В. Новикова, Н. Г. Правдюк, Н. А. Шостак, Н. В. Галимова // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2021. N 3. С. 21-31.
10. Олейникова Т. А., Пожидаева Д. Н., Орешко А. Ю. Мониторинг заболеваемости патологиями костно-мышечной системы и соединительной ткани в Российской Федерации // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019. Т.12. N1. С. 5-13.
11. Послеоперационная реабилитация пациентов с плоско-вальгусной деформацией стоп с использованием подошвенных ортезов / В. В. Лашковский, А. И. Свириденко [и др.] // Журнал ГрГМУ. 2010. N 4(32). С. 72-76.
12. Роль и место ортезотерапии в медико-социальной реабилитации больных с поражением костно-суставной системы / С. Е. Никитин, А. Э. Пихлак, А. В. Гаркави, Н. А. Мутьева // Российский медицинский журнал. 2013. N6. С. 44-47.
13. Урясьев О. М., Запорова Н. К. Остеоартрит: патогенез, диагностика, лечение // Земский врач. 2016. N 1-2 (29-30). С. 27-35.
14. Хечумян А. Ф. Современные аспекты медицинской реабилитации // Современные вопросы биомедицины. 2017. N 1 (1). С. 78-85.

## SUMMARY

### THE ROLE OF ORTHOPAEDIC MEDICAL DEVICES IN REHABILITATION AND SECONDARY PREVENTION OF DISEASES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM (LITERATURE REVIEW)

Frolov L.E., 1<sup>st</sup> year graduate student (ORCID: 0009-0002-2611-9969)

Supervisor: Umarov S.Z., professor, D.Sc. (Pharmacy) (ORCID: 0000-0003-0771-6143)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

E-mail: lavrentij.frolov@spcpcu.ru

This review contains an analysis of publications and studies on the role of orthopaedic medical devices in therapy and rehabilitation of patients with pathologies of musculoskeletal system and connective tissue. Also the place of orthoses and the use of orthopaedic devices in the rehabilitation of patients with diseases of the musculoskeletal system is considered.

**Key words:** *medical rehabilitation, orthopedic products, orthosis, musculoskeletal system, musculoskeletal disorders.*

## REFERENCES

1. Abiyev T. M., Zhumakayev A. K., Aбенov D. E. Modern methods of treatment of the first toe hallux valgus // Medicine and ecology. 2015. N 3. P. 61-63. (In Russ.)
2. Achkasov Ye. Ye., Frolov V. A., Berezin V. V. Basic approaches and used methods in the treatment of combined (longitudinal-transverse) flatfoot // Crimean journal of experimental and clinical medicine. 2020. Vol.10 N 4. P. 72-77. (In Russ.)
3. Bortnikova L. V., Yusupova D. R. Functional rehabilitation after ankle injury with using a bandage // Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta. 2022. N 10(212). P. 45-49. (In Russ.)

4. Buylova T. V. International classification of functioning as a key to understanding the philosophy of rehabilitation // Journal MediAl. 2013. N 2. P. 26-31. (In Russ.)
5. Bykov A. T., Chernyshev A. V., Drozdova V. M. Funkcional'naya reabilitatsiya posle povrezhdeniya golenostopnogo sustava s primeneniem bandazha // Vestnik Fizioterapii i Kurortologii. 2017. N4. P. 78-82. (In Russ.)
6. Vliyaniye grudo-poyasnichno-krestczovogo korseta orto® na nejrofiziologicheskie pokazateli, my'shechnuyu silu i osanku u detej / V. B. Voytenkov, A. V. Min'kin [et al.] // Genij Ortopedii. 2017. N2. P. 168-171. (In Russ.)
7. Information and technology support of medical rehabilitation organization / O. E. Karpov, V. D. Daminov [et al.] // Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2022. Vol.17. N1. P. 76-83. (In Russ.)
8. Novikov V. I. Ortezirovanie – odin iz vazhnejshix komponentov kompleksnoj reabilitatsii // Vestnik Fizioterapii i Kurortologii. 2015. N 2. P. 144. (In Russ.)
9. Nomenclature of dorsopathies in the 11th revision of the International Classification of Diseases / A. V. Novikova, N. G. Pravdyuk, N. A. Shostak, N. V. Galimova // Medical Technologies. Assessment and Choice. 2021. N 3. P. 21-31. (In Russ.)
10. Oleynikova T. A., Pozhidayeva D. N., Oreshko A. Yu. Prevalence survey of musculoskeletal and connective tissue disorders in the Russian Federation // Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2019. Vol. 12. N1. P. 5-13. (In Russ.)
11. Post-surgical rehabilitation of patients with pes plano-valgus deformity with the application of insoles / V. V. Lashkovskiy, A. I. Sviridyonok [et al.] // Journal of GrSMU. 2010. N 4(32). P. 72-76. (In Russ.)
12. Role and place of orthesotherapy in medical and social rehabilitation of patients with bones and joints disorders / S. Ye. Nikitin, A. E. Pikhlak, A. V. Garkavi, N. A. Mutyeva // Russian Medical Journal. 2013. N6. P. 44-47. (In Russ.)
13. Uryasyev O. M., Zaigrova N. K. Osteoartrit: patogenez, diagnostika, lechenie // Zemsky Vrach. 2016. N 1-2 (29-35). P. 27-35. (In Russ.)
14. Khechumyan A. F. Sovremennyye aspekty medicinskoj reabilitatsii // Sovremennye voprosy biomeditsiny. 2017. N 1 (1). P. 78-85. (In Russ.)

УДК 614.27.007

#### УПРАВЛЕНИЕ ПРОЦЕССАМИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НА БАЗЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ПЛАТФОРМЫ

Хорунжая А.А., асп. 2 года обучения (ORCID: 0000-0002-5901-0313)

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@spcpcu.ru

В статье рассматривается возможность управления процессами лекарственного обеспечения на базе отечественной аналитической платформы. В результате проведенного исследования удалось доказать, что отечественная аналитическая платформа Loginom, позволяет путем визуального моделирования без использования языков программирования решать задачи оценки эффективности фармацевтической деятельности. Это, в свою очередь, дает возможность как руководителям, так и фармацевтическим работникам решать профессиональные задачи без привлечения сторонних специалистов.

**Ключевые слова:** *фармацевтическая деятельность, аналитическая платформа, субъекты фармацевтического ретейла, аптечная организация, лекарственные препараты, товары аптечного ассортимента.*

Современные тенденции совершенствования фармацевтической отрасли предлагают новые условия взаимодействия участников рыночных отношений. Сегодня на первый план выходит необходимость гибкого и адаптирующегося механизма стратегического управления деятельностью в целях наиболее оперативного умения приспособливаться к постоянным изменениям фармацевтической отрасли. Одним из важнейших аспектов управления фармацевтической деятельности является оценка ее эффективности. В деятельности фармацевтического сегмента практически не используются количественные критерии, которые могли бы служить базой для решения таких важных задач, как управление эффективностью аптечных учреждений, выявление их ресурсного потенциала, а также, использование выявленного потенциала в стратегической перспективе.

**Цель** исследования заключалась в обосновании возможности применения отечественной свободно распространяемой аналитической low-code платформы Loginom для управления процессами лекарственного обеспечения в аптечной организации.

Настоящее исследование проводилось на базе апостериорных материалов предоставленных аптечными организациями, принадлежащими г. Санкт-Петербург за годичный период.

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. Выбор данной платформы обусловлен тем, что Loginom предназначена для создания законченных

прикладных решений в области анализа данных, учитывающая все ключевые факторы, существующие в фармацевтическом ритейле.

Важно отметить, что наиболее объективной оценкой эффективности управления процессом лекарственного обеспечения считается оценка по количественным показателям работы аптечной организации. В первую очередь это широко используемые критерии: доход (выручка) от реализации товара, прибыль и рентабельность продаж, производительность труда, оборот товарных запасов.

В фармацевтическом ритейле основная роль запасов заключается в том, что они обеспечивают устойчивую работу данного рыночного сегмента. Однако стоит отметить, что многие руководители аптечных организаций не уделяют должного внимания управлению товарными запасами и, как следствие, некорректно определяют свои будущие потребности в наличных запасах, из-за чего они несут большие издержки, связанные с их формированием, хранением и обслуживанием.

Залогом успешной деятельности фармацевтического ритейла является максимально эффективная организация деятельности предприятия на всех уровнях, которая во многом обеспечивается за счет внедрения комплексных информационных систем.

Важным компонентом информационных систем в фармацевтической отрасли являются аналитические платформы, которые необходимы для стратегического планирования и прогнозирования продаж.

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, который ориентирован на потребности компаний малого и среднего бизнеса, к числу которых относятся и фармацевтические организации.

Ключевым моментом, лежащим в основе применения аналитической платформы Loginom, представляет собой проектирование сценариев, включающий описание режимов работы, создание собственных компонентов, работа с портами и переменными.

Использование специализированных инструментов для оптимизации складских запасов, таких как аналитическая платформа Loginom актуален в следующих случаях:

- большой ассортимент (от 1000 позиций и более), частое обновление номенклатуры;
- сложный алгоритм планирования, учитывающий прогнозы спроса;
- большая трудоемкость – влияние множества факторов, необходимость обмена данными с различными системами, малое количество менеджеров по закупкам.

Важно отметить тот факт, что управление процессами лекарственного обеспечения основывается на сборе и анализе данных о товарообороте. Именно это позволяет оценить результаты текущей деятельности аптеки, запланировать стратегии её развития. Анализ и прогнозирование продаж имеет смысл рассматривать в виде полноценного анализа товарооборота организации.

Основная роль запасов в системе фармацевтического ритейла заключается в том, что они обеспечивают устойчивую работу данного сегмента.

Факторы, влияющие на процессы лекарственного обеспечения, при их классификации можно разделить на две группы – факторы внешней среды и факторы внутренней.

Факторы внешней среды включают:

- общее количество аптек в городе и конкретном районе;
- количество медицинских учреждений и врачей, которые выписывают рецепты на лекарства;
- количество жителей города и конкретного района;
- характеристики потенциальных покупателей и так далее.

Факторы внутренней среды включают:

- объем товаров;
- номенклатура аптечной организации;
- число работников первого стола;
- методика продаж, которые используют сотрудники аптеки;
- уровень цен;
- интенсивность и эластичность спроса и так далее.

Как правило, анализ структуры товарооборота состоит из нескольких основных этапов:

1. оценка динамики объема товарооборота;
2. анализ уровня выполнения поставленного плана;
3. изучение факторов, которые влияют на уровень выполнения плана и его динамику;
4. определение резервов для повышения объема и качества товарооборота.

Аудит товарных запасов, реализованный на платформе Loginom, дает возможность детально проанализировать все текущие складские остатки, выявить, какие ассортиментные группы нуждаются в оптимизации и какую выручку это принесет.

Для планирования запасов и формирования заказов с использованием аналитической платформы Loginom реализованы несколько прогностических моделей: модель скользящего среднего, модели линейной регрессии с разной глубиной погружения и прогноза.

Согласно архитектуре low-code аналитической платформы, нами был разработан визуальный инструмент – сценарий, представляющий последовательность действий, которые необходимо провести для формирования показателей

эффективности работы аптечной организации. Сценарий представлял собой комбинацию узлов обработки данных, настраиваемых для решения конкретной задачи. Первым элементом сценария стал узел импорта данных. Следующим элементом сценария стала трансформация даты транзакции из формата «ЧЧ.ММ.ГОД» в формат «День недели». Реализация данного элемента позволила перейти к группировке трансформированных данных при помощи компонента «Группировка». На заключительном этапе сгруппированные данные подвергались аналитической обработке. Для этой цели был использован компонент «Калькулятор», позволивший получить путем обработки трансформированных и сгруппированных данных искомые показатели.

Создание узла трансформации позволило также получить промежуточные результаты для последующего определения искомых динамических показателей фармацевтической деятельности.

Следующая группа промежуточных результатов, также полученная путем использования того же визуализатора «Куб», представляет собой динамику значений чеков и сумм транзакций в разрезе рабочих часов, что в дальнейшем позволяет углубленно охарактеризовать показатели фармацевтической деятельности.

Более того, применение визуализатора «Куб» на том же уровне узла «Дни недели» позволило получить первый динамический показатель фармацевтической деятельности «Средний чек» в разрезе дней недели, а также его среднеемесячное значение.

Результаты работы узла «Показатель – Средний чек по часам», представленные с помощью визуализатора «Куб», характеризуют величину транзакции по одному чеку (средний чек) в разрезе рабочих часов. Рассматривая полученные результаты, становится очевидным, что данный показатель является практически неизменным на протяжении всей недели и составляет не более двух товарных позиций, приходящихся на единицу продажи (чека).

Важно отметить, что указанные 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 деятельность 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.

Спроектированный таким образом сценарий имеет четкую, легко читаемую архитектуру и позволяет менеджменту аптечной организации, использующему систему, адаптировать, совершенствовать и эффективно решать различные бизнес-задачи.

Рассматривая результаты проведенного нами исследования, следует отметить, что полученные в ходе его результаты позволяют сделать вывод, что для выстраивания системы управления процессами лекарственного обеспечения может быть использована аналитическая платформа Logiplot, позволяющая реализовать необходимые алгоритмы обработки исходных данных. Помимо стандартных алгоритмов, специалист может использовать свои настройки для анализа данных.

Полученные в ходе проведенного исследования показатели позволили выявить особенности динамики недельной нагрузки на фармацевтическую деятельность, стабильность числа товарных позиций в одной покупке (чеке), а также особый характер динамики среднего чека в разрезе рабочих часов, что позволяет менеджменту оперативно реагировать на изменения процесса реализации аптечных товаров.

В результате проведенного исследования удалось доказать возможность применения отечественной аналитической платформы Logiplot для управления процессами лекарственного обеспечения. В частности, исключительно путем визуального моделирования без использования языков программирования, удалось разработать сценарий для определения показателей фармацевтической деятельности. Визуальное моделирование дает возможность фармацевтическим работникам решать профессиональные задачи без привлечения сторонних специалистов.

Важной особенностью разработанного сценария является возможность его практического применения вне зависимости от длительности анализируемого временного периода.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

УДК 661.11:504.06

### ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

Ячникова Е.А., студ. 3 курса

Руководитель: **Склярова Н.А.**, кандидат технических наук, доцент кафедры промышленной экологии  
(ORCID: 0000-0002-8545-8170)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

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

**E-mail:** ekaterina.yachnikova@spcpu.ru

Вопрос о повышении энергетической эффективности фармацевтических предприятий представляет собой важную тему в современной индустрии и поднимается не впервые [1]. Предприятия-производители лекарственных средств

считаются малоэнергоёмкими, однако с учётом интенсивного развития отрасли по всей стране потребление ими энергии значительно возрастает. Настоящая работа направлена на раскрытие различных подходов к улучшению энергоэффективности и снижению затрат в данной области производства. Полученные результаты могут быть полезны для достижения большей эффективности, экономичности и экологичности хозяйственной деятельности фармацевтических производств, которые, главным образом, представлены на предприятиях-производителях лекарственных средств.

**Ключевые слова:** *энергетическая эффективность, предприятия-производители лекарственных средств, наилучшие доступные технологии, фармацевтические производства.*

**Целью** настоящей работы является изучение средств улучшения энергетической эффективности фармацевтических производств. Основное внимание уделяется выявлению методов, которые могут способствовать оптимизации энергопотребления и сокращению затрат в указанной области.

Для достижения данной цели можно сформулировать следующие **задачи** исследования:

- изучить баланс энергоресурсов промышленных производств Российской Федерации;
- определить структуру энергопотребления фармацевтических производств;
- предложить меры, направленные на повышение энергетической эффективности фармацевтических производственных предприятий.

Увеличение энергоэффективности представляет собой одно из наиболее экономически эффективных средств улучшения работы промышленных предприятий. Это достигается за счет снижения операционных расходов, рационального использования всех источников энергии, а также изменения производственных показателей в экологической сфере. Деятельность в этом направлении способствует уменьшению энергозатрат и повышению экономической конкурентоспособности. Работа по увеличению энергоэффективности нацелена на поощрение более эффективного использования энергии на предприятиях и включает в себя широкий спектр подходов и мероприятий для достижения данной цели.

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 09.06.2020 №1523-р утверждена Энергетическая стратегия Российской Федерации на период до 2035 года. В числе приоритетов государственной энергетической политики Российской Федерации – движение в сторону экологичности и энергоэффективности оборудования, технологических процессов, управления, организация эффективной и соответствующей мировым стандартам технологической инфраструктуры в части, относящейся к электросетевому комплексу, максимальное использование преимуществ централизованных систем энергоснабжения [2].

Достижение энергоэффективности возможно, в том числе, за счет оптимизации энергетического менеджмента на всех промышленных предприятиях, а также применения наилучших доступных технологий в промышленном производстве, направленных на оптимальное сочетание энергетических, экологических и экономических показателей [3]. В текущий момент приказом ФАТРМ «Росстандарт» от 14 декабря 2023 г. №2706 утвержден, с 1 января 2024 г. введен в действие ИТС 48-2023 «Повышение энергетической эффективности».

Основная цель разработки ИТС 48-2023 состоит в формировании основы для распространения наилучших практик в области повышения энергетической эффективности в первую очередь на предприятиях, относящихся к объектам I категории в соответствии с критериями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации № 2398 от 31.12.2020 г. «Об утверждении критериев отнесения объектов, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду, к объектам I, II, III и IV категорий», а также на предприятиях различных отраслей экономики Российской Федерации [4, 5]. Согласно вышеуказанному постановлению, предприятия-производители фармацевтических субстанций можно относить к объектам II категории, из чего следует, что применение данных технологий фармацевтическими производствами так или иначе будет способствовать повышению их энергоэффективности.

По данным энергетических балансов Росстата 2021 года на категорию «Производство химических веществ и химических продуктов; производство лекарственных средств и материалов, применяемых в медицинских целях» пришлось низкое количество электроэнергии по сравнению с высокоэнергоёмкими отраслями, например, добычей полезных ископаемых. В то же время эти значения были близки к энергозатратам пищевой промышленности, сходной по технологическим процессам с фармацевтическими производствами, но относящейся к объектам I категории [5]. Однако количество потребленной теплоэнергии рассматриваемой категории оказалось самым высоким среди всех учтенных видов экономической деятельности, что делает ее сопоставимой с энергоёмкими предприятиями [6]. Это говорит нам о том, что предприятия-производители лекарственных средств, по-видимому, нельзя однозначно отнести к малоэнергоёмким производствам вопреки положениям, представленным в ИТС 48-2023.

В соответствии с методикой определения энергоёмкости при производстве продукции и оказании услуг [7] в технологических энергетических системах высокие энергозатраты производства, увеличивающие энергоёмкость продукции, возможны по следующим причинам:

- завышенная или заниженная нагрузка основного технологического оборудования;
- нарушение технологических регламентов производства;
- несоответствие климатических условий внутри производственных помещений установленным технологическим требованиям функционирования оборудования;
- несоблюдение обязательных требований к режимам работы систем электроснабжения;
- методические погрешности в расчетах энергобалансов [8];
- наличие ошибок в результатах оценки энергоёмкости продукции;
- неиспользованный потенциал вторичных энергоресурсов.

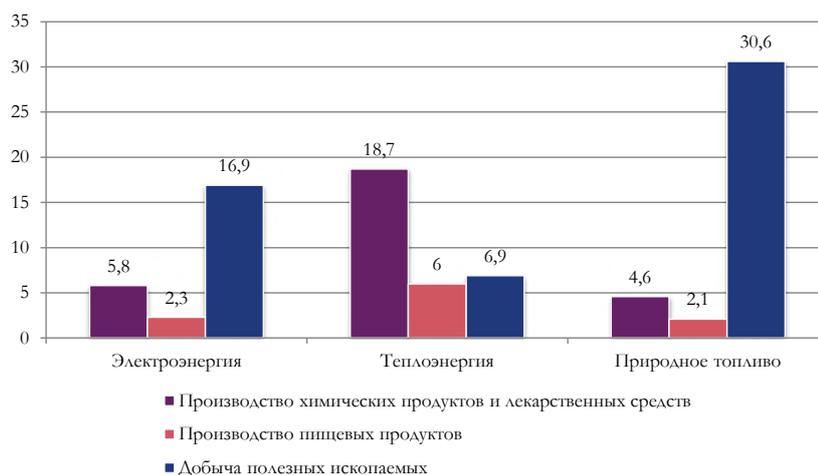


Рисунок 1. Фрагмент баланса энергоресурсов РФ за 2021 г. (миллионов тонн условного топлива)

Для повышения энергетической эффективности промышленного предприятия можно предложить реализацию следующего комплекса мероприятий:

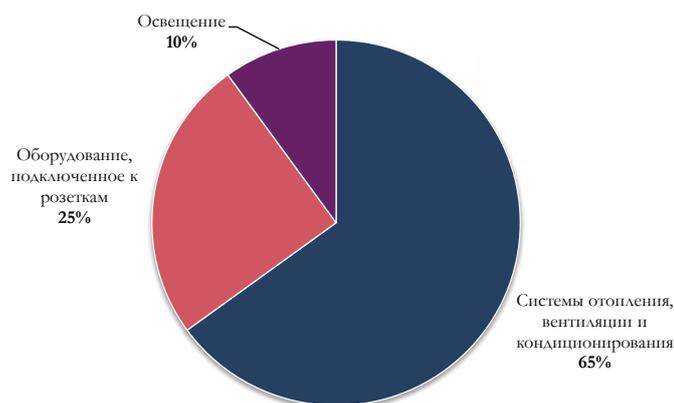
- энергетическое обследование (энергоаудит) предприятий, составление энергетических паспортов объекта;
- обязательные мероприятия по замене и установке приборов учета и внедрение централизованных автоматизированных систем учета энергоресурсов на энергоёмких объектах;
- внедрение энергосберегающих технологий, включающее установку энергосберегающего оборудования и проведение мероприятий по энергосбережению;
- организационное (или поведенческое) энергосбережение, предполагающее меры, направленные на повышение культуры энергосбережения сотрудников предприятия, а также организационные мероприятия по регулированию энергопотребления в течение суток.

Одним из результативных способов снижения энергозатрат является использование систем собственной генерации, которые также позволяют обеспечить непрерывность процессов производства, снижение доли брака и содержания вредных веществ в выхлопах, а также повысить надежность всего производства. Примером предприятия, реализующего собственную генерацию энергии, является научно-техническая фармацевтическая фирма «Полисан» (г. Санкт-Петербург) [9].

Как следует из отчетов об устойчивом развитии биотехнологической компании «BIOCAD», общий объем потребления энергии в 2022 году составил 279 756 ГДж, при этом было произведено 5 929 879 единиц упаковок продукции без учета вакцинных проектов, следовательно, на производство одной пачки лекарственных средств затрачивалось 0,05 ГДж [10]. В сравнении с показателями 2020-2021 годов наблюдается рост показателей в связи с запуском новой производственной площадки и необходимостью проведения тестовых технологических процессов [10, 11]. Несмотря на это благодаря применяемым мероприятиям по энергоэффективности к 2022 году удалось увеличить объемы потребления электроэнергии всего на 2 % относительно 2021 года [10].

Затраты энергии на производство лекарственных препаратов могут существенно различаться в зависимости от конкретных условий производства, типа лекарственных средств и используемых технологий. Например, если сопоставить энергозатраты на производство вакцины и твердой лекарственной формы, мы столкнемся с существенными отличиями. Изготовление вакцин предполагает использование живых организмов и холода для хранения и транспортировки, а также соблюдение строгих стандартов стерильности. Такие сложности, в свою очередь, могут привести к более высоким затратам энергии по сравнению с некоторыми видами таблеток, производство которых включает более простой химический синтез [12].

Каждое предприятие уникально, но распределение энергопотребления в фармацевтической промышленности обычно выглядит следующим образом: 65 % энергии используется системами отопления, вентиляции и кондиционирования (ОВиК), 25 % – оборудованием, подключенным к розеткам (таким как микроскопы, инкубаторы или стерилизаторы), а 10 % энергии расходуется на освещение помещений.



**Рисунок 2. Структура энергозатрат фармацевтических производств**

Исходя из приведенного соотношения, наиболее эффективными в сохранении энергии будут мероприятия, касающиеся систем ОВиК, а также систем освещения, несмотря на сравнительно небольшое потребление ими энергии. Вследствие этого, указанные системы заслуживают наибольшего внимания в целях их совершенствования. Ряд общих методов и способов повышения энергоэффективности фармацевтических предприятий приводится в зарубежных специализированных справочниках, применение которых совместно с программой ИСО 14001 показало значительные результаты по сохранению энергии и достижению экономической выгоды [13]. Примером таких методов могут послужить технологии энергорекуперации – системы рекуперации холода на холодильных установках и системы регенерации тепла, позволяющие увеличить коэффициент полезного действия снимаемой энергии и уменьшить потери энергоносителей. Также сюда можно отнести использование светодиодных ламп, которые позволяют экономить электроэнергию до 25 % по сравнению с люминесцентными. Вместе с тем, это снижает уровень загрязнения окружающей среды в процессе утилизации отходов (люминесцентные лампы – отходы I класса опасности, светодиодные – IV–V классы). Кроме того, установление датчиков движения в местах незначительного прохода персонала позволяет использовать освещение только при необходимости. На территории РФ в настоящее время применение подобных технологий не является широко распространенным, хотя с учетом сопоставимости энергозатрат фармацевтических производств и затрат энергоемких объектов в масштабах страны эксплуатация таких приёмов имеет большой потенциал в сокращении расходов энергии и воздействия на окружающую среду, а также в повышении потенциальной прибыли отдельных производств.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

44.01.00 Общие вопросы энергетики

44.09.03 Структура и распределение энергоресурсов

## ЛИТЕРАТУРА

1. Обеспечение энергетической эффективности на предприятиях фармацевтической промышленности в парадигме снижения техногенной нагрузки на окружающую среду / В. В. Перельгин, Н. А. Складорова, Ю. В. Мирошниченко [и др.] // *Формулы фармации*. 2020. Т. 2. N4. С. 104–117. DOI 10.17816/phf50668.
2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 09.06.2020 N1523-р (ред. от 28.02.2024) «Энергетическая стратегия Российской Федерации на период до 2035 года» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_354840/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354840/) (Дата обращения: 05.02.2024)
3. Федеральный закон от 23.11.2009 №261-ФЗ «Об энергосбережении и о повышении энергетической эффективности и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» (с изм. и доп. вступ. в силу с 13.06.2023) // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_93978/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_93978/) (Дата обращения: 07.02.2024)
4. Информационно-технические справочники «Повышение энергетической эффективности при осуществлении хозяйственной и (или) иной деятельности» // Бюро наилучших доступных технологий. URL: <https://burondt.ru/itc> (Дата обращения: 07.02.2024)
5. Постановление Правительства РФ от 31.12.2020 N 2398 (ред. от 07.10.2021) «Об утверждении критериев отнесения объектов, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду, к объектам I, II, III и IV категорий» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_373399/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373399/) (Дата обращения: 07.02.2024)
6. Промышленное производство. Баланс энергоресурсов Российской Федерации. 2021г. // Росстат. URL: [https://rosstat.gov.ru/enterprise\\_industrial](https://rosstat.gov.ru/enterprise_industrial) (Дата обращения: 07.02.2024)
7. ГОСТ Р 51750–2001 Энергосбережение. Методика определения энергоёмкости при производстве продукции и оказании услуг в технологических энергетических системах. Общие положения: дата введения 2002-01-01. Москва: Госстандарт России, 2004. 29 с.
8. ГОСТ 27322–87 Энергобаланс промышленного предприятия. Общие положения: дата введения 1987-01-07. Москва: Государственный комитет СССР по стандартам. 1987. 16 с.

9. Энергоцентр, научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», Санкт-Петербург // Электросистемы. URL: <https://www.electrosystems.ru/polisan.php> (дата обращения: 07.02.2024)
10. Отчет об устойчивом развитии BIOCAD 2022. // BIOCAD. URL: <https://biocad.ru/social> (Дата обращения: 07.02.2024)
11. Отчет об устойчивом развитии BIOCAD 2020–2021. // BIOCAD. URL: <https://biocad.ru/social> (Дата обращения: 07.02.2024)
12. Cold Chain Technology Brief: Vaccines // United Nations Environment Programme, & International Institute of Refrigeration. Available at: <https://wedocs.unep.org/20.500.11822/36732> (Accessed: 07.02.2024)
13. Energy Efficiency Improvement and Cost Saving Opportunities for the Pharmaceutical Industry // Energy Star. Available at: <https://www.energystar.gov/buildings/tools-and-resources/energy-efficiency-improvement-and-cost-saving-opportunities-pharmaceutical> (Accessed: 07/02/2024)

## SUMMARY

### APPROACHES TO IMPROVING THE ENERGY EFFICIENCY OF PHARMACEUTICAL PRODUCTION

Yachnikova E.A., 3<sup>th</sup> year student

Supervisor: **Sklyarova N.A.**, Ph.D. in Engineering Sciences, associate professor of the Department of Industrial Ecology (ORCID: 0000-0002-8545-8170)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14 Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

**E-mail:** [ekaterina.yachnikova@spcpu.ru](mailto:ekaterina.yachnikova@spcpu.ru)

The issue of increasing the energy efficiency of pharmaceutical enterprises is an important topic in the modern industry and has already been raised earlier [1]. Pharmaceutical manufacturing enterprises are considered low-energy intensive, however, given the intensive development of the industry throughout the country, their energy consumption is significantly increasing. This work is aimed at revealing various approaches to improving energy efficiency and reducing costs in this area of production. The results obtained can be useful for achieving greater efficiency, cost-effectiveness and environmental friendliness of the economic activities of pharmaceutical industries, which are mainly represented at pharmaceutical manufacturing enterprises.

**Key words:** *energy efficiency, pharmaceutical manufactures, best available technology, pharmaceutical production.*

## REFERENCES

1. Ensuring energy efficiency at pharmaceutical enterprises in the paradigm of reducing the technogenic load on the environment / V. V. Pereygin, N. A. Sklyarova, Yu. V. Miroshnichenko [et al.] // Pharmacy Formula. 2020. Vol. 2, N 4. P. 104-117. DOI 10.17816/phf50668.
2. Decree of the Government of the Russian Federation dated 09.06.2020 N1523-r (as amended on 28.02.2024) «Energy Strategy of the Russian Federation for the period up to 2035» // ConsultantPlus. Available at [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_354840/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354840/) (Accessed: 05.02.2024) (In Russ).
3. Federal Law dated 23.11.2009 N 261-FZ “On Energy Conservation and Energy Efficiency Improvement and on Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation” // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_93978/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_93978/) (Accessed: 07.02.2024) (In Russ)
4. Informacionno-texnicheskie spravochniki «Povy'shenie e`nergeticheskoy e`ffektivnosti pri osushhestvlenii xozyajstvennoj i (ili) inoj deyatel'nosti» // Byuro nailuchshix dostupny'x texnologij. Available at: <https://burondt.ru/itc> (Accessed: 07.02.2024) (In Russ)
5. Decree of the Government of the Russian Federation dated 31.12.2020 N 2398 (as amended on 10.07.2021) «On approval of criteria for classifying objects having a negative impact on the environment as objects of categories I, II, III and IV» // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_373399/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373399/) (Accessed: 07.02.2024) (In Russ)
6. Industrial production. The balance of energy resources of the Russian Federation. 2021 // Rosstat. Available at: [https://rosstat.gov.ru/enterprise\\_industrial](https://rosstat.gov.ru/enterprise_industrial) (Accessed: 07.02.2024) (In Russ)
7. GOST R 51750-2001 Energy conservation. Methods of determination of energy capacity on production of output and rendering of services in technological energy systems. General principles: date of entry 2002-01-01. Moscow: Gosstandart of Russia. 2004. 29 p. (In Russ)
8. GOST 27322-87 The energy balance of the enterprise. General concepts: date of entry 1987-01-07. Moscow: USSR National Committee on Standards. 1987. 16 p. (In Russ)
9. Energy Center, Polisan Scientific and technological pharmaceutical company, St. Petersburg // Electrosystems. Available at: <https://www.electrosystems.ru/polisan.php> (Accessed: 07.02.2024) (In Russ)
10. Sustainable Development Report BIOCAD 2022 // BIOCAD. Available at: <https://biocad.ru/social> (Accessed: 07.02.2024) (In Russ)
11. Sustainable Development Report BIOCAD 2020–2021. URL: <https://biocad.ru/social> (Accessed: 07.02.2024) (In Russ)
12. Cold Chain Technology Brief: Vaccines // United Nations Environment Programme, & International Institute of Refrigeration. Available at: <https://wedocs.unep.org/20.500.11822/36732> (Accessed: 07.02.2024)
13. Energy Efficiency Improvement and Cost Saving Opportunities for the Pharmaceutical Industry // Energy Star. Available at: <https://www.energystar.gov/buildings/tools-and-resources/energy-efficiency-improvement-and-cost-saving-opportunities-pharmaceutical> (Accessed: 07/02/2024)



**СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПРИРОДНЫХ  
И СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

## ИЗУЧЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ЧАБЕРА ГОРНОГО

Агаев М.М.<sup>1</sup>, маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0007-8026-2981),

Ермаченков Р.Э.<sup>1</sup>, асп. 1 года обучения (ORCID: 0009-0006-7785-7143)

Руководители: Тернинко И.И.<sup>1</sup>, докт. фарм. наук, доцент, начальник ИЛ (ЦККАС),  
профессор кафедры фармацевтической химии (ORCID: 0000-0002-2942-1015),

Бурцева Е.В.<sup>2</sup>, канд. фарм. наук, доцент кафедры медицинской и фармацевтической химии  
(ORCID: 0000-0002-5418-7849)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, литера А, Российская Федерация

<sup>2</sup>Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского  
295007, г. Симферополь, просп. Академика Вернадского, д.4, Российская Федерация

**E-mail:** musafir.agaev@spscru.ru

Изучен компонентный состав эфирного масла чабера горного (*Satureja montana* L.), полученного из урожая 2022 года, собранного в селе Крымская Роза. Установлены основные маркерные соединения для составления хроматографического профиля.

**Ключевые слова:** *Satureja montana* L., чабер горный, эфирные масла, хроматографическое профилирование, газовая хроматография.

Современный подход к идентификации эфирных масел основан на определении «маркерных соединений». Данный подход реализован в Китайской Фармакопее [1] и предполагает идентификацию на основании определения 1-2 маркерных соединений.

Более комплексный подход, принятый Европейской Фармакопеей и международной организацией по стандартизации (ISO) [2, 3], предполагает установление хроматографического профиля испытуемого эфирного масла – перечня его репрезентативных и характерных компонентов с указанием пределов их концентраций. Интерпретация полученного хроматографического профиля позволяет вместе с идентификацией испытуемого эфирного масла определить его подлинность.

На текущий момент в Европейской Фармакопее опубликовано 32 монографии, а ISO издано 96 стандартов, посвященных эфирным маслам. Следует отметить, что большинство из опубликованных стандартов качества относятся к наиболее коммерчески востребованным эфирным маслам. Отсутствие установленного хроматографического профиля и соответствующих разработанных стандартов качества для большого списка эфирных масел являются одними из главных ограничений применения метода хроматографического профилирования.

Эфирное масло чабера горного (*Satureja montana* L.) характеризуется большим содержанием соединений фенольного характера (карвакрол и тимол), составляющих основу его хроматографического профиля.

Высокое содержание карвакрола, обладающего выраженным антимикробным действием, согласуется с сообщениями о положительных результатах экспериментов по определению антимикробной активности эфирного масла чабера горного в отношении ряда микроорганизмов [4]. Тем не менее, для эфирного масла чабера горного отсутствует утвержденный в нормативной документации хроматографический профиль, что затрудняет дальнейшие его исследования и контроль качества.

Содержание карвакрола в составе эфирного масла чабера горного, выращенного в Никитском ботаническом саду на территории республики Крым, составляет от 52,1 % до 67,7 %, доля тимола в указанных образцах не превышает 0,32 % [5]. При этом отмечается характерная изменчивость состава эфирного масла в различных природно-климатических зонах. Эфирное масло, полученное из сырья центральной Италии, содержит 18,0 % карвакрола и 9,9 % тимола, эфирное масло, полученное из хорватского сырья, содержит 63,4 % карвакрола и 19,4 % тимола, а полученное из египетских растений эфирное масло содержит 79,8 % карвакрола и 2,26 % тимола [6]. Подобное различие в составах эфирных масел требует детального изучения и выделения хроматографических профилей эфирных масел, полученных из растений различных регионов произрастания.

**Целью** данной работы является исследование хроматографического профиля эфирного масла чабера горного (*Satureja montana* L.).

**Задачи:**

1. Провести газохроматографический анализ образцов эфирного масла чабера горного и идентифицировать его компонентный состав.
2. Провести первичную оценку состава испытуемого эфирного масла, определить первичные маркерные соединения для составления хроматографического профиля.

**Материалы и методы.**

В качестве объектов исследования выступили 4 образца эфирного масла чабера горного (*Satureja montana* L.), произведенные НИИСХ Крыма из сырья, собранного в 2022 году в селе Крымская Роза (294 м над уровнем моря).

*Анализ эфирных масел*

Работа проводилась на аппаратно-программном комплексе газового хроматографа «Кристалл 5000.2», снабженного пламенно-ионизационным детектором. Анализ и последующая идентификация проводились отдельно на двух хроматографических колонках с неподвижной фазой различной полярности: HP-5MS UI (Agilent, США), 30м×0,25мм

с толщиной неподвижной жидкой фазы ((5 %-фенил)-метилполисилоксан) 0,25 мкм и DB-WAX (Agilent, США) 30м×0,32мм с толщиной неподвижной жидкой фазы (полэтиленгликоль) 0,50 мкм. В качестве газа-носителя использовался гелий. Количественное определение исследуемых компонентов проводили по методу внутренней нормализации. Условия хроматографического разделения представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Условия хроматографического разделения

Параметр	Хроматографическая колонка	
	HP-5MS UI	DB-WAX
Температура испарителя	250 °С	
Деление потока	200	
Режим г-н	Постоянный поток	
Поток	1 мл/мин	
Детектор	Пламенно-ионизационный	
Температура детектора	300 °С	250 °С
Температурная программа термостата	75 °С (1 мин) => 4 °С/мин => 240 °С (20 мин)	75 °С (1 мин) => 4 °С/мин => 225 °С (35 мин)
Время анализа	62,3 мин	73,5 мин
Объем вводимой пробы	0,1 мкл	

*Проведение идентификации.*

Идентификация компонентов проводилась с использованием линейных индексов удерживания. Для их определения был использован раствор *n*-алканов состава C7-C22 (гептан-докозан) в концентрации 0,25 мкг/мл.

Использованные реактивы: *n*-алканы состава C7-C22 (гептан-докозан), СТХ, Эко-аналитик.

Приготовление раствора *n*-алканов: в мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мл *n*-гексана и около 25 мг каждого из испытуемых *n*-алканов. Содержимое колбы доводят до метки *n*-гексаном и перемешивают.

Анализ проводился в условиях, представленных в таблице 1.

Линейные индексы удерживания (*LRI*) для исследуемых компонентов рассчитывались по следующей формуле:

$$LRI = 100 \cdot \left[ \frac{t_{R(an)} - t_{R(z)}}{t_{R(z+1)} - t_{R(z)}} + z \right],$$

где  $t_{R(an)}$ ,  $t_{R(z)}$  и  $t_{R(z+1)}$  – времена удерживания исследуемого вещества и *n*-алканов с числом углеродных атомов *z* и (*z*+1) соответственно.

Рассчитанные индексы удерживания компонентов эфирных масел по результатам анализа на хроматографических колонках различной полярности сравнивались со справочными индексами.

**Результаты и обсуждение.** Перед проведением скринингового анализа эфирного масла был проведен анализ раствора *n*-алканов, хроматограмма раствора на различных хроматографических колонках в режиме наложения представлена на рисунке 1. Типовые хроматограммы исследуемых образцов эфирного масла чабера горного (*Satureja montana* L.), полученные в ходе экспериментов, представлены на рисунках 2-3.

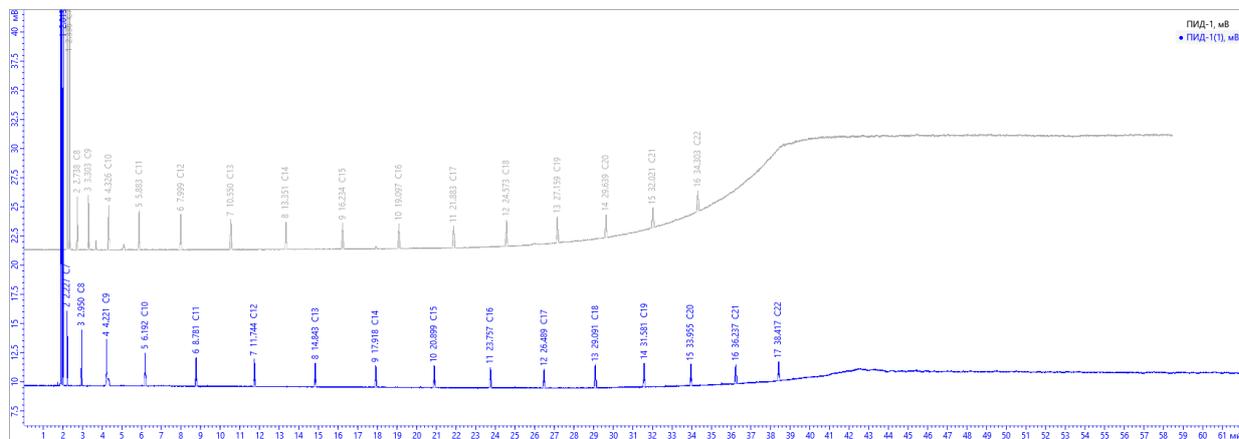


Рисунок 1. Хроматограмма раствора *n*-алканов в режиме наложения (HP-5MS – черный, DB-WAX – синий)

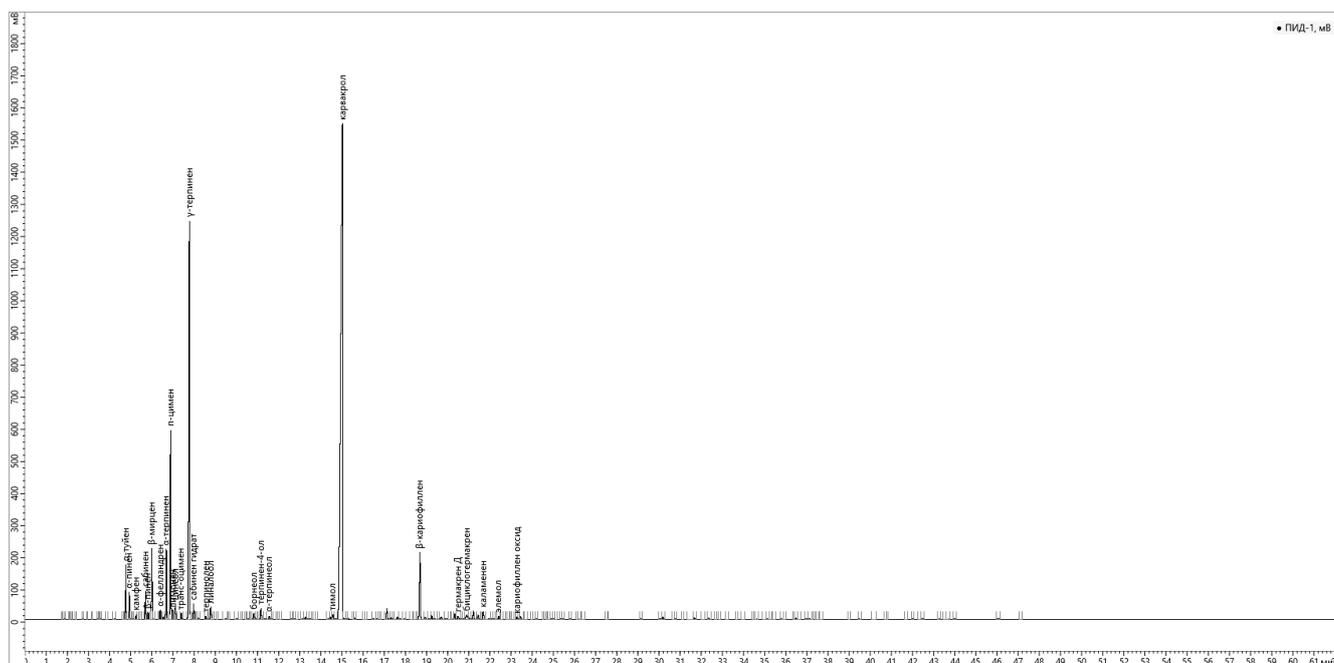


Рисунок 2. Типовая хроматограмма эфирного масла чабера горного (*Satureja montana* L.), полученная в ходе экспериментов (Хроматографическая колонка: HP-5MS UI)

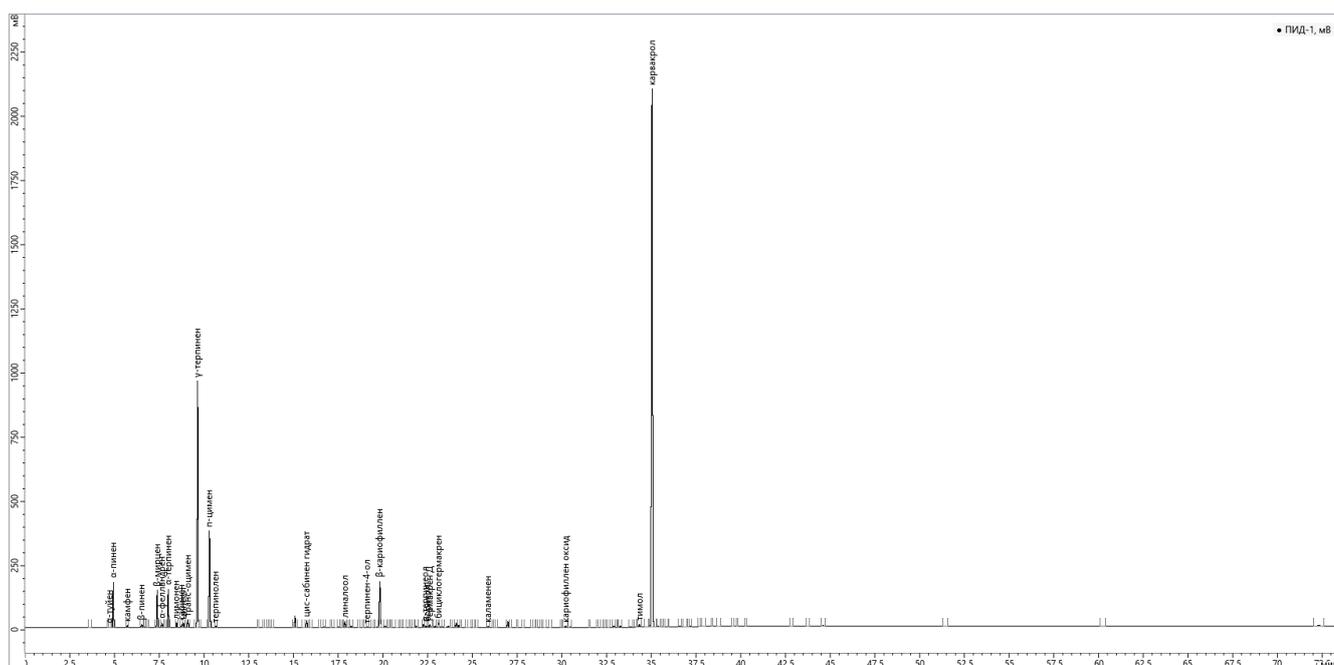


Рисунок 3. Типовая хроматограмма эфирного масла чабера горного (*Satureja montana* L.), полученная в ходе экспериментов (Хроматографическая колонка: DB-WAX)

При проведении идентификации компонентов эфирных масел с использованием индексов удерживания, согласно последним требованиям, расхождения между справочными и экспериментальными значениями не должны превышать 5 и 10 единиц для экспериментов, выполненных на хроматографической колонке с неполярной и полярной неподвижными фазами, соответственно [7].

Расчитанные индексы удерживания компонентов хроматографического профиля эфирного масла чабера горного представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты идентификации компонентов эфирного масла чабера горного

Компоненты	Линейные индексы удерживания (LRI)			
	LRI <sub>HP-5MS UI</sub>	LRI <sub>HP-5MS UI ref</sub>	LRI <sub>DB-WAX</sub>	LRI <sub>DB-WAX ref</sub>
α-туйен	928	930 [8]	1030	1035 [13]
α-пинен	936	939 [8]	1039	1029 [9]

Компоненты	Линейные индексы удерживания (LRI)			
	LRI <sub>HP-SMS UI</sub>	LRI <sub>HP-SMS UI.ref</sub>	LRI <sub>DB-WAX</sub>	LRI <sub>DB-WAX.ref</sub>
камфен	952	954 [8]	1090	1085 [11]
сабинен	975	975 [8]	1230	1231 [9]
$\beta$ -пинен	982	979 [8]	1130	1129 [9]
$\beta$ -мирцен	992	990 [8]	1171	1170 [11]
$\alpha$ -фелландрен	1007	1002 [8]	1184	1176 [12]
$\alpha$ -терпинен	1019	1017 [8]	1200	1196 [12]
<i>n</i> -цимен	1026	1024 [8]	1291	1288 [9]
лимонен	1032	1029 [8]	1219	1213 [9]
цинеол	1036	1031 [8]	1234	1231 [13]
<i>транс</i> -оцимен	1053	1050 [8]	1243	1243 [11]
$\gamma$ -терпинен	1062	1059 [8]	1265	1262 [9]
<i>цис</i> -сабинен гидрат	1069	1070 [8]	1483	1489 [9]
терпинолен	1091	1088 [8]	1304	1301 [9]
линалоол	1100	1096 [8]	1557	1562 [9]
борнеол	1169	1169 [8]	1723	1728 [9]
терпинен-4-ол	1180	1177 [8]	1603	1613 [11]
$\alpha$ -терпинеол	1193	1188 [8]	1719	1721 [9]
тимол	1290	1290 [8]	2202	2205 [10]
карвакрол	1304	1299 [8]	2249	2240 [10]
$\beta$ -кариофиллен	1422	1419 [8]	1626	1618 [9]
гермакрен Д	1485	1481 [8]	1728	1726 [10]
бициклогермакрен	1500	1500 [8]	1745	1750 [15]
<i>цис</i> -каламенен	1527	1529 [8]	1851	1851 [13]
кариофиллен оксид	1583	1583 [8]	2024	2023 [14]

Отличие расчетных линейных индексов удерживания для колонки с неполярной и полярной неподвижной фазой не превышают 5 и 10 единиц, соответственно, что свидетельствует о правильности проведенной идентификации компонентов хроматографического профиля.

Результаты определения содержания идентифицированных компонентов в четырех образцах эфирного масла чабера горного представлены в таблице 3.

**Таблица 3 – Результаты определения содержания идентифицированных компонентов эфирного масла чабера горного**

Компоненты	Содержание, %			
	Образец I	Образец II	Образец III	Образец IV
$\alpha$ -гуйен	1,68	1,50	1,69	1,45
$\alpha$ -пинен	0,86	0,77	0,86	0,79
камфен	0,16	0,14	0,16	0,15
сабинен	0,95	0,96	0,94	0,97
$\beta$ -пинен	0,23	0,22	0,23	0,21
$\beta$ -мирцен	2,37	2,25	2,38	2,09
$\alpha$ -фелландрен	0,34	0,31	0,33	0,29
$\alpha$ -терпинен	2,58	2,47	2,60	2,29
<i>n</i> -цимен	7,08	6,91	6,97	6,78
лимонен	0,24	0,33	0,23	0,22
цинеол	0,59	0,60	0,62	0,53
<i>транс</i> -оцимен	0,23	0,22	0,24	0,20
$\gamma$ -терпинен	18,18	17,79	18,49	16,20
<i>цис</i> -сабинен гидрат	0,62	0,640	0,63	0,67
терпинолен	0,13	0,13	0,13	0,13

Компоненты	Содержание, %			
	Образец I	Образец II	Образец III	Образец IV
линалилол	0,65	0,65	0,65	0,69
борнеол	0,30	0,30	0,29	0,32
терпинен-4-ол	0,54	0,54	0,53	0,55
$\alpha$ -терпинеол	0,16	0,17	0,17	0,18
тимол	0,26	0,24	0,25	0,25
карвакрол	51,08	52,15	51,03	53,66
$\beta$ -кариофиллен	3,68	3,74	3,70	3,74
гермакрен Д	0,21	0,20	0,23	0,12
бициклогермакрен	0,43	0,43	0,44	0,40
<i>цис</i> -каламенен	0,43	0,44	0,42	0,47
кариофиллен оксид	0,12	0,13	0,11	0,14

В ходе эксперимента удалось идентифицировать 26 соединений, составляющих 94 % от общего хроматографического профиля эфирного масла. Основная доля в хроматографическом профиле приходится на карвакрол (51,03...53,66) %,  $\gamma$ -терпинен (16,20...18,49) %, *n*-цимен (6,78...7,08) % и  $\beta$ -кариофиллен (3,68...3,74) %, что соотносится с результатами, полученными из чабера, выращенного в Никитском ботаническом саду [5]. Содержание тимола во всех четырех образцах не превышает 0,26 %.

**Заключение.** В ходе проведенных исследований был изучен компонентный состав эфирного масла чабера горного (*Satureja montana* L.), произведенного НИИСХ Крыма из сырья урожая 2022 года, собранного в селе Крымская Роза (294 м над уровнем моря). Идентификация компонентов хроматографического профиля была проведена с использованием линейных индексов удерживания. Идентифицировано 26 соединений, составляющих 94 % от общего хроматографического профиля эфирного масла. Основная доля в хроматографическом профиле приходится на карвакрол,  $\gamma$ -терпинен, *n*-цимен и  $\beta$ -кариофиллен. Содержание тимола в образцах не превышает 0,26 %. Определенные компоненты и их диапазоны концентраций являются маркерными и могут быть использованы для определения специфического хроматографического профиля эфирного масла чабера горного.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 31.19.29 Анализ органических веществ
- 31.23.17 Терпены и родственные соединения
- 61.47.31 Эфирные масла

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Chinese Pharmacopoeia, 11th edition. Chinese Pharmacopoeia Commission. Beijing, China, 2020.
2. Essential Oils Market Size By Product, Application & Forecast 2023-2032 // Global Market Insights. Available at: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/essential-oil-market> (Accessed: 10.09.2023).
3. ISO 11024-2:1998 – Essential oils. General guidance on chromatographic profiles. Part 2: Utilization of chromatographic profiles of samples of essential oils // International Organization for Standardisation. Available at: <https://www.iso.org/standard/19009.html> (Accessed: 10.09.2023).
4. *Satureja montana* L. Essential Oils: Chemical Profiles/Phytochemical Screening, Antimicrobial Activity and O/W NanoEmulsion Formulations / A. Maccelli [et al.] // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12(1). P. 7. doi: 10.3390/pharmaceutics12010007
5. Свиденко А. В., Работягов В. Д., Хлыпенко А. А. Внутривидовая изменчивость состава эфирных масел *Ocimum basilicum* L. и *Satureja montana* L. // Бюллетень Государственного Никитского ботанического сада. 2006. N 93. P. 50-52.
6. Хлебникова Д. А. Вариабельность состава эфирного масла *Satureja montana* L. в различных природно-климатических зонах // Международная научная конференция молодых учёных и специалистов «Наука молодых-агропромышленному комплексу», Москва, 1-3 июня 2016 г. Москва: Издательство РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева, 2016. С. 54-56.
7. Bicchì C., Chaintreau A., Daniel J. Identification of flavour and fragrance constituents // *Flavour and Fragrance Journal*. 2018. Vol. 33(3). P. 201-202. DOI:10.1002/ffj.3445
8. Adams R. P. Identification of essential oil components by gas chromatography/quadrupole mass spectroscopy // *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*. Vol. 16(11). P. 1902-1903.
9. Qian M. C., Wang Y. Seasonal variation of volatile composition and odor activity value of 'Marion'(Rubus spp. hybrid) and 'Thornless Evergreen'(R. laciniatus L.) blackberries // *Journal of Food Science*. 2005. Vol. 70(1). P. C13-C20. DOI:10.1111/j.1365-2621.2005.tb09013.x
10. Başer K. H. C. [et al.] Composition of the essential oils of *Zosima absinthifolia* (Vent.) Link and *Ferula elaeochytris* Korovin from Turkey // *Flavour and Fragrance Journal*. 2000. Vol. 15(6). P. 371-372.
11. Choi H. S., Sawamura M. Composition of the Essential Oil of *Citrus t amurana* Hort. ex Tanaka (Hyuganatsu) // *Journal of agricultural and food chemistry*. 2000. Vol. 48(10). P. 4868-4873.

12. Gauvin A., Lecomte H., Smadja, J. Comparative investigations of the essential oils of two scented geranium (*Pelargonium* spp.) cultivars grown on Reunion Island // *Flavour and fragrance journal*. 2004. Vol. 19(5). P. 455-460. <https://doi.org/10.1002/ffj.1354>
13. Sagrero N. L., Bartley J. P., Espinosa G. B., Dominguez X. A., Verde J. S. Essential oil composition of *Aristolochia brevipes* Benth // *Flavour and fragrance journal*. 1998. Vol. 12(6). P. 401-403.
14. Chisholm M. G., Wilson M. A., Gaskey G. M. Characterization of aroma volatiles in key lime essential oils (*Citrus aurantifolia* Swingle) // *Flavour and Fragrance Journal*. 2003. Vol. 18(2). 106-115. <https://doi.org/10.1002/ffj.1172>
15. Carrer R. P., Vanderlinde R., Dutra S., Marcon A., Echeverrigaray S. Essential oil variation among Brazilian accessions of *Salvia guaranitica* L. *Flavour and fragrance journal*. 2007. Vol. 22(5). P. 430-434. <https://doi.org/10.1002/ffj.1817>

## SUMMARY

### STUDY OF THE COMPONENT COMPOSITION OF THE ESSENTIAL OIL OF WINTER SAVORY

**Agayev M.M.**<sup>1</sup>, 1<sup>st</sup> year master's student (ORCID: 0009-0007-8026-2981),

**Ermachenkov R.E.**<sup>1</sup>, 1<sup>st</sup> year postgraduate student (ORCID: 0009-0006-7785-7143)

Supervisors: **Terninko I.I.**<sup>1</sup>, Doctor of Pharmacy, Associate Professor, Head of TL (CQCM),

Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0002-2942-1015),

**Burtseva E.V.**<sup>2</sup>, PhD of Pharmacy, Associate Professor, Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0002-5418-7849)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>V.I. Vernadsky Crimean Federal University

4, Academician Vernadsky avenue, Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russian Federation

**E-mail:** musafir.agayev@spcpu.ru

The component composition of the essential oil of winter savory (*Satureja montana* L.) obtained from the 2022 crop collected in the village of Crimean Rose was studied. The main marker compounds for the chromatographic profile were determined.

**Key words:** *Satureja montana* L., winter savory, essential oils, chromatographic profiling, gas chromatography.

## REFERENCES

1. Chinese Pharmacopoeia, 11th edition. Chinese Pharmacopoeia Commission. Beijing, China, 2020.
2. Essential Oils Market Size By Product, Application & Forecast 2023-2032 // Global Market Insights. Available at: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/essential-oil-market> (Accessed: 10.09.2023).
3. ISO 11024-2:1998 – Essential oils. General guidance on chromatographic profiles. Part 2: Utilization of chromatographic profiles of samples of essential oils // International Organization for Standardisation. Available at: <https://www.iso.org/standard/19009.html> (Accessed: 10.09.2023).
4. *Satureja montana* L. Essential Oils: Chemical Profiles/Phytochemical Screening, Antimicrobial Activity and O/W NanoEmulsion Formulations / A. Maccelli [et al.] // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12(1). P. 7. doi: 10.3390/pharmaceutics12010007
5. Svidenko L. V., Rabotyagov V. D., Hlypenko L. A. Vnutrividovaya izmenchivost' sostava efirnyh masel *Ocimum basilicum* L. i *Satureja montana* L. // *Byulleten' Gosudarstvennogo Nikitskogo botanicheskogo sada*. 2006. N 93. P. 50-52. (In Russ)
6. Hlebnikova D. A. Variabel'nost' sostava efirnogo masla *Satureja montana* L. v razlichnyh prirodno-klimaticheskikh zonah // *Mezhdunarodnaya nauchnaya konferenciya molodyh uchyonyh i specialistov «Nauka molodyh-agropromyshlennomu kompleksu»*, Moskva, 1-3 iyunya 2016 g. Moskva : Izdatel'stvo RGAU-MSKHA imeni K.A. Timiryazeva, 2016. P. 54-56. (In Russ)
7. Bicchì C., Chaintreau A., Daniel J. Identification of flavour and fragrance constituents // *Flavour and Fragrance Journal*. 2018. Vol. 33(3). P. 201-202. DOI:10.1002/ffj.3445
8. Adams R. P. Identification of essential oil components by gas chromatography/quadrupole mass spectroscopy // *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*. Vol. 16(11). P. 1902-1903.
9. Qian M. C., Wang Y. P. Seasonal variation of volatile composition and odor activity value of 'Marion'(Rubus spp. hybrid) and 'Thornless Evergreen'(R. laciniatus L.) blackberries // *Journal of Food Science*. 2005. Vol. 70(1). P. C13-C20. DOI:10.1111/j.1365-2621.2005.tb09013.x
10. Başer K. H. C. [et al.]. Composition of the essential oils of *Zosima absinthifolia* (Vent.) Link and *Ferula elaeochytris* Korovin from Turkey // *Flavour and Fragrance Journal*. 2000. Vol. 15(6). P. 371-372.
11. Choi H. S., Sawamura M. Composition of the Essential Oil of *Citrus t amurana* Hort. ex Tanaka (Hyuganatsu) // *Journal of agricultural and food chemistry*. 2000. Vol. 48(10). P. 4868-4873.
12. Gauvin A., Lecomte H., Smadja, J. Comparative investigations of the essential oils of two scented geranium (*Pelargonium* spp.) cultivars grown on Reunion Island // *Flavour and fragrance journal*. 2004. Vol. 19(5). P. 455-460. <https://doi.org/10.1002/ffj.1354>
13. Sagrero N. L., Bartley J. P., Espinosa G. B., Dominguez X. A., Verde J. S. Essential oil composition of *Aristolochia brevipes* Benth // *Flavour and fragrance journal*. 1998. Vol. 12(6). P. 401-403.
14. Chisholm M. G., Wilson M. A., Gaskey G. M. Characterization of aroma volatiles in key lime essential oils (*Citrus aurantifolia* Swingle) // *Flavour and Fragrance Journal*. 2003. Vol. 18(2). 106-115. <https://doi.org/10.1002/ffj.1172>
15. Carrer R. P., Vanderlinde R., Dutra S., Marcon A., Echeverrigaray S. Essential oil variation among Brazilian accessions of *Salvia guaranitica* L. *Flavour and fragrance journal*. 2007. Vol. 22(5). P. 430-434. <https://doi.org/10.1002/ffj.1817>

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГЕРБИЦИДА ДИКАМБА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В ЛРС ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ**

Александров М.А., студ. 4 курса

Руководители: Пармонов С.Г., канд. биол. наук, доцент,

Венгерович Н.Г., доктор мед. наук, профессор кафедры промышленной экологии, заместитель начальника научно-исследовательского отдела

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: mark.alexandrov@spcru.ru

Приведены результаты эксперимента выращивания эхинацей пурпурной с применением гербицидной смеси с содержанием дикамбы и на расположенном рядом участке с отсутствием гербицида. Выявлено содержание дикамбы и её производных в лекарственном растительном сырье, собранном и с обработанной гербицидом площади, и с необработанного контроля. В образце, полученном с участка, обрабатываемого гербицидом, составляет 472,5 мг/кг, а её производной – деметилдикамбы – 209,9 мг/кг. На участке где гербицид не применялся, ЛРС также содержит концентрацию 3,8 мг/кг и 8,1 мг/кг соответственно. В то время как расчетный в соответствии с ОФС 1.5.3.0011 нормируемый предел допустимого содержания от 0 до 0,22 мг/кг.

**Ключевые слова:** гербициды, дикамба, метилдикамба, лекарственное растительное сырьё, биологически активные добавки, степень опасности, пределы допустимого содержания.

Современное сельское хозяйство, в том числе касающееся выращивания лекарственного растительного сырья, не обходится без применения пестицидов. Загрязнение лекарственных растений гербицидами, применяемыми в процессе выращивания ЛРС, из-за недостатков регулирования обращения с ними является актуальной проблемой современности [1].

На данный момент основной объем ЛРС и сырья для производства БАД выращивается на сельскохозяйственных землях, и только небольшое количество собирается в диком состоянии. В процессе культивирования ЛРС, при подготовке участков для его выращивания, в процессе севооборота 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, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) [3]. Содержание пестицидов в ЛРС регулируется в ОФС 1.5.3.0011 «Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» от 20 июля 2023 года [4].

ОФС 1.5.3.0011 нормирует ограниченный перечень гербицидов. Пределы допустимого содержания дикамбы в новой статье не указаны, приводится только методика их определения в достаточно широких рамках. Стоит обратить внимание, что для сельскохозяйственной продукции согласно СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» для дикамбы прописан максимальный допустимый уровень (МДУ) в сельскохозяйственной продукции, который составляет 0,05-10 мг/кг [5].

Дикамба на данный момент входит в перечень гербицидов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации при выращивании зерновых, кукурузы, злаковых газонных трав [2]. Данные растения рекомендуются как предшественники в севообороте при выращивании эхинацей, а также могут выращиваться на соседних участках. Рынок данного соединения стремительно расширяется в силу её низкой стоимости, удобного применения, относительной безопасности в сравнении с глифосатом, в котором Международное агентство по изучению рака обнаружило канцерогенные свойства [6]. С другой стороны, имеются сообщения о способности дикамбы мигрировать на соседние, не обработанные гербицидом поля, воздушным путем и с током подземных вод [7], что создаёт риск загрязнения при выращивании двух соседствующих культур.

**Цель работы** – оценка возможности перехода гербицида дикамба и сопутствующих ему веществ в ЛРС. Задачи исследования – выявление содержания дикамбы и её производных в готовом для производства биологически активных добавок лекарственном растительном сырье, проведение сравнения пределов допустимого содержания с реальными результатами.

Дикамба 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 250 мг/мл, 500 мг/мл в этаноле. Вещество характеризуется подвижностью в растениях. При обработке корней не накапливается в них, а перемещается в верхние части растения [8]. 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. Кроме того, в растениях дикамба способна переходить в деметилированную форму – деметилдикамбу (2-гидрокси-3,6-дихлорбензойную кислоту).

Установлена связь между попаданием в организм дикамбы и выявлением случаев рака толстой кишки и лёгких [9]. Данный гербицид может применяться в течение всего периода роста культурного растения, а в почве его разложение длится от 2-х до 8 месяцев.

Для исследования была выбрана одна из лидирующих по продажам в Российской Федерации смесь «Линтур», содержащая 2 гербицида: дикамба и триасульфурон. В качестве растения, для которого применялся данный гербицид, выбрана эхинацея пурпурная, которая используется в качестве сырья для производства биогенных стимуляторов, активирующих клеточный иммунитет, стимулирующих костно-мозговое кроветворение [10]. Для проведения исследования использовались два участка в Выборгском районе Ленинградской области площадью по 10 м<sup>2</sup> каждый со слабощелочными почвами и достаточным освещением. На участке №1 выращивание проводилось с применением гербицида, на участке №2, расположенном от первого на расстоянии 5 м, без его применения. Для борьбы с сорняками на участке № 2 применялась регулярная ручная прополка.

Посев семян производился в предварительно взрыхлённую, увлажнённую почву в конце апреля 2023 года. В мае при появлении ростков эхинацеи на участке №1 проведена первая обработка рабочей смесью «Линтур». Приготовлена она по инструкции производителя: на 10 м<sup>2</sup> взято 0,18 г гербицида, растворено в 5 л воды. Смесью равномерно распределена по всей площади участка с помощью пульверизатора. В конце июня была проведена повторная обработка, при которой растения эхинацеи были заслонены экранами для исключения попадания гербицида на надземную часть растения. Участок №2 пропалывался 7 раз до сбора лекарственного растительного сырья. Заготовка растения была произведена в августе путём срезания цветущих побегов длиной 25-35 см, их очистки от посторонних примесей, отделения загрязнённых частей растения и высушивания в сушилке при 30 °С [10]. Для последующего количественного определения гербицидов трава была измельчена с помощью ножниц.

Анализ образцов производился через 181 день после сбора и 232 дня после последней обработки гербицидом.

Качественный и количественный анализ образцов на наличие соединений, входящих в состав гербицида «Линтур» проводился методом ВЭЖХ-МС/МС. Был использован жидкостной хроматограф «Dionex Ultimate 3000», оснащенный градиентным насосом «Ultimate 3000 Ритри, автосамплером «Ultimate 3000 Autosampler, термостатом «Ultimate 3000 Column compartment» и масс-спектрометрическим детектором с орбитальной ионной ловушкой «Q Exactive Focus» с источником ионизации H-ESI-II. Условия хроматографического анализа: колонка: Thermo Hypersil BDS C18 150 x 4,6 мм. размер сорбента 3 мкм; подвижная фаза: А: 0,1 % муравьиной кислоты в денонизированной воде, В: ацетонитрил; скорость потока: 0,6 мл/мин; температура термостата: 35 °С; объем ввода: 15 мкл.

Для подготовки образца к навеске ЛРС, массой 500 мг добавили 5 мл денонизированной воды. Полученную смесь перемешивали на ротатор-миксере в течение 20 мин, затем центрифугировали при 5000 об./мин в течение 10 мин. Верхний надосадочный слой отбирали в вialу для анализа.

Идентификацию обнаруженных соединений проводили методом ВЭЖХ-МС/МС, путем разбиения родительского иона на осколочные ионы и сопоставления тандемных масс-спектров по базам данных Wiley Registry 11th Edition/NIST 2017. По результатам анализа были обнаружены 3,6-дихлор-2-метоксибензойная кислота (дикамба), 2-гидрокси-3,6-дихлорбензойная кислота (деметилдикамба). На рисунке представлены тандемные масс-спектры обнаруженных соединений. В таблице приведены результаты количественного анализа исследуемых образцов.

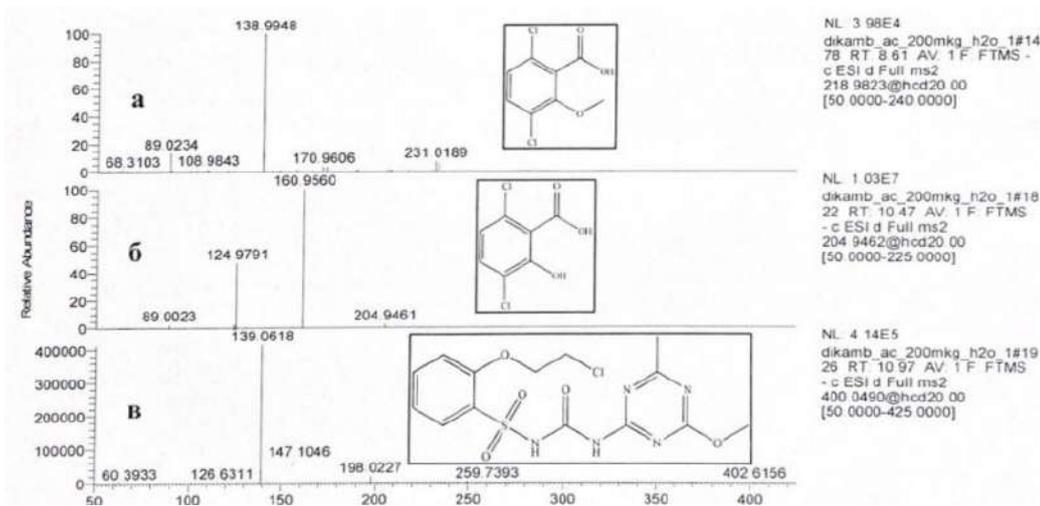


Рисунок 1. Тандемные масс-спектры обнаруженных соединений: а-дикамба, б-деметилдикамба

Таблица – Количественное содержание веществ в исследуемых образцах

Соединение	Содержание, мкг/г	
	«С гербицидом»	«Без гербицида»
Дикамба	472,5	3,8
Деметилдикамба	209,9	8,1

Для расчета предельно допустимого содержания остаточных пестицидов использовалась методика ОФС 1.5.3.0011 [12]:

$$\text{ПДСОП}_{\text{ЛРС}} = \frac{\text{ДСП} \cdot \text{М}}{\text{МСД} \cdot 100}$$

**Рисунок 2. Формула для расчёта предельно допустимого содержания остаточных пестицидов в ЛРС**

Допустимое суточное потребление (ДСП) дикамбы и деметилдикамбы 0–0,3 мг/кг в соответствии с данными ВОЗ, максимальная суточная доза лекарственного растительного сырья – не более 800 мг. Таким образом предел допустимого содержания дикамбы от 0 до 0,22 мг/кг.

По результатам исследования содержание дикамбы в образце, полученном с участка, обрабатываемого гербицидом, составляет 472,5 мг/кг, а её производной – деметилдикамбы – 209,9 мг/кг. На соседнем участке №2, на котором гербицида не применялся, ЛРС также содержит превышающую предел допустимого содержания концентрацию 3,8 мг/кг и 8,1 мг/кг указанных соединений.

В данном исследовании было показано, что дикамба и сопутствующие соединения, применяемые при выращивании в соответствии с инструкцией к смеси «Линтур», переходят в вегетативные части растений, мигрируя из почвы, в количестве, многократно превышающем предел допустимого содержания а также МДУ для сельскохозяйственной продукции. Установлено, что исследуемые гербициды сохраняются в ЛРС в течении 232 дней после обработки и 181 дня после сбора. Кроме того, наблюдается миграция гербицида на соседние участки и его сохранение в надземных частях растения в количествах, многократно превышающих предел допустимого содержания. Таким образом, при выращивании ЛРС следует усилить контроль за применением указанного вида гербицида не только непосредственно на участке культивирования, но и на прилегающих участках, газонах и т.д.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 87.26.27 Загрязняющие вещества в организмах растений и животных
- 61.49.37 Гербициды, дефолианты, регуляторы роста растений
- 61.49.25 Экологические вопросы производства и применения химических средств защиты растений

### ЛИТЕРАТУРА

1. Парамонов С. Г. Аспекты загрязнения лекарственных растений пестицидами // *Формулы фармации*. 2021. Т. 3. № 2. С. 78-81. DOI: 10.17816/phf71365/2713-153X-2021-2-3-78-81
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/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_15221/) (Дата обращения: 04.02.2024)
3. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащих санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю): Глава II. Раздел 1. Требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов // Россельхознадзор: федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору. URL: [https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/laws/tsouz/t\\_souz\\_food.pdf](https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/laws/tsouz/t_souz_food.pdf) (Дата обращения: 04.02.2024).
4. ОФС.1.5.3.0011.15 Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах // Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. 2018. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia-projects/izdanie-14/1/1-5/1-5-3/?vers=2282> (Дата обращения: 04.02.2024).
5. Постановление от 28 января 2021 г. № 2 «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» // Россельхознадзор : федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору. URL: <https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/npa-files/2021/01/28/sanpin1.2.3685-21.pdf> (Дата обращения: 04.02.2024).
6. Dicamba Herbicide Market Size & Share Analysis – Growth Trends & Forecasts (2024 – 2029) // Mordorintelligence. Available at: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/dicamba-herbicide-market> (Accessed: 04.02.2024).
7. Riter S. L., Sall E. D., Pai N., Beachum C. E., Orr T. B. Quantifying dicamba volatility under field conditions: Part I // *Methodology journal of agricultural and food chemistry*. 2020. Vol. 68(8). P. 2277-2285. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b06451
8. Chang F., Vanden Born W. H. Dicamba Uptake, translocation, metabolism, and selectivity // *Weed Science*. 1971. Vol. 19(1). P. 113-117.
9. Справочник по защите растений // Агролнга России. URL: [https://www.agroxxi.ru/goshandbook/wiki/active\\_substance/dicamba.html](https://www.agroxxi.ru/goshandbook/wiki/active_substance/dicamba.html) (Дата обращения: 04.02.2024).
10. Dicamba use and cancer incidence in the agricultural health study: an updated analysis / C. C. Lerro [et al.] // *National Library of Medicine*. Vol. 49(4). P. 1326–1337.
11. Мингалев С.К., Брусницына О.В. МОРФО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИХ РАСТЕНИЙ // *Аграрное образование и наука*. – 2019. – №3. – С. 52-53.
12. Александров М. А. Определение подходов к контролю содержания гербицидов дикамба, метрибузина и имазапипра в ЛРС и сырье для производства БАД // *Молодая фармация – потенциал будущего: Итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием. Сборник материалов конференции, Санкт-Петербург, 01 марта – 11 2023 года.* – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2023. С. 166-171.

## SUMMARY

### DETERMINATION OF THE CONTENT OF DICAMBA HERBICIDE AND ITS DERIVATIVES IN ECHINACEA PURPUREA USED FOR THE PRODUCTION OF DIETARY SUPPLEMENTS

Alexandrov M.A., 4<sup>th</sup> year student

Scientific adviser: Paramonov S.G., PhD. biol. sciences, Associate Professor,

Vengerovich N.G., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Industrial Ecology,

Deputy Head of the Research Department

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

E-mail: mark.aleksandrov@spcpu.ru

The results of an experiment of growing *Echinacea purpurea* using a herbicide mixture containing dicamba and on a nearby site with no herbicide are presented. The content of dicamba and its derivatives in medicinal plant raw materials collected from both the herbicide-treated area and the untreated control was revealed. In the sample obtained from the site treated with the herbicide, it is 472.5 mg/kg, and its derivative is demethyldicamba 209.9 mg/kg. In the area where the herbicide was not used, LRS also contains concentrations of 3.8 mg/kg and 8.1 mg/kg, respectively. While the calculated limit of permissible content in accordance with OFS 1.5.3.0011 is from 0 to 0.22 mg/kg.

**Key words:** *herbicides, dicamba, methyldicamba, 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 // *Formulas of pharmacy*. 2021. Vol. 3(2). P. 78-81. (In Russ).
2. Federal'nyj zakon ot 19.07.1997 g. No 109-FZ «O bezopasnom obrashchenii s pesticidami i agrohimiKatami» // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_15221/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_15221/) (Accessed: 02.14.2024)
3. Edinye sanitarno-epidemiologicheskie i gigienicheskie trebovaniya k tovaram, podlezhashchih sanitarno-epidemiologicheskomu nadzoru (kontrolyu) : Glava II. Razdel 1. Trebovaniya bezopasnosti i pishchevoj cennosti pishchevyh produktov // *Rossl'hoznadzor : federal'naya sluzhba po veterenarnomu i fitosanitarnomu nadzoru*. Available at: [https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/laws/tsouz/t\\_souz\\_food.pdf](https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/laws/tsouz/t_souz_food.pdf) (Accessed: 04.02.2024).
4. OFS.1.5.3.0011.15 Opredelenie sodержaniya ostatochnyh pesticidov v lekarstvennom rastitel'nom syr'e i lekarstvennyh rastitel'nyh preparatah // *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii XIV izdaniya*. 2018. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia-projects/izdanie-14/1/1-5/1-5-3/?vers=2282> (Accessed: 04.02.2024).
5. Postanovlenie ot 28 yanvarya 2021 g. N 2 «Ob utverzhdenii sanitarnyh pravil i norm SanPiN 1.2.3685-21 «Gigienicheskie normativy i trebovaniya k obespecheniyu bezopasnosti i (ili) bezvrednosti dlya cheloveka faktorov sredy obitaniya» // *Rossl'hoznadzor : federal'naya sluzhba po veterenarnomu i fitosanitarnomu nadzoru*. Available at: <https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/npa-files/2021/01/28/sanpin1.2.3685-21.pdf> (Accessed: 04.02.2024).
6. Dicamba Herbicide Market Size & Share Analysis – Growth Trends & Forecasts (2024 – 2029) // *Mordorintelligence*. Available at: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/dicamba-herbicide-market> (Accessed: 04.02.2024).
7. Riter S. L., Sall E. D., Pai N., Beachum C. E., Orr T. B. Quantifying dicamba volatility under field conditions: Part I // *Methodology journal of agricultural and food chemistry*. 2020. Vol. 68(8). P. 2277-2285. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b06451
8. Chang F., Vanden Born W. H. Dicamba Uptake, translocation, metabolism, and selectivity // *Weed Science*. 1971. Vol. 19(1). P. 113-117.
9. Spravochnik po zashchite rastenij // *Agroliga Rossii*. Available at: [https://www.agroxxi.ru/goshandbook/wiki/active\\_substance/dicamba.html](https://www.agroxxi.ru/goshandbook/wiki/active_substance/dicamba.html) (Accessed: 04.02.2024).
10. Dicamba use and cancer incidence in the agricultural health study: an updated analysis / C. C. Lerro [et al.] // *National Library of Medicine*. Vol. 49(4). P. 1326–1337.
11. Mingalev S.K., Brusnicyna O.V. MORFO-BIOLOGICHESKIE OSOBENNOSTI IMMUNOSTIMULIRUYUSHCHIH RASTENIJ // *Agrarnoe obrazovanie i nauka*. – 2019. – №3. – S. 52-53.
12. Alexandrov M. A. Definition of approaches to the control of the content of dicamba, metribuzine and imazapir herbicides in LRS and raw materials for the production of dietary supplements // *Young Pharmacy – Potential of the Future: Conference Proceedings of the XIII All Russian Scientific Conference of School Pupils, Students and Postgraduates with International Participation, Saint-Petersburg, March, 01 – March, 11, 2023. Saint-Petersburg: SPCPU, 2023. P. 166-171.*

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ПРЕПАРАТАХ НА ОСНОВЕ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА ВЕЕРОВИДНОГО

Андреева Ю.А., асп. 2 года обучения аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии  
СамГМУ (ORCID: 0000-0002-0135-1350)

Руководители: Куркин В.А., заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ,  
д. фарм. н., профессор (ORCID: 0000-0002-7513-9352),

Правдивцева О.Е., профессор кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ,  
д. фарм. н., доцент (ORCID: 0000-0003-3318-3168)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
443079, г. Самара, ул. Гагарина, д.18, Российская Федерация

E-mail: andreevaaya@yandex.ru

Проведено сравнительное исследование содержания суммы флавоноидов в различных препаратах, полученных на основе сырья боярышника вееровидного. Результаты показали, что содержание суммы флавоноидов в свежих и высушенных плодах боярышника вееровидного высокое, что позволяет использовать их в медицинской практике для получения кардиотонических лекарственных препаратов. Высушенный жом плодов боярышника вееровидного может быть использован для получения экстракционных препаратов.

**Ключевые слова:** боярышник вееровидный, *Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K. Koch., флавоноиды, плоды, настойка.

В Российской Федерации и во всем мире неуклонно растет количество заболеваний сердечно-сосудистой системы. Причинами этого являются неблагоприятная окружающая среда, нерациональное питание и вредные привычки. При комплексной терапии хронических заболеваний сердца и сосудов возможно использовать лекарственные средства на основе плодов боярышника, заготовленные в период их полного созревания. Источниками сырья могут быть как дикорастущие, так и культивируемые виды боярышника, плоды которых широко используются в качестве пищевых и лекарственных средств. Одним из перспективных для получения сырья видов боярышника является североамериканский вид – боярышник вееровидный (*Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K. Koch.).

**Цель** исследования. Сравнительное исследование содержания суммы флавоноидов в различных препаратах, полученных на основе сырья боярышника вееровидного.

Плоды боярышника вееровидного были заготовлены на территории Ботанического сада Самарского университета и разделены на две части. Первая часть плодов была высушена на воздухе. Вторая часть плодов боярышника была подвергнута отжиму с получением сока плодов. Полученный жом высушили на воздухе и на его основе, а также на основе плодов получили настойку. Настойку получили на основе 70 % этилового спирта в соотношении (1:5). Свежие и высушенные плоды, а также полученные настойки были проанализированы нами на содержание суммы восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин по методикам, разработанным нами ранее.

Результаты исследования представлены в таблице. Из результатов следует, что содержание суммы восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин в сырье и полученных на их основе препаратах достаточно высокое, что позволяет использовать плоды боярышника вееровидного в медицинской практике.

**Таблица – Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин в плодах и препаратах на основе плодов боярышника вееровидного**

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %
1	Свежие плоды	1,20 ± 0,05 %
2	Высушенные плоды	2,94 ± 0,15 %
3	Высушенный жом плодов	2,66 ± 0,13 %
4	Сок свежих плодов	0,43 ± 0,02 %
5	Настойка на основе плодов	0,41 ± 0,05 %
6	Настойка на основе высушенного шрота плодов	0,46 ± 0,05 %

Из результатов, представленных в таблице следует, что содержание суммы флавоноидов в соке свежих плодов находится на уровне содержания настоек. Следовательно, сок свежих плодов может быть использован в качестве лекарственного средства. Также можно заметить, что в настойке, полученной на основе жома плодов, уровень флавоноидов превышает аналогичный показатель в настойке на основе плодов боярышника. Аналогичные результаты были получены нами ранее в отношении плодов другого североамериканского вида боярышника – боярышника мягковатого (*Crataegus submollis* Sarg.).

Свежие и высушенные плоды боярышника вееровидного могут использоваться в медицинской практике для получения кардиотонических лекарственных препаратов. Высушенный жом плодов боярышника вееровидного может быть

использован для получения экстракционных препаратов. Настойка на основе жома плодов содержит более высокий уровень флавоноидов, чем настойка, полученная на основе плодов боярышника.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.31 Фармакогнозия

76.31.35 Фармхимия

УДК 61:615.072

### РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КАЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА СУБСТАНЦИИ 5-БУТИЛ-6-ГИДРОКСИ-2,3-ДИФЕНИЛПИРИМИДИН-4(3Н)-ОНА

Бондаренко А.П., студ. 5 курса (ORCID: 0009-0005-7111-1829),

Сотникова Т.В., асп. 1 г.о. (ORCID: 0009-0004-8991-7866)

Руководитель: Стрелова О.Ю., д. фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии  
(ORCID: 0000-0001-6737-1023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: alina.bondarenko@spspu.ru

Определение значений показателей качества – один из основных этапов стандартизации фармацевтических субстанций. Он включает в себя физические, химические и физико-химические методы идентификации вещества. В данной работе были предложены методики качественного анализа потенциальной активной фармацевтической субстанции 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3Н)-он: определение температуры плавления, инфракрасная спектроскопия и предложены химические реакции подлинности на данную субстанцию.

**Ключевые слова:** 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3Н)-он, таутомерная форма, качественный анализ.

Поиск новых фармакологически активных субстанций является одним из важных направлений современной фармацевтической и медицинской химии. Полигидроксипроизводные пиримидина проявили себя как высоко активные соединения с разносторонней биологической активностью. В группе производных пиримидин-4,6-диола для дальнейшего исследования была выделена потенциально активная фармацевтическая субстанция 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3Н)-он. Исследуемое вещество впервые синтезировано и проявило анальгезирующую, противовоспалительную, антигипоксическую и диуретическую активность [1]. А одним из этапов стандартизации фармацевтической субстанции является разработка методик качественного анализа. Поэтому является актуальным разработать методики анализа для стандартизации данной фармацевтической субстанции.

Целью нашего исследования является разработка методик качественного анализа субстанции 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3Н)-он для дальнейшей стандартизации данного вещества.

Таутомерия – явление сосуществования изомерных форм, способных легко переходить друг в друга. Таутомерные переходы возможны в результате переноса какой-либо подвижной частицы, при этом происходит перераспределение электронной плотности в молекуле. Свойства веществ зависят от их химического строения. Химическое строение вещества, способного к таутомерным превращениям, невозможно отобразить единственной структурной формулой, т.к. оно представляет собой равновесную динамическую смесь таутомеров. От таутомерного состава зависят все свойства вещества, поэтому получение вещества и изучение любых его свойств должны сопровождаться определением таутомерного состава. Важной особенностью пиримидиндионов является наличие прототропной таутомерии [2]. Прототропная таутомерия в молекулах может превращать центр донора водородной связи в центр акцептора водородной связи; кроме того, поверхностные свойства вещества изменяются в зависимости от таутомерии, влияя в том числе на фармакологическую активность. Равновесие между таутомерами зависит как от температуры, так и от pH. Пиримидин-4,6-диола могут обладать кето-енольной и лактам-лактимной таутомерией. Так как 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3Н)-он является производным пиримидин-4,6-диола для него также характерна склонность к таутомерному превращению.

Ученые L. N. Short and H. W. Thompson (1952) на основании ИК-спектроскопии предположили, что в твердом состоянии дигидрокси производное пиримидина находится в лактам-лактимной и дилактамной формах (рис. 1) [2].

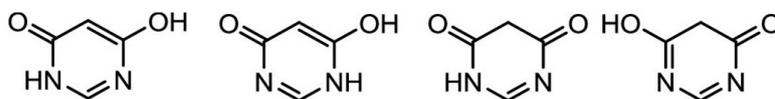


Рисунок 1. Таутомерные формы пиримидин-4,6-диола

По данным авторов, изучающих таутомерию производных пиримидин-4,6-диолы с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса и УФ-спектроскопии, в растворах органических растворителей диметилсульфоксид и этанол преобладает гидроксид-оксо-форма, а именно квази-О-хиноидная гидроксид-оксо-форма [3].

По данным ученых Andrzej Katrusiak и Anna Katrusiak (2003) в результате рентгеноструктурного анализа определено, что 4,6-дигидрокси-пиримидин существует в двух кристаллических полиморфных формах – молекулярной и ионной, с преобладанием биполярной ионной формы внутренней соли гидроксид-оксо-формы [4].

Российский ученый Хейфец Г.М. и польский ученый Присташ М. (1967 г.) в своих работах показали образования димеров производных 4,6-дигидрокси-пиримидина [5]. N-производные пиримидин-4,6-диола образуют димеры с лабильной ковалентной связью между атомами углерода 2 и 5 положения двух молекул. Однако в исследуемом веществе в данных положениях располагаются радикалы, поэтому димеризации и образования внутренней соли для него не характерна.

В качестве объекта исследования была взята субстанция 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-он синтезирована на кафедре органической химии СПХФУ (Колесник Д.А., 2022). В процессе исследования были использованы рН-метр лабораторный F-20 (METTLER TOLEDO, США), автоматизированной системе определения температуры плавления МРА 120 EZ-Melt, ИК-фурье спектрометр PerkinElmer Spectrum 3, спектрофотометр СФ-2000 ОКБ СПЕКТР, синхронный термоанализатор (TGA/DSC) TGA/DSC3 Mettler Toledo.

5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-он является твердым аморфным порошком белого цвета с желтоватым оттенком.

Проводили тест растворения исследуемой субстанции в различных растворителях по методике согласно ОФС.1.2.1.0005 «Растворимость»: в пробирку с внутренним диаметром 14 мм и длиной 150 мм помещали 1,0 г растертого вещества, прибавляли 1 мл растворителя и непрерывно встряхивали в течение 1 мин. Вещество полностью растворилось – оно легко растворимо. При неполном растворении добавляли еще 2 мл и продолжали растворение. Вещество полностью растворилось – оно растворимо. Далее добавляли 7 мл. Вещество полностью растворилось – оно умеренно растворимо. При добавлении к 10 мг вещества 100 мл растворителя вещество не растворилось – оно практически не растворимо в выбранном растворителе. Результаты теста растворимости представлены в таблице. [6]

**Таблица – Результаты проведения теста растворения с разными растворителями**

Растворитель	Обозначение растворимости исследуемой субстанции
ацетон	легко растворим
диметилсульфоксид	растворим
этанол 96 %	растворим
метанол	растворим
раствор гидроксида натрия 0,1 М	умеренно растворим
н-гексан	практически не растворим
вода очищенная	практически не растворим

Был определен водородный показатель раствора исследуемой субстанции согласно ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия». В качестве растворителя был использован метанол. Определение проводилось с помощью прибора рН-метра по методике: растворяли 0,0016 г субстанции в 50 мл метанола и на предварительно откалиброванном лабораторном рН-метре проводили пять измерений [7]. рН раствора в метаноле исследуемой субстанции составляет  $6,8 \pm 0,2$ .

Определение температуры плавления как одного из показателей качества субстанции проводилось в соответствии ОФС.1.2.1.0011 «Температура плавления» на автоматизированной системе определения температуры плавления МРА 120 EZ-Melt по методике: 0,5 г вещества сушили при температуре 105 °С в течение 2 ч. Затем достаточное количество вещества помещали в капилляр, получали уплотненный столбик 5 мм путем бросания капилляра запаянным концом вниз в вертикальной стеклянной трубке. Устанавливали на приборе 100 °С, помещали капилляр в прибор. Темп нарастания нагревания устанавливали 1 °С в минуту и отмечали температуру, при которой последняя твердая частичка вещества перейдет в жидкую фазу визуально и автоматически с помощью цифровой камеры внутри прибора. В результате температура плавления субстанции 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-он составляет  $188,6 \text{ } ^\circ\text{C} \pm 0,3$  [8].

В результате проведения термического анализа, а именно дифференциальной сканирующей калориметрии по ОФС.1.2.1.2.0010 «Термический анализ», была получена термограмма, представленная на рисунке 3. На кривой ДСК присутствует характерный пик при 190,44 °С, что соответствует поглощению теплоты, которое сопровождается скачкообразным изменением теплоемкости (рис. 2). Данный пик соответствует плавлению. Данный анализ показал высокую чистоту исследуемой субстанции от примесей и органических растворителей. [9]

При проведении ИК-спектроскопии около 0,01 г исследуемого вещества в твердом состоянии вносили в прибор. Снимали инфракрасный спектр в области от 4000 до 400 см<sup>-1</sup>, полученный спектр представлен на рисунке 3. Нами было определено наличие характерных полос поглощения: три полосы при 3000-2900 см<sup>-1</sup> соответствует валентным колебаниям бутильного радикала (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), широкая полоса при 2600 см<sup>-1</sup> характерна для сильной внутримолекулярной водородной связи гидроксид- и кетогруппы. Однако такое сопряжение из-за больших радикалов стерически

невозможно. Согласно L.J.Bellamy [10] частота колебаний ОН при  $2600\text{ см}^{-1}$  обнаруживается у соединений, которые включают гетероциклический атом азота. Для многих соединений такого типа сообщалось об отсутствии полосы поглощения ОН в области основных частот. Это объясняется главным образом перекрыванием валентных колебаний слабой полосы ОН сильными полосами поглощения валентных колебаний СН вблизи  $3000\text{ см}^{-1}$ . Полоса поглощения  $1652,23\text{ см}^{-1}$  характеризует валентные колебания  $\text{-C(=O)-N-}$  связи,  $1615,88\text{ см}^{-1}$  – валентные колебания  $\text{C=C}$  (ароматическое),  $1519,54\text{ см}^{-1}$  –  $\text{C-N}$  колебания пиримидинового кольца,  $1488\text{ см}^{-1}$  колебания связи  $\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $1296\text{ см}^{-1}$  – связи  $\text{-C-N}$  ( $\text{-Ar-N-}$ ),  $1257,29\text{ см}^{-1}$  – связи  $\text{-C-O}$ ,  $1029\text{-}1030\text{ см}^{-1}$  принадлежат –  $\text{C=O}$ . В области отпечатков пальцев  $757,33\text{ см}^{-1}$  –  $\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $699,82\text{-}699,57\text{ см}^{-1}$  – бензольные кольца.

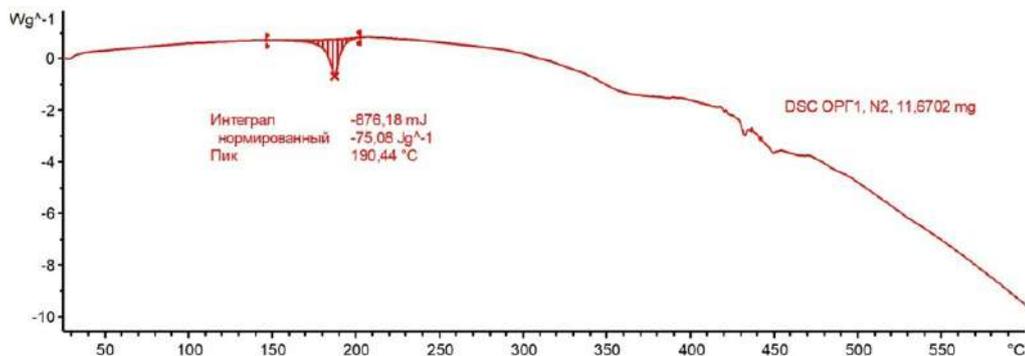


Рисунок 2. Кривая ДСК 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-она

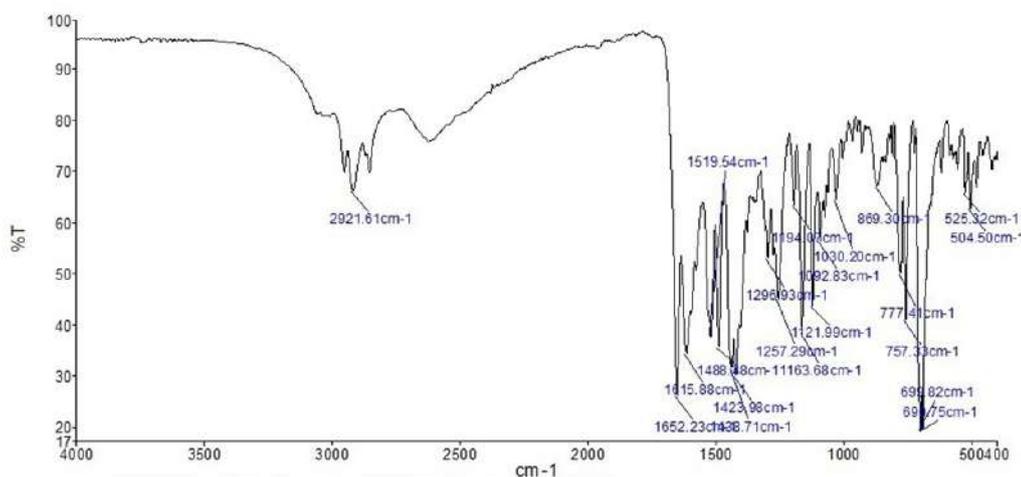


Рисунок 3. ИК-спектр вещества 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-он

На основании изученной литературы нами были предложены возможные таутомерные формы исследуемого вещества. Формула исследуемой субстанции представлена на рисунке 4.

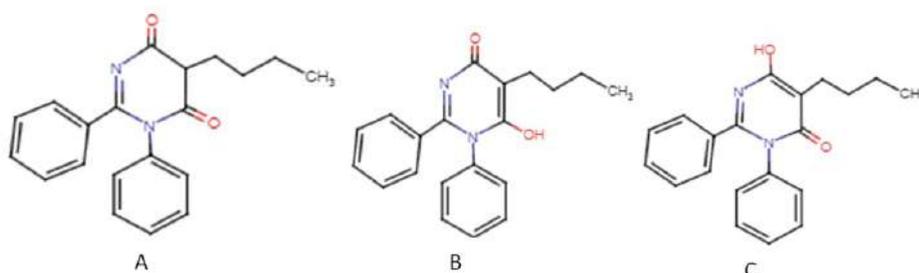


Рисунок 4. Таутомерные формы 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-он

В ходе проведения физико-химических исследований было предположено, что в твердом состоянии вещество преобладает в форме С (рис. 4), и при растворении в органических растворителях происходят таутомерные превращения А и С форм.

В подтверждение нашего предположения о наличии фенольного гидроксила в 4 положении, а не в 6, была проведена качественная реакция на фенольный гидроксил с кобальта нитратом в щелочной среде по следующей методике:  $0,0055\text{ г}$  вещества растворили в  $10\text{ мл}$  этанола, к  $1\text{ мл}$  раствора прибавили 3 капли спиртового раствора кобальта нитрата и 6 капель  $0,05\text{M}$  раствора гидроксида натрия. Наблюдали выпадение фиолетового осадка. В контрольном опыте получили голубой осадок. После обнаружения фенольного гидроксила качественной реакцией можно сделать вывод о преобладании таутомерной формы С, так как в таутомерной форме В гидроксил стерически недоступен.

Так как в строении молекулы содержится третичный атом азота, были проведены реакции с общеалкалоидными реактивами по методике: 0,05 г вещества растворяли в 2 мл 95 % спирта, затем 1 каплю раствора помещали на предметное стекло и добавляли каплю общеалкалоидного реактива: реактив Драгендорфа, 1 % раствором кислоты фосфорномолибденовой и 1 % раствором кислоты фосфорновольфрамовой. Реакции дали характерные окраски. На атом азота также была проведена реакция сплавления субстанции со щелочью по методике: к 0,2 г вещества добавляли 2 г расплавленного гидроксида натрия. Пары окрашивали смоченную красную лакмусовую бумагу в синий цвет.

На бензольные кольца была выбрана реакция нитрования. К 1,0 г вещества добавляли 2 мл концентрированной серной кислоты, 0,3-0,5 г нитрата натрия и нагревали на водяной бане. Появлялось желтое окрашивание раствора.

Предположение о таутомерных превращениях в растворах при изменении pH было выдвинуто после проведения ультрафиолетовой спектрофотометрии. Брали точную навеску около 0,007 г, растворяли в метаноле в мерной колбе на 50 мл. Отбирали аликвоту 1 мл и разводили еще в метаноле в мерной колбе 50 мл и получали раствор с концентрацией 0,00284 г/л. pH данного раствора равен 6,89. Измеряли оптическую плотность данного раствора (рис. 5). К раствору добавляли 1 кап аммиачного буферного раствора до значений водородного показателя по pH-метру 8,89 и записывали УФ спектр полученного раствора. Далее последовательно добавляли по капле 5 % спиртового раствора натрия гидроксида до pH 10,65, 11,58, 11,99 и 12,25, записывали спектры данных растворов. В результате при изменении pH раствора изучаемого вещества в метаноле наблюдалось увеличение максимума поглощения  $206 \pm 2$  нм и  $232 \pm 2$  нм без значительного его смещения (рис. 5). Результаты изучения поведения 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-она в растворе подтверждают наше предположение о его таутомерных переходах в растворе и в зависимости от pH среды растворителя.

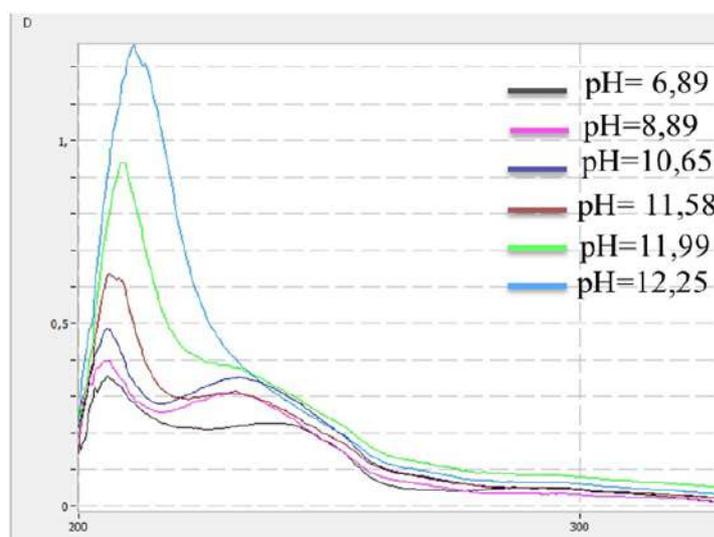


Рисунок 5. УФ-спектр метанольного раствора 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-он при изменении pH

Таким образом, в ходе проведения исследования были разработаны методики качественного анализа с помощью инструментальных и химических методов для субстанции 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-она. Определена таутомерная форма субстанции, которая преобладает в твердом состоянии и при растворении.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия  
76.01.37 Стандартизация

## ЛИТЕРАТУРА

1. Синтез и определение активности нового производного гидроксипиримидина – потенциального объекта для изготовления противовоспалительного геля / Куваева Е.В. [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022. № 6(1). С. 46–55. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-1-46-55.
2. Short L. N., Thompson H. W. Infra-red spectra of derivatives of pyrimidine // Journal of the Chemical Society. 1952. P. 168–187. DOI: 10.1039/JR9520000168
3. Kheifets G. M., Khromov-Borisov N. V., Koltsov A. I., Volkenstein M. V. The proton magnetic resonance spectra and the structure of 4, 6-dihydroxy-pyrimidine and its derivatives // Tetrahedron. 1967. Vol 23(3). P. 1197– 1209. DOI: 10.1016/0040-4020(67)85070-1
4. Katrusiak A., Katrusiak A. Ionic disparity of identical molecules in polymorphs // Org. Lett. 2003. Vol. 5(11). P. 1903–1905. DOI: 10.1021/ol034494r
5. Prystas M. Nucleic acid components and their analogues. СII. N-Alkyl derivatives of 2-and 5-substituted 4-hydroxy-6 (1H)-pyrimidinones // Collect. Czech. Chem. Commun. 1967. Vol. 32(12) P. 4241– 4259. DOI: 10.1135/cccc19674241
6. ОФС.1.2.1.0005 «Растворимость» // Государственная фармакопея РФ. X изд. Т 1. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/rastvorimost/> (дата обращения: 05.02.2023)

7. ОФС.1.2.1.0004 «Ионметрия» // Государственная фармакопея РФ. X изд. Т 1. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/ionometriya/> (Дата обращения: 02.02.2023)
8. ОФС.1.2.1.0011 «Температура плавления» // Государственная фармакопея РФ. X изд. Т 1. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/temperatura-plavleniya/> (Дата обращения: 06.12.2023)
9. ОФС.1.2.1.2.0010 «Термический анализ» // Государственная фармакопея РФ. X изд. Т 1. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-2-khromatograficheskie-metody-analiza-termicheskiy-analiz/> (Дата обращения: 10.02.2024)
10. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. Москва: Издательство иностранной литературы. Рипол Классик. 2013. 594 с.

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF METHODS FOR THE QUALITATIVE ANALYSIS OF THE SUBSTANCE 5-BUTYL-6-HYDROXY-2,3-DIPHENYLPYRIMIDINE-4(3H)-ONE

**Bondarenko A.P.**, student in 5<sup>th</sup> year of study (ORCID: 0009-0005-7111-1829),

**Sotnikova T.V.**, postgraduate student in 1<sup>st</sup> year of study (ORCID: 0009-0004-8991-7866)

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:** [alina.bondarenko@spcpcu.ru](mailto:alina.bondarenko@spcpcu.ru)

Qualitative analysis is one of the main stages of standardization of pharmaceutical substances. It includes physical, chemical and physico-chemical methods for identifying a substance. In this work, methods for qualitative analysis of the new pharmaceutical substance 5-butyl-6-hydroxy-2,3-diphenylpyrimidin-4(3H)-one were proposed, namely, the melting point was determined, the spectrum of infrared spectroscopy was presented, and authenticity reactions for this substance were proposed.

**Key words:** *RS (reference specimen), 5-butyl-6-hydroxy-2,3-diphenylpyrimidine-4(3H)-one, tautomeric form, qualitative analysis.*

## REFERENCES

1. Synthesis and determination of the activity of a new hydroxyoxopyrimidine derivative – a potential object for the manufacture of an anti-inflammatory gel / Kuvaeva E.V. [et al.] // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022. Vol. 6(1). P. 46–55. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-1-46-55 (In Russ).
2. Short L. N., Thompson H. W. Infra-red spectra of derivatives of pyrimidine // Journal of the Chemical Society. 1952. P. 168–187. DOI: 10.1039/JR9520000168
3. Kheifets G. M., Khromov-Borisov N. V., Koltsov A. I., Volkenstein M. V. The proton magnetic resonance spectra and the structure of 4, 6-dihydroxy-pyrimidine and its derivatives // Tetrahedron. 1967. Vol 23(3). P. 1197–1209. DOI: 10.1016/0040-4020(67)85070-1
4. Katrusiak A., Katrusiak A. Ionic disparity of identical molecules in polymorphs // Org. Lett. 2003. Vol. 5(11). P. 1903–1905. DOI: 10.1021/ol034494r
5. Prystas M. Nucleic acid components and their analogues. CII. N-Alkyl derivatives of 2-and 5-substituted 4-hydroxy-6 (1H)-pyrimidinones // Collect. Czech. Chem. Commun. 1967. Vol. 32(12) P. 4241–4259. DOI: 10.1135/cccc19674241
6. GPM.1.2.1.0005 «Rastvorimost» // State Pharmacopoeia of Russian Federation. X ed. Vol. 1. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/rastvorimost/> (Accessed: 05.02.2023). (In Russ)
7. GPM.1.2.1.0004 «Ionometriya» // State Pharmacopoeia of Russian Federation. X ed. Vol. 1. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/ionometriya/> (Accessed: 02.02.2023). (In Russ)
8. GPM.1.2.1.0011 «Temperatura plavleniya» // State Pharmacopoeia of Russian Federation. X ed. Vol. 1. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/temperatura-plavleniya/> (Accessed: 06.12.2023). (In Russ)
9. GPM.1.2.1.2.0010 «Termicheskii analiz» // State Pharmacopoeia of Russian Federation. X ed. Vol. 1. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-2-khromatograficheskie-metody-analiza-termicheskiy-analiz/> (Accessed: 10.02.2024) (In Russ)
10. Bellami L. Infkrasnye spektry slozhnykh molekul // Ripol Klassik. 2013. 594 p. (In Russ)

## СПОСОБЫ ХИМИЧЕСКОГО ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ГЕМИГИДРАТА

Босая А.А., студ. 4 курса,

Михайлова Н.И., старший преподаватель кафедры фармацевтической химии

Руководитель: Лукашов Р.И., к.фарм. н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

220083, Минск, пр. Дзержинского, д.83, Республика Беларусь

E-mail: nas0025122002@gmail.com

В настоящем исследовании представлены результаты проведенной химической деструкции субстанции левофлоксацина гемигидрата с использованием пероксида водорода 30 %, реактива Фентона, натрия гидроксида разведенного, кислоты хлористоводородной разведенной, кислоты серной разведенной, а также методом фотодеструкции в условиях доступа прямых солнечных лучей и при облучении УФ-лампой при 254 нм.

Апробирован метод тонкослойной хроматографии для контроля протекания химической деструкции левофлоксацина гемигидрата. Показано, что наиболее перспективными методами химической деструкции левофлоксацина гемигидрата являются окисление пероксидом водорода и химическая деструкция с гидроксидом натрия разведенным.

**Ключевые слова:** левофлоксацина гемигидрат, химическая деструкция, спектрофотометрия, токсичность, ТСХ.

Лидирующие позиции по объемам розничного потребления занимают антибиотики – химические вещества, которые убивают (бактериоциды) или подавляют рост (бактериостатики) бактериальных патогенов. Их используют в медицине для лечения широкого спектра бактериальных инфекций и в ветеринарии для предотвращения болезней, стимулирования роста, увеличения скорости набора веса, а также для уменьшения количества корма на единицу прироста. Среди антибактериальных препаратов широкого спектра действия следует выделить фторхинолоны [1].

Левофлоксацина гемигидрат – широко применяемый антибиотик группы фторхинолонов со слабой метаболической активностью в организме человека, поэтому он попадает в водные ресурсы и окружающую среду в качестве исходного соединения. Комплексообразование между антибиотиком (в виде химического соединения) с другими органическими или неорганическими соединениями приводит к образованию опасных веществ, которые влияют на развитие резистентности у микроорганизмов, а также негативно воздействуют на экосистему.

На данный момент левофлоксацин обнаружен как в подземных, так и в поверхностных водах [2].

Одним из возможных путей снижения токсичности является химическая деструкция, целью которой является получение менее токсичных продуктов, а также снижение концентрации основной активной фармацевтической субстанции.

**Цель.** Провести сравнение различных методов химической деструкции левофлоксацина гемигидрата для возможности применения при обезвреживании и утилизации его фармацевтических отходов с использованием спектрофотометрического метода анализа и тонкослойной хроматографии.

Готовили 1 % водный раствор левофлоксацина гемигидрата (далее – испытуемый раствор), растворитель – вода дистиллированная.

В качестве возможных способов деструкции рассматривали следующие подходы:

- длительное воздействие натрия гидроксида разведенного на испытуемый раствор (соотношение реактива и испытуемого раствора 1:1) без нагревания, и после нагревания реакционной смеси в течение 6 часов при температурах 40 °С, 60 °С, 80 °С, 95 °С.

- выдерживание субстанции левофлоксацина гемигидрата с натрия гидроксидом разведенным (0,5 г левофлоксацина гемигидрата и 30 мл натрия гидроксида разведенного) при температуре 100 °С в течение 1 часа.

- длительное воздействие кислоты хлористоводородной разведенной на испытуемый раствор (соотношение реактива и испытуемого раствора 1:1) без нагревания, и после нагревания реакционной смеси в течение 6 часов при температурах 40 °С, 60 °С, 80 °С, 95 °С.

- выдерживание субстанции левофлоксацина гемигидрата с кислотой серной разведенной (0,5 г левофлоксацина гемигидрата и 30 мл кислоты серной разведенной) при температуре 100 °С в течение 1 часа.

- выдерживание левофлоксацина гемигидрата в водном растворе (испытуемый раствор) без нагревания, и после нагревания реакционной смеси в течение 6 часов при температурах 40 °С, 60 °С, 80 °С, 95 °С.

- свободнорадикальное окисление в системе Фентона (добавление к испытуемому раствору сульфата железа и пероксида водорода 30 %)

- окисление субстанции левофлоксацина гемигидрата раствором пероксида водорода 30 % (0,5 г и 10 мл пероксида водорода 30 %, для улучшения растворения образца использовали ультразвуковую ванну).

- окисление испытуемого образца при добавлении 1 мл пероксида водорода 30 % на 10 мл испытуемого раствора

- фотодеструкция испытуемого образца в условиях доступа прямых солнечных лучей (без добавления реактивов, и при добавлении 1 мл пероксида водорода 30 % на 10 мл испытуемого раствора), а также выдерживание тех же образцов в течение 6 часов в УФ-лампе при длине волны 254 нм.

В качестве контрольных образцов использовали водный раствор левофлоксацина гемигидрата в темном месте и образцы водного раствора левофлоксацина гемигидрата.

Контроль протекания процесса химической деструкции левофлоксацина гемигидрата проводили путем регистрации значений оптической плотности при длине волны, соответствующей максимуму поглощения исходных растворов,

подвергнутых химической деструкции, с помощью спектрофотометра Solar серии PB2201 (страна-производитель Республика Беларусь).

Хроматографический анализ образцов после проведения химической деструкции проводили на пластинках марки «Sorbfil» на алюминиевой основе. Пластинку помещали в хроматографическую камеру и элюировали в системе растворителей) ацетонитрил – 25 % аммиак – метанол – метилхлорид (10:20:40:40) [3]. Перед проведением исследования хроматографическую камеру насыщали парами соответствующего элюента в течение 30 мин. На линию старта хроматографической пластинки наносили по 10 мкл испытуемого образцов [3]. Длина пути пробега элюента составляла 10 см. Пластинку извлекали и высушивали в потоке теплого воздуха. Затем обрабатывали хроматографическую пластину подкисленным реактивом Бушарда (раствор йода в калия йодиде). Детектирование осуществляли при дневном свете, в УФ-свете при длине волны 365 нм (до и после обработки подкисленным реактивом Бушарда).

Исходный 1 % левофлоксацина гемигидрата имеет слабое желтое окрашивание.

При воздействии натрия гидроксида разведенного на левофлоксацина гемигидрат (соотношение реактива и испытуемого раствора 1:1) вне зависимости от условий проведения реакции раствор становился бесцветным, осадок не образовывался.

При выдерживании субстанции левофлоксацина гемигидрата с натрия гидроксидом разведенным при температуре 100 °С в течение 1 часа образовался трехслойный раствор: верхний бесцветный слой, игольчатый средний слой и белый творожистый осадок.

При длительном воздействии кислоты хлористоводородной разведенной на левофлоксацина гемигидрат (соотношение реактива и испытуемого раствора 1:1) вне зависимости от условий проведения реакции раствор приобрел ярко-желтое окрашивание.

Выдерживание субстанции левофлоксацина гемигидрата с кислотой серной разведенной при температуре 100 °С в течение 1 часа раствор стал лимонный с консистенцией мусса.

При взаимодействии левофлоксацина гемигидрата с реактивом Фентона образовался окрашенный продукт реакции темно-коричневого цвета.

Под действием прямых солнечных лучей на раствор левофлоксацина гемигидрата образовался белый творожистый осадок как без добавления пероксида водорода, так и при его добавлении к испытуемому раствору, при этом при выдерживании образца в УФ-лампе при длине волны 254 нм изменений испытуемого раствора не происходило, а при взаимодействии в этих же условиях испытуемого раствора с пероксидом водорода образовался обильный белый творожистый осадок.

В ходе окисления субстанции левофлоксацина гемигидрата раствором пероксида водорода 30 % образовался продукт молочно-желтого цвета.

Изменение цвета растворов и образование осадков указывает на образование новых продуктов деструкции и делает необходимым их дальнейшее изучение.

В течение всего периода наблюдения фиксировали изменение оптической плотности испытуемых растворов. Результаты указывают на то, что наиболее выраженные качественные и количественные изменения спектров поглощения испытуемого раствора наблюдались у следующих образцов:

- окисление испытуемого образца при добавлении 1 мл пероксида водорода 30 % на 10 мл испытуемого раствора, а также при выдерживании аналогичной смеси в УФ-лампе при длине волны 254 нм;
- длительное воздействие натрия гидроксида разведенного на испытуемый образец (соотношение реактива и испытуемого раствора 1:1) без нагревания;
- воздействие натрия гидроксида разведенного на субстанцию левофлоксацина гемигидрата при нагревании в течение 1 часа при температуре 100 °С;
- воздействие кислоты серной разведенной на субстанцию левофлоксацина гемигидрата при температуре 100 °С в течение 1 часа;
- окисление субстанции левофлоксацина гемигидрата раствором пероксида водорода 30 %;
- свободнорадикальное окисление в системе Фентона.

Установлено, что длительность и температура нагревания не оказывала влияния на скорость и степень протекания химической деструкции.

При просмотре пластин тонкослойной хроматографии после высушивания и до обработки реактивом Бушарда были выявлены пятна, проявляющие голубую флуоресценцию, после обработки – темно-зеленую. При этом при просмотре в дневном свете, после обработки подкисленным реактивом Бушарда наблюдались коричнево-желтые пятна. Для характеристики протекания процессов деструкции и характеристики природы вещества рассчитывали значение коэффициента подвижности ( $R_f$ ) как отношение расстояния от центра пятна к расстоянию, пройденному растворителем. Результаты расчетов представлены в таблице.

**Таблица – Значения показателей коэффициента подвижности продуктов химической деструкции левофлоксацина гемигидрата**

Исследуемые образцы	Значение коэффициента подвижности ( $R_f$ )
Контрольный образец	0,88
Испытуемый раствор после выдерживания 3 месяца вне доступа солнечных лучей	0,86

Исследуемые образцы	Значение коэффициента подвижности ( $R_f$ )
Испытуемый раствор после выдерживания 3 месяца под действием прямых солнечных лучей	0,87
Испытуемый раствор, обрабатываемый в УФ-лампе при длине волны 254 нм в течение 6 часов после выдерживания в течение 3 месяцев вне доступа солнечных лучей	0,9
Испытуемый раствор при окислении в системе Фентона после выдерживания в течение 3 месяцев вне доступа солнечных лучей	0,86
Испытуемый раствор с натрия гидроксидом разведенным после нагревания при температуре 95 °С в течение 6 часов после выдерживания в течение 3 месяцев вне доступа солнечных лучей	0,87
Испытуемый раствор с кислотой хлористоводородной разведенной после нагревания при температуре 95 °С в течение 6 часов после выдерживания в течение 3 месяцев вне доступа солнечных лучей	0,80
Испытуемый раствор с раствором пероксида водорода 30 % (в соотношении 1 : 10) выдерживания в течение 3 месяцев вне доступа солнечных лучей	0,80
Испытуемый раствор с $H_2O_2$ после выдерживания 3 месяца действием прямых солнечных лучей	0,74
Испытуемый раствор с $H_2O_2$ после обработки в УФ-лампе при длине волны 254 нм, после выдерживания 3 месяца вне доступа солнечных лучей	0,87
Окисление субстанции левофлоксацина гемигидрата раствором пероксида водорода 30 %	0,69
Субстанция левофлоксацина гемигидрата натрия гидроксидом разведенным	0,77
Субстанция левофлоксацина гемигидрата с кислотой серной разведенной	0,83

Исходя из данных, приведенных в таблице 1, можно сделать вывод, что наибольшая степень деструкции наблюдалась у следующих образцов:

- образец субстанции левофлоксацина гемигидрата, подвергнутого окислению раствором пероксида водорода 30 % ( $R_f=0,69$ );
- испытуемый раствор с  $H_2O_2$  после выдерживания 3 месяца действием прямых солнечных лучей ( $R_f=0,74$ );
- субстанция левофлоксацина гемигидрата натрия гидроксидом разведенным ( $R_f=0,77$ ).

Полученные в ходе исследования результаты указывают на то, что наиболее перспективными методами химической деструкции левофлоксацина гемигидрата из рассмотренных в статье являются окисление пероксидом водорода и химическая деструкция гидроксидом натрия разведенным. В дальнейшем необходима идентификация полученных продуктов деструкции инструментальными методами, и исследование их токсичности на растительных и животных объектах.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

76.01.94 Охрана окружающей среды

## ЛИТЕРАТУРА

1. Цифровая цветометрия индикаторных тест-систем с использованием смартфона и хемометрического анализа при определении хинолонов в лекарственных препаратах / В. Г. Амелин, З. А. Ч. Шаока, Д. С. Большаков [и др.] // Журнал прикладной спектроскопии. 2022. Т. 89. N 1. С.84-93. doi.org/10.47612/0514-7506-2022-89-1-84-93
2. Fard S. G., Haghghi M., Shabani M. Facile one-pot ultrasound-assisted solvothermal fabrication of ball-flowerlike nanostructured  $(BiOBr)_x(Bi_7O_9I_3)_{1-x}$  solid-solution for high active photodegradation of antibiotic levofloxacin under sun-light // Applied Catalysis B: Environmental. 2019. Vol. 248. P. 320-331. doi.org/10.1016/j.apcatb.2019.02.021
3. Разработка методики идентификации антибиотиков – производных фторхинолона в сточных водах для нужд экотоксикологического мониторинга / К. Ю. Нетёсова, С. Н. Губарь, И. А. Журавель [и др.] // Вестник КазМНУ. 2018. Т. 1. N 1. С. 322-325.

## SUMMARY

### METHODS FOR CHEMICAL REMOVAL OF LEVOFLOXACIN HEMIGYDRATE

**Bosaya A.A.**, 4<sup>th</sup> year student,

**Mikhailava N.I.**, senior lecturer of the Department of of Pharmaceutical Chemistry

Supervisor: **Lukashou R.I.**, candidate of pharmaceutical sciences, associate professor,

head of the department of pharmaceutical chemistry

Belarusian State Medical University

220083, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83, Republic of Belarus

**E-mail:** nas0025122002@gmail.com

This study presents the results of the chemical destruction of the substance levofloxacin hemihydrate using hydrogen peroxide 30%, Fenton's reagent, diluted sodium hydroxide, diluted hydrochloric acid, diluted sulfuric acid, as well as the method of photodestruction in conditions of access to direct sunlight and when irradiated with a UV lamp at 254 nm.

It has been shown that the most promising methods of chemical destruction of levofloxacin hemihydrate are oxidation with hydrogen peroxide and chemical destruction with diluted sodium hydroxide.

**Key words:** *levofloxacin hemihydrate, chemical destruction, spectrophotometry, toxicity, TLC.*

## REFERENCES

1. Digital colorimetry of indicator test systems using a smartphone and chemometric analysis for the determination of quinolones in drugs / V. G. Amelin, Z. A. Ch. Shaoka, D. S. Bolshakov [et al.] // Journal of Applied Spectroscopy. 2022. Vol. 89(1). P. 84-93. doi.org/10.47612/0514-7506-2022-89-1-84-93 (in Russ).
2. Fard S. G., Haghghi M., Shabani M. Facile one-pot ultrasound-assisted solvothermal fabrication of ball-flowerlike nanostructured (BiOBr)<sub>x</sub>(Bi<sub>7</sub>O<sub>9</sub>I<sub>3</sub>)<sub>1-x</sub> solid-solution for high active photodegradation of antibiotic levofloxacin under sun-light // Applied Catalysis B: Environmental. 2019. Vol. 248. P. 320-331. doi.org/10.1016/j.apcatb.2019.02.021
3. Development of a method for identifying antibiotics – fluoroquinolone derivatives in wastewater for the needs of ecotoxicological monitoring/ K. J. Netjosova, S. N. Gubar, I. A. Zhuravel [et al.] // Bulletin of KazMNU. 2018. Vol. 1(1). P. 322-325. (in Russ).

УДК 615.322

## СОДЕРЖАНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В СЫРЬЕ *VASOPA MONNIERI* ИЗ РАЗНЫХ РЕГИОНОВ

Васина А.В., студ. 5 курса (ORCID: 0009-0001-6979-6858), Бубнова У.С., студ. 5 курса (ORCID: 0009-0002-8257-8684),

Лаврова О.С., маг. 2 года (ORCID: 0009-0004-4600-2615)

Руководитель: Гравель И.В., д. фарм.н., профессор (ORCID: 0000-0002-3735-2291)

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, к.2, Российская Федерация

**E-mail:** [vasina\\_a\\_v@student.sechenov.ru](mailto:vasina_a_v@student.sechenov.ru)

Содержание тяжелых металлов в растительном сырье, превышающее допустимый уровень безопасности, представляет потенциальный риск для здоровья и имеет доказанные побочные эффекты, а его длительное употребление может вызывать нежелательные реакции в организме человека [2]. Поэтому было изучено содержание одиннадцати металлов в сырье *Vasopa monnieri* (L.) Wettst (сем. *Plantaginaceae*), которая может накапливать тяжелые металлы из окружающей среды в зависимости от условий обитания. Исследование осуществляли методом атомно-адсорбционной спектроскопии. Проведен сравнительный анализ полученных результатов с данными нормативной документации.

**Ключевые слова:** *тяжелые металлы, Vasopa monnieri, лекарственное растительное сырье, Аюрведа, стандартизация.*

Содержание тяжелых металлов во многих Фармакопеях является обязательным показателем безопасности использования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. Это обусловлено доказанными побочными эффектами и возможными серьезными проблемами со здоровьем [1,2]. Лекарственное растительное сырье, традиционно используемое в практике Аюрведы, в настоящее время поступает на российский фармацевтический рынок. Особый интерес представляет *Vasopa monnieri*, сырье которой находит широкое применение для лечения заболеваний нервной системы [3]. Это водно-болотный вид, приспособленный к загрязненным районам. Известно, что в период вегетации Бакопа накапливает тяжелые металлы, такие как ртуть, свинец, кадмий и т.д. Поэтому для получения безопасных препаратов необходимы исследования качества сырья, заготовленного на разных территориях по содержанию тяжелых металлов.

**Цель и задачи работы.** Определение содержания тяжелых металлов (свинца, ртути, кадмия, железа, меди, цинка, никеля, кобальта, хрома и марганца) и мышьяка методом атомно-адсорбционной спектроскопии в траве *V. monnieri* из разных регионов.

Объекты – высушенная трава и порошок *Vasopa monnieri* (сем. *Plantaginaceae*) (г. Хасан и г. Варанаси, Индия). Изучение лекарственного растительного сырья проводили в соответствии с ГФ РФ XV. Для определения 10 тяжелых металлов (свинца, ртути, кадмия, железа, меди, цинка, никеля, кобальта, хрома и марганца) и мышьяка использовали метод атомно-адсорбционной спектроскопии.

Исследования показали, что мышьяк, висмут, кадмий, никель и свинец не были обнаружены ни в одном из образцов. Однако присутствовали другие, не регламентированные тяжелые металлы. В порошке из г. Варанаси и траве из г. Хасан не был обнаружен кобальт, в то время как в порошке из Хасана его содержание составило  $1,85 \pm 0,1$  мкг/г. Самым распространенным металлом в образцах было железо: в порошке из Варанаси его содержание составило  $11310 \pm 278$  мкг/г, в траве из Хасана –  $580,1 \pm 9,6$  мкг/г, а в порошке из Хасана –  $2647 \pm 103,6$  мкг/г. Вторым по содержанию металлом был марганец: в порошке из Варанаси его содержание составило  $362,1 \pm 6,2$  мкг/г, в траве из Хасана –  $49,5 \pm 1,0$  мкг/г, в порошке из Хасана –  $427,5 \pm 7,5$  мкг/г (рис. 1).

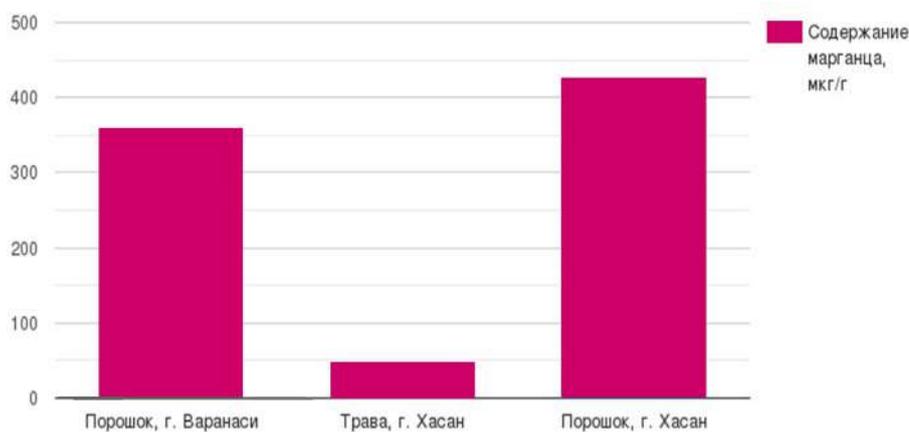


Рисунок 1. Содержание марганца в сырье *B. monnieri* из разных регионов

Количество цинка составило: в порошке из Варанаси –  $23,5 \pm 0,3$  мкг/г, в траве из Хасана –  $39,5 \pm 0,4$  мкг/г, в порошке из Хасана –  $28,0 \pm 0,3$  мкг/г. Содержание меди также находилось в пределах обнаружения: в траве из Хасана содержание Cu составило  $17,7 \pm 0,8$  мкг/г, в порошке из Варанаси –  $17,2 \pm 0,5$  мкг/г, в порошке из Хасана –  $9,8 \pm 0,2$  мкг/г. Самым токсичным металлом являлся хром, его количество составило: в порошке из Варанаси –  $16,5 \pm 0,1$  мкг/г, в порошке из Хасана –  $2,69 \pm 0,1$  мкг/г, в траве из Хасана содержание Cr было наименьшим –  $2,4 \pm 0,1$  мкг/г. (рис. 2).

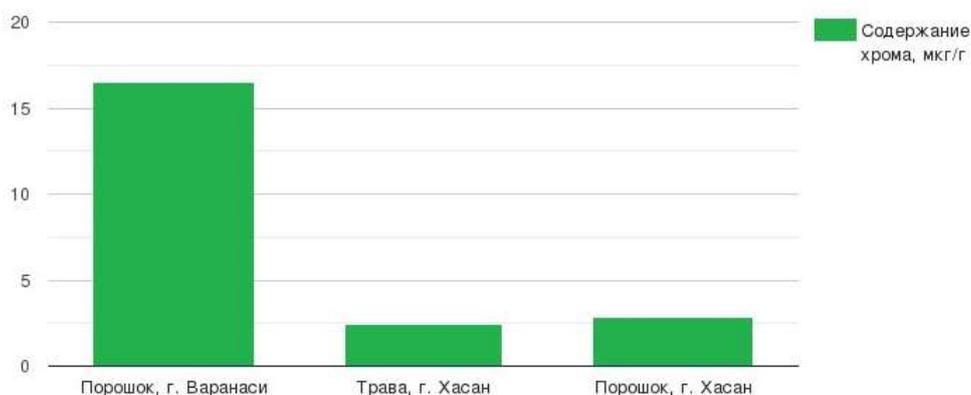


Рисунок 2. Содержание хрома в сырье *B. monnieri* из разных регионов

Превышение допустимых суточных норм тяжелых металлов может привести к ухудшению состояния здоровья.

Образцы лекарственного растительного сырья из г. Варанаси и г. Хасан не превышали допустимые суточные нормы тяжелых металлов, нерегламентированных нормативной документацией [4-6].

Обнаружено, что содержание металлов в сырье *B. monnieri* зависит от места его заготовки. В сырье из г. Варанаси были обнаружены более высокие концентрации свинца, ртути, кадмия, мышьяка, железа, меди и цинка, чем в сырье из г. Хасана. Это может быть связано с более сильным загрязнением окружающей среды в Варанаси, а также с различиями в почвенных условиях, влияющих на доступность и мобильность металлов для растений. В частности, в Варанаси почва имеет более низкое значение pH и более высокое содержание органических веществ, чем в Хасане (юг Индии), что способствует повышению растворимости и сорбции металлов. Поскольку г. Варанаси расположен на левом берегу Ганга, в районе преобладают аллювиальные почвы, характеризующиеся большим содержанием гумуса и железа. Это крупный город с развитой инфраструктурой, что может влиять на содержание токсикантов. Для г. Хасан характерны красно-желтые ферралитные почвы, которым свойственна аккумуляция железа, что обуславливает высокое содержание металла и в сырье (рис. 3).

Лекарственное растительное сырье Брахми входит в такие мировые нормативные документы, как Индийская Фармакопея, Британская Фармакопея и Аюрведическая Фармакопея. Регламентация проводится по содержанию свинца, кадмия, ртути и мышьяка. Содержание остальных тяжелых металлов не регламентируется, что может привести к превышению допустимых уровней нерегламентированных токсикантов, а также снижению качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и БАДов на основе *B. monnieri*.

В частных монографиях данных Фармакопей нормы отсутствовали, поэтому в качестве критериев безопасности использовали Общие Фармакопейные статьи (ОФС) [4-5]. Сравнительная характеристика показателей безопасности по содержанию тяжелых металлов представлена в таблице.

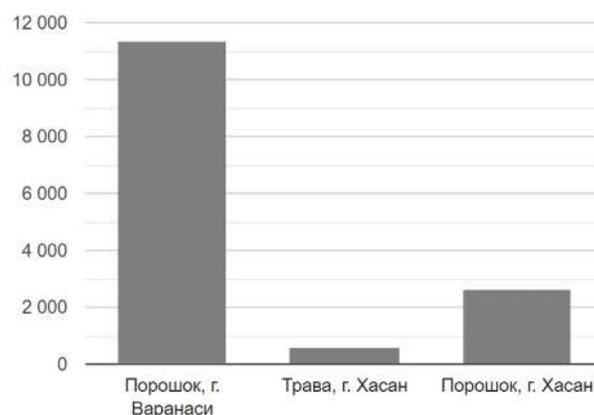


Рисунок 3. Содержание железа в сырье *B. monnieri* из разных регионов

Таблица – Сравнительная характеристика фармакопейных показателей безопасности по содержанию тяжелых металлов в сырье *B. monnieri*

Показатель	Нормативный документ		
	Индийская Фармакопея (2022)	Британская Фармакопея (2023)	Аюрведическая Фармакопея (2016)
Тяжелые металлы	Свинец не более 0,002 %	Кадмий – не более 0,0001 % Свинец – не более 0,0005 % Ртуть – не более 0,00001 %	Свинец – не более 0,001 % Мышьяк – не более 0,0003 % Кадмий – не более 0,00003 % Ртуть – 0,0001 %

Изученные образцы соответствовали требованиям Индийской, Аюрведической, Британской Фармакопей по содержанию свинца, мышьяка, ртути и кадмия. С точки зрения гармонизации Фармакопей разных стран образцы травы *B. Monnieri* не превышали норм ГФ РФ XV; полученные результаты не противоречили ранее опубликованным литературным данным.

Тяжелые металлы представляют серьезную проблему для окружающей среды и человеческого здоровья. Несмотря на установленные нормативные требования, по-прежнему существуют угрозы загрязнения лекарственного растительного сырья и дальнейшей интоксикации. При сильном загрязнении окружающей среды Бакопа будет в первую очередь кумулировать ртуть и кадмий. Поэтому расширение стандартизации препаратов и БАДов на основе *B. monnieri* по показателям содержания тяжелых металлов необходимо для минимизации негативного воздействия на организм человека. Культивирование лекарственных растений на экологически чистых территориях позволит улучшить качество фитопрепаратов.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 76.31.31 Фармакогнозия
- 76.31.35 Фармацевтическая химия

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hussain K., Abdussalam A. K., Ratheesh C., Nabeesa S. Heavy metal accumulation potential and medicinal property of *Bacopa monnieri* a paradox // *Journal of Stress Physiology & Biochemistry*. 2011. Vol. 7(4). P. 39-50.
2. Rama V., Majeti Narasimha V., Varalakshmi L. Trace Metals Accumulation in *Bacopa monnieri* and Their Bioaccessibility // *Planta Medica*. 2013. Vol. 79(12). P. 1081-1083. DOI: 10.1055/s-0032-1328713
3. Samapika N., Anuradha M., Devendra K. P. *Bacopa monnieri*: The Neuroprotective Elixir from the East—Phytochemistry, Pharmacology, and Biotechnological Improvement // *Bioactive Natural products in Drug Discovery*. 2020. N 22. P. 97-126. DOI:10.1007/978-981-15-1394-7\_2
4. *British Pharmacopoeia*. 120th ed. 2022.
5. *Indian Pharmacopoeia*. 9th ed. 2022.
6. *Ayurvedic Pharmacopoeia*. 9th ed. 2016.

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF HEAVY METALS IN BACOPA MONNIERI RAW PLANT MATERIAL FROM DIFFERENT REGIONS

Vasina A.V., 5<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0001-6979-6858), Bubnova U.S., 5<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0002-8257-8684)

Lavrova O.S., 2<sup>nd</sup> Master's student (ORCID: 0009-0004-4600-2615)

Scientific supervisor: Gravel I.V., Doctor of Pharmacy, professor (ORCID: 0000-0002-3735-2291)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

119991, Moscow, 2-4 Bolshaya Pirogovskaya str., Russian Federation

**E-mail:** vasina\_a\_v@student.sechenov.ru

Determination of heavy metals in dried whole herbs and powder of *Bacopa monnieri* (Plantaginaceae) (Hasan and Varanasi, India) using atomic adsorption spectroscopy. Comparative assessment of the existing regulatory documentation.

Medicinal plant raw materials traditionally used in the practice of Ayurveda are currently entering the Russian pharmaceutical market. Of particular interest is *Bacopa monnieri* (L.) Wettst (Plantaginaceae), a wetland species adapted to polluted areas. It is known that *B. monnieri* can accumulate heavy metals from the environment depending on the conditions in its habitat. Therefore, to obtain safe herbal medicines, standardization of toxicant content is necessary for different regions.

The content of eleven metals was determined in the samples. The research did not find any arsenic, bismuth, cadmium, nickel or lead in any of the samples. However, other, unregulated heavy metals were present. The studied samples met the requirements of the Indian, Ayurvedic, and British Pharmacopoeias for the content of lead, arsenic, mercury and cadmium. From the point of view of harmonization of Pharmacopoeias, in addition to all the regulatory documentation that included *B. monnieri*, these samples also met the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, edition XV. The toxic elements were consistent with previously published scientific data.

**Key words:** *heavy metals, Bacopa monnieri, medicinal plant raw materials, Ayurveda, standardization.*

## REFERENCES

1. Hussain K., Abdussalam A. K., Ratheesh C., Nabeesa S. Heavy metal accumulation potential and medicinal property of *Bacopa monnieri* a paradox // Journal of Stress Physiology & Biochemistry. 2011. Vol. 7(4). P. 39-50.
2. Rama V., Majeti Narasimha V., Varalakshmi L. Trace Metals Accumulation in *Bacopa monnieri* and Their Bioaccessibility // Planta Medica. 2013. Vol. 79(12). P. 1081-1083. DOI: 10.1055/s-0032-1328713
3. Samapika N., Anuradha M., Devendra K. P. *Bacopa monnieri*: The Neuroprotective Elixir from the East—Phytochemistry, Pharmacology, and Biotechnological Improvement // Bioactive Natural products in Drug Discovery. 2020. N 22. P. 97-126. DOI:10.1007/978-981-15-1394-7\_2
4. British Pharmacopoeia. 120th ed. 2022.
5. Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022.
6. Ayurvedic Pharmacopoeia. 9th ed. 2016.

УДК 615.07:543.423.1

### ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА НАСТОЕК, РЕАЛИЗУЕМЫХ ЧЕРЕЗ АПТЕЧНУЮ СЕТЬ

Галенко М.С., асп. 4 года (ORCID: 0000-0002-9050-5947)

Руководитель: Гравель И.В., доктор фарм. наук, профессор (ORCID: 0000-0002-3735-2291)

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Трубецкая улица, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

**E-mail:** marta.galenko@mail.ru

Определено и изучено содержание 17 элементов в настояшках из разных видов сырья, реализуемых через аптечную сеть. В образцах было обнаружено 16 искомым элементов, их содержание находилось в диапазоне 0-7,5 мг/кг. Содержание токсичных элементов не превышало уровней, установленных нормативной документацией.

**Ключевые слова:** *тяжелые металлы, настойки, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, фармакопея.*

Лекарственные растительные препараты (ЛРП) используются в медицинской практике для лечения и профилактики различных заболеваний. Одними из самых распространенных ЛРП являются настойки – они удобны для применения, не требуют больших дозировок, обладают широким спектром фармакологической активности (седативные, кардиотонические, общеукрепляющие, противовоспалительные и др.), предназначены для наружного и внутреннего применения. В Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации зарегистрировано 256 наименований настоек.

Растительные лекарственные препараты являются источником не только биологически активных веществ, но и минеральных элементов. Известно, что переход элементов из лекарственного растительного сырья в лекарственные формы и как следствие – в организм человека, зависит от природы растворителя, в спиртовые извлечения минеральные вещества переходят в меньших концентрациях, чем в настои и отвары. Однако частота применения отдельных наименований настоек обуславливает необходимость учитывать этот путь поступления элементов, в числе которых есть и токсичные (свинец, кадмий, ртуть и мышьяк). Кроме того, настойки, как любые препараты, которые находятся в гражданском обороте на территории Российской Федерации должны соответствовать всем требованиям качества и безопасности. Одним из важных показателей безопасности в лекарственных растительных препаратах является содержание тяжелых металлов и мышьяка.

Целью настоящей работы являлось изучение содержания 17 элементов (Al, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Sr, Mo, Cd, Sb, Hg, Pb) в настойках эвкалипта, пиона уклоняющегося, полыни горькой, мяты, семян лимонника, перца стручкового, женьшеня, аралии, боярышника, эхинацеи пурпурной, сабельника болотного и календулы, реализуемых через аптечную сеть. Для ее реализации было необходимо решить следующие задачи: апробировать ранее разработанную методику на АРП аптечного ассортимента разных производителей и наименований; изучить фактические концентрации тяжелых металлов и мышьяка в аптечных настойках и выявить наименования, которые отличаются наиболее высоким содержанием элементов.

Настойки 12 наименований (производства ООО «Тулская фармацевтическая фабрика», ООО «Кировская фармацевтическая фабрика», ЗАО «Эвалар») были приобретены в аптеке в пределах срока годности. Пробоподготовку и определение методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе ICP-MS 7900 (Agilent, США) проводили по разработанной нами ранее методике.

Результаты показали, что из 17 искомых элементов в изучаемых образцах было обнаружено 16. Ртуть в исследуемых образцах содержалась в концентрациях ниже предела обнаружения метода, свинец найден в 83 % образцов, за исключением настоек мяты и эхинацеи. Кадмий найден в 75 % образцов, не был найден в настойках лимонника, мяты и боярышника. Остальные элементы были обнаружены во всех образцах. В минимальных количествах присутствовали молибден, ванадий и сурьма, в максимальных – марганец. В наибольших количествах элементы обнаруживались в настойках сабельника и женьшеня, в минимальных – в настойке боярышника.

Содержание эссенциальных элементов (Mn, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Ni, Ti) находилось в диапазоне 0-7,5 мг/кг. Марганец обнаруживался в диапазоне 0,01-7,5 мг/кг и в максимальных количествах содержался в настойке сабельника. Содержание меди, цинка, кобальта и титана варьировало в диапазонах 0,09-1 мг/кг, 0,14-2,67 мг/кг, 0,0003-0,028 мг/кг и 0,02-0,15 мг/кг соответственно и в наибольших концентрациях находилось в настойке женьшеня. Содержание хрома было в диапазоне 0,004-0,022 мг/кг и максимально определялось в настойке лимонника. Молибден был обнаружен лишь в двух образцах и его содержание не превышало 0,14 мг/кг. Содержание стронция находится в диапазоне 0,0003-0,29 мг/кг и в максимальных количествах обнаруживался в настойке сабельника. Его содержание обратно пропорционально содержанию этанола в настойках. Содержание эссенциальных элементов соответствовало рекомендованным уровням потребления согласно требованиям ЕАЭС и таможенного союза.

Концентрации токсичных элементов не превышали значений, регламентированные нормативной документацией. Ртуть во всех образцах не была найдена, концентрации свинца не превышали 0,0024 мг/кг, кадмия 0,0009 мг/кг, мышьяка 0,01 мг/кг. Отмечено, что эти элементы не обнаружены в настойке мяты. Найденные концентрации не превышали норм для настоек, которые используются в качестве БАД.

Методика определения содержания тяжелых металлов и мышьяка методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, ранее разработанная авторами, пригодна для определения всего ассортимента настоек, представленного в аптечной сети. В изученных образцах настоек были найдены 16 элементов, содержание которых не превышало 7,5 мг/кг. Максимальные концентрации отдельных элементов обнаружены в настойках сабельника, женьшеня и лимонника. Содержание токсичных и эссенциальных элементов не превышало уровней, регламентированных нормативной документацией.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

76.31.35 Фармхимия

УДК 61.615.1

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Галкина Д.А., асп. 2 года обучения (ORCID: 0000-0002-0270-2888)

Руководитель: Плетенева Т.В., доктор химических наук, профессор (ORCID: 0000-0001-7297-980X)

Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН)

117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

E-mail: skretti@hotmail.com

В работе предложена методика определения подлинности лекарственного растительного сырья (ЛРС) разных ботанических родов без использования стандартных образцов (СО) путем обработки ИК-спектров в области «фингерпринт»

методом главных компонент (МГК). В результате возможна идентификация отдельных ботанических родов без разработки и применения дорогостоящих СО.

**Ключевые слова:** подлинность ЛРС, ИК-Фурье спектроскопия, метод главных компонент.

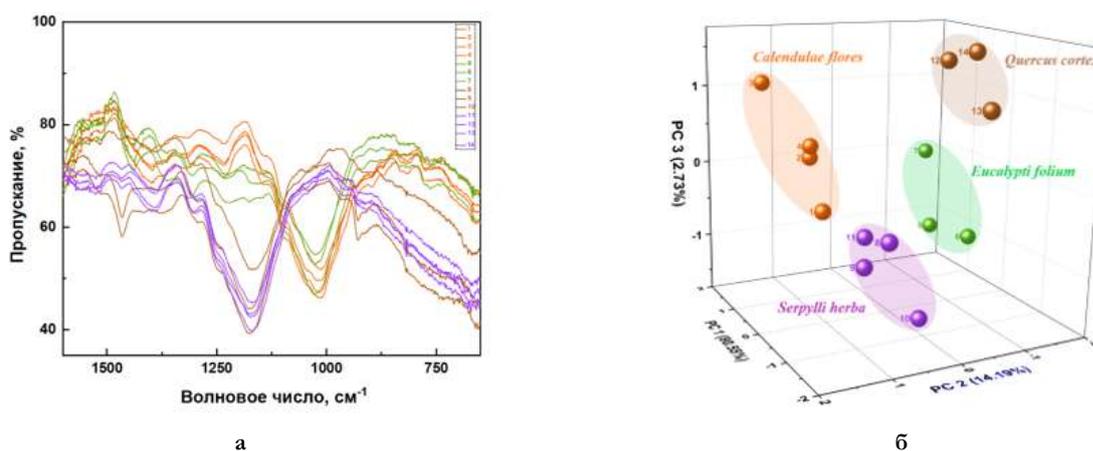
Прогресс в разработке синтетических и биотехнологических лекарственных средств (ЛС) не снижает доли растительных препаратов на фармацевтическом рынке [1, 2]. Контроль качества ЛРС с использованием колебательной и электронной спектроскопии затруднен, так как спектры анализируемых объектов не отражают специфичность разных ботанических родов из-за многокомпонентного химического состава [3-6]. Исследование ЛРС методом ИК-Фурье-спектроскопии с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) позволяет получить большой массив данных для заполнения первичной матрицы с координатами «волновое число – пропускание света». Математический подход преобразования первичной матрицы позволяет выявить геометрические координаты – ГК и использовать их для показателя «подлинность» без разработки и применения дорогостоящих СО. [7].

**Цель:** разработать методику идентификации ЛРС на основе ИК-спектроскопии с последующей хемометрической обработкой спектральных результатов МГК.

Объекты исследования: реализуемое через аптечную сеть ЛРС антибактериального и противовоспалительного действия: календулы цветки (*Calendulae flores*) (N= 4), эвкалипта листья (*Eucalypti folium*) (N=3), дуба кора (*Quercus cortex*) (N=3); чабреца трава / тимьяна ползучего (*Serpylli herba/ Thymus serpyllum L.*) (N=4); кардиотонического, седативного, гипотензивного действия: валерианы лекарственной корневища с корнями (*Valerianae officinalis rhizomata cum radicibus*) (N= 5), пустырника трава (*Leonuri herba*) (N=5), боярышника плоды (*Crataegi fructus*) (N=5). ЛРС диспергировали на ножевой мельнице (Selecline, КНР) и просеивали сквозь нейлоновые сита с диаметром пор 63 мкм (Fisher Bioblock Scientific, США). ИК-спектры получали с помощью ИК-Фурье спектрометра с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) с алмазным кристаллом (Agilent Cary 630, США). Диапазон измерения 4000-650 см<sup>-1</sup>, разрешение – менее 2 см<sup>-1</sup>, правильность волнового числа ±0,05 см<sup>-1</sup>, воспроизводимость волнового числа ±0,005 см<sup>-1</sup>. Обработку результатов осуществляли с использованием программных пакетов OriginPro 2021 (OriginLab, USA).

ИК-спектры образцов ЛРС разных ботанических родов в средней ИК-области не имеют существенных различий, по положению и интенсивности полос пропускания. В связи с этим, невозможно создать библиотеку ИК-спектров ЛРС, которая могла бы использоваться для их идентификации. [8]. Как было показано ранее [9], использование МГК в определении подлинности ЛРС трёх ботанических родов возможно на основе ИК-спектров, полученных во всем интервале волновых чисел. Но, как оказалось, в некоторых случаях, добавление в спектральную библиотеку данных других фармакологических классов нарушает ожидаемый результат дискриминантного анализа. В связи с этим в настоящем исследовании область волновых чисел была ограничена наиболее информативным интервалом 1500-650 см<sup>-1</sup> [10].

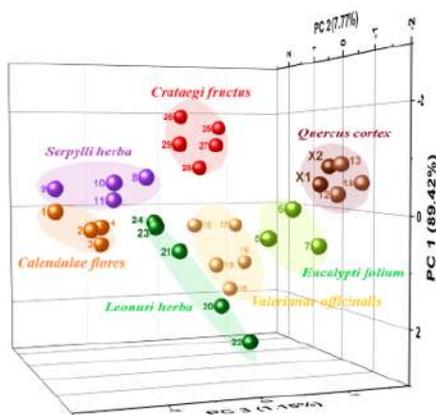
Накопленные спектральные результаты ЛРС разных ботанических родов, производителей и серий в области волновых чисел от 1500 см<sup>-1</sup> до 650 см<sup>-1</sup> были помещены в специальную библиотеку. Хемометрический анализ 14 различных образцов с выбранным шагом значений волновых чисел (N<sub>i</sub> = 913) позволил оперировать с первичной матрицей X, включающей более 10 тыс. значений: N(X) = 14 x 913 = 12 782 (рис. 1).



**Рисунок 1.** ИК-спектры ЛРС в области 1500-650 см<sup>-1</sup> (а) и результат хемометрической обработки (МГК) ИК-спектров в области «фингерпринт» (б). Лекарственные травы: 1-4 – календулы; 5-7 – эвкалипта листья, 8-10 – кора дуба; 11-14 – чабреца трава

Для характеристики специфичности метода, требуемой для оценки подлинности [11, 12] ЛРС в библиотеку спектральных данных были включены образцы растительных препаратов неизвестного происхождения («слепые образцы» X1, X2). Кроме того, созданная библиотека спектральных результатов была дополнена образцами ЛРС другого фармакологического класса – кардиотонического, седативного, гипотензивного действия: валерианы лекарственной корневища с корнями (N= 5), пустырника трава (N=5), боярышника плоды (N=5). При этом общая база данных для включения в первичную матрицу достигла почти 30 тыс значений: N(X) = 31 x 913 = 28 303. Анализ методом ГК показал, что

неизвестное сырьё заняло область, соответствующую коре дуба, что позволило безошибочно определить природу ЛРС, предоставленное заказчиком (рис. 2). Три образца ЛРС выбранной дополнительной фармакологической группы образовали отдельные не перекрывающиеся кластеры.



**Рисунок 2.** Результат хемометрической обработки (МГК) ИК-спектров трехмерной модели в области «фингерпринт».  
ЛРС: 1-4 – календулы цветки; 5-7 – эвкалипта листья; 8-11 – чабреца трава; 12-14 – кора дуба; 15-19 – корневища с корнями валерианы; 20-24 – трава пустырника; 25-29 – плоды боярышника; X1-X2 – «слепые образцы»

Таким образом, разработана методика определения подлинности ботанических родов ЛРС без использования СО.

Разработанная методика определения подлинности ЛРС разных ботанических родов, сочетающая ИК-спектрометрию НПВО в области 1500-650 см<sup>-1</sup> и хемометрическую обработку с использованием МГК позволяет идентифицировать лекарственные растения без применения СО. Методика может быть рекомендована для рассмотрения в качестве основы для общей фармакопейной статьи «Определение подлинности лекарственного растительного сырья».

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.31 Фармакогнозия

76.31.35 Фармхимия

## ЛИТЕРАТУРА

- Chapter Five – Classification and Authentication of Plants by Chemometric Analysis of Spectral Data Author links open overlay panel / D. de C. Lopes, A. J. S. Neto // Comprehensive Analytical Chemistry. 2018. Vol. 80. P. 105-125. DOI: 10.1016/bs.coac.2018.03.009
- WHO traditional medicine strategy: 2014-2023 // World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112501> (Accessed: 02.02.2024)
- An Updated Review on the Multifaceted Therapeutic Potential of *Calendula officinalis* L. / K. Shahane [et.al] // Pharmaceuticals. 2023. Vol. 16(4) P. 611. DOI:10.3390/ph16040611M.C.
- Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity / M. C. Dias [et.al] // Molecules. 2021. Vol. 26(17). P. 5377. DOI: 10.3390/molecules26175377
- Potential Health Benefits of Plant Food-Derived Bioactive Components: An Overview / M. Samtiya [et.al] // Foods. 2021. Vol. 10(4). P. 839. DOI: 10.3390/foods10040839
- Phytochemical and Psychotropic Research of Motherwort (*Leonurus cardiaca* L.) Modified Dry Extracts / O. Koshovyi [et.al] // Plants. 2021. Vol. 10(2) P. 230. DOI: 10.3390/plants10020230
- Chemometric Assessment of Chromatographic Methods for Herbal Medicines Authentication and Fingerprinting / I. A. Sima [et.al] // Journal of Chromatographic Science. 2017. Vol. 56(1). P. 49-55. DOI: 10.1093/chromsci/bmx080
- Колосова О. А. Изучение возможности применения ИК-спектроскопии для идентификации сырья валериан сомнительной и волжской // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т. 11. N 3. С. 162-172. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-162-172
- The new approaches to identification of tinctures and medicinal plants / T. V. Pleteneva [et.al] // International Journal of Applied Pharmaceutics. 2024. Vol. 16(2). P. 306-312. DOI: 10.22159/ijap.2024v16i2.49780
- Application of near- and mid-infrared spectroscopy combined with chemometrics for discrimination and authentication of herbal products: a review / A. Rohman [et.al] // J. App Pharm Sci. 2019. Vol. 9(3). P. 137-147. DOI: 10.7324/JAPS.2019.90319
- ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик // Государственная фармакопея РФ XV изд. Том 1. 2018. URL [https:// pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15](https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15) (Дата обращения: 02.02.2024)
- ICH Q2(R2) Guideline on validation of analytical procedures // European medicines agency. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q2r2-guideline-validation-analytical-procedures-step-5-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q2r2-guideline-validation-analytical-procedures-step-5-revision-1_en.pdf) (Accessed: 02.02.2024)

## SUMMARY

### DETERMINING THE AUTHENTICITY OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS WITHOUT USING REFERENCE SAMPLES

Galkina D.A., 2<sup>st</sup> year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-0270-2888)

Academic advice: Pleteneva T.V. Doctor of Chemical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0001-7297-980X)

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation

**E-mail:** skretti@hotmail.com

The paper proposes a method for determining the authenticity of medicinal plant raw materials of various botanical genera without using standard samples by processing IR spectra in the «fingerprint» area using the principal component method (PCA). As a result, it is possible to identify individual botanical genera without developing and using expensive standard samples.

**Key words:** *identity medical plant, FTIR spectrometry, principal component analysis.*

## REFERENCES

1. Chapter Five – Classification and Authentication of Plants by Chemometric Analysis of Spectral Data Author links open overlay panel / D. de C. Lopes, A. J. S. Neto // Comprehensive Analytical Chemistry. 2018. Vol. 80. P. 105-125. DOI: 10.1016/bs.coac.2018.03.009
2. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023 // World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112501> (Accessed: 02.02.2024)
3. An Updated Review on the Multifaceted Therapeutic Potential of Calendula officinalis L. / K. Shahane [et.al] // Pharmaceuticals. 2023. Vol. 16(4) P. 611. DOI:10.3390/ph16040611M.C.
4. Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity / M. C. Dias [et.al] // Molecules. 2021. Vol. 26(17). P. 5377. DOI: 10.3390/molecules26175377
5. Potential Health Benefits of Plant Food-Derived Bioactive Components: An Overview / M. Samtiya [et.al] // Foods. 2021. Vol. 10(4). P. 839. DOI: 10.3390/foods10040839
6. Phytochemical and Psychotropic Research of Motherwort (Leonurus cardiaca L.) Modified Dry Extracts / O. Koshovyi [et.al] // Plants. 2021. Vol. 10(2) P. 230. DOI: 10.3390/plants10020230
7. Chemometric Assessment of Chromatographic Methods for Herbal Medicines Authentication and Fingerprinting / I. A. Sima [et.al] // Journal of Chromatographic Science. 2017. Vol. 56(1). P. 49-55. DOI: 10.1093/chromsci/bmx080
8. Kolosova O. A. Studying the possibility of using IR spectroscopy to identify raw materials of valerian dubious and Volga // Development and registration of medicines. 2022. Vol. 11(3). P. 162-172. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-162-172 (In Russ)
9. The new approaches to identification of tinctures and medicinal plants / T. V. Pleteneva [et.al] // International Journal of Applied Pharmaceutics. 2024. Vol. 16(2). P. 306-312. DOI: 10.22159/ijap.2024v16i2.49780
10. Application of near- and mid-infrared spectroscopy combined with chemometrics for discrimination and authentication of herbal products: a review / A. Rohman [et.al] // J. App Pharm Sci. 2019. Vol. 9(3). P. 137-147. DOI: 10.7324/JAPS.2019.90319
11. OFS.1.1.0012 Validaciya analiticheskikh metodik // Gosudarstvennaya farmakopeya RF XV ed. Vol. 1. 2018. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15> (Accessed: 02.02.2024). (In Russ)
12. ICH Q2(R2) Guideline on validation of analytical procedures // European medicines agency. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q2r2-guideline-validation-analytical-procedures-step-5-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q2r2-guideline-validation-analytical-procedures-step-5-revision-1_en.pdf) (Accessed: 02.02.2024)

УДК 54.543.554.6

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФТОРИД-ИОНОВ В КОСМЕТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Двойных Д.Д., студ. 3 курса

Научный руководитель: Зубакина Е.А., канд. хим. наук., доцент

(ORCID: 0000-0002-1785-7639, ResearcherID N-1054-2013)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** darya.dvojnyh@spcru.ru

Рассмотрено применение ионоселективных электродов для контроля качества косметических продуктов. Разработана экспрессная методика ионометрического определения содержания F<sup>-</sup>: подобраны оптимальные условия извлечения фторида из многокомпонентной матрицы, а также подобран фоновый электролит для измерения ЭДС электрохимической ячейки. Определено массовое содержание фторид-иона в образцах теней для век и губной помады.

**Ключевые слова:** *фторид-ион, прямая потенциометрия, ионоселективный электрод, содержание фторидов, косметика.*

Фторид-ион является микроэлементом и имеет важное значение для поддержания состояния здоровья. Среднесуточная физиологическая потребность во фторидах для взрослого человека составляет 2-3 мг, причем ее 70 % поступает с питьевой водой и 30 % – с пищей. В организме фторид находится в виде труднорастворимых солей кальция, железа, магния, которые входят в состав костей и зубной эмали, а также в свободном виде.

Токсическая доза фторидов для человека 20 мг, 5-10 г является летальной дозой. При их избыточном количестве проявляется флюороз – хроническая фтористая интоксикация, связанная с поражением костной системы. Помимо этого, избыток фторида нарушает белковообразующую функцию печени и синтез некоторых гормонов.

Соединения фтора иногда добавляют в косметику в качестве консервантов и некоторых пигментов. Несмотря на широкое использование теней для век, это косметическое средство может оказывать неблагоприятное воздействие на поверхность глаз, обладающих тонкой и чувствительной кожей. Особое внимание следует уделять концентрации такого раздражителя, как  $F^-$ , так как его высокая концентрация может вызывать аллергические реакции. В недавнем исследовании были проанализированы образцы теней для век из Бразилии, Китая и Франции, и концентрация фторидов составила от 0,8 до 2,7 ppm, что считается широким диапазоном концентраций и заслуживает внимания [1]. Поэтому существует необходимость строгого нормирования и постоянного контроля содержания данного галогена с целью обеспечения безопасности потребителей.

Для определения фторид-ионов используют различные методы. Ионная хроматография позволяет определять многие неорганические вещества, в том числе фториды, в различных объектах анализа [2]. Высокой чувствительности позволяет достигнуть использование газовой хроматографии и ВЭЖХ. К. Дж. Пэнг со своей командой в 2004 году описали метод определения фтора методом обращенно-фазовой ВЭЖХ [3]. Фторид,  $La^{3+}$  и комплексон ализарина образуют тройной комплекс  $F-La^{3+}$ -комплексон ализарина, который отделяют от матрицы с использованием смеси метанол-вода. В данной статье используется спектрофотометрический детектор, так как образующийся комплекс оптически активный, однако чувствительность и точность метода ограничены из-за перекрытия полос поглощения комплекса  $La^{3+}$ -ализаринового комплексона и тройного комплекса со фторидом. Недостаток данных методов состоит в использовании дорогостоящего оборудования, что не позволяет использовать такие способы в испытательных лабораториях.

Капиллярный электрофорез, основанный на различиях в подвижности заряженных молекул или ионов, используется реже из-за сложности в пробоподготовке. П. Ван с группой исследователей в 1997 году опубликовали статью на тему одновременного определения монофторфосфата (МФП) и фтора в зубной пасте методом капиллярного электрофореза с УФ-детектором [4]. Основным параметром КЭ, влияющим на разделение, является концентрация электролита-носителя и pH буфера, поскольку они влияют на электрофоретическую подвижность растворенных веществ. В качестве конечного буфера был выбран раствор, содержащий 10 мМ хромата и 0,1 мМ ЦТАБ, позволяющий обеспечить pH раствора равным 9. Такое значение, по мнению авторов, позволило добиться наилучших показателей разделения МФП и фторид-ионов. Калибровочные графики были линейны в диапазоне 0,1-1,5 мкг/см<sup>3</sup> для фтора и 0,4-4,5 мкг/см<sup>3</sup> для МФП. Предел количественного определения составляли для МФП 0,4 мкг/см<sup>3</sup> и 0,1 мкг/см<sup>3</sup> для фторида.

В настоящее время широко применяется прямая потенциометрия, основанная на измерении ЭДС электрохимической цепи, содержащей соответствующий ионоселективный электрод, в данном случае фторид-селективный. Самая большая трудность в измерении фтора методом прямой потенциометрии – наличие ионов, образующих комплекс с фтором. Для решения этой проблемы используются различные маскирующие агенты, используются, например цитрат, СДГА, ДТРА, ТИСАВ и ЭДГА. Метод прост, не требует дорогостоящих приборов и реактивов, имеет высокую чувствительность и селективность, является экспрессным и легко может быть автоматизирован.

Однако определение фторид-ионов в косметических продуктах имеет ряд затруднений, связанных с пробоподготовкой. Данные объекты анализа имеют сложный матричный состав, что может привести к ошибочным результатам определения. В 2013 году Масуд Кайхан и Марнам Хоссейни Галено опубликовали методику определения фтора в зубной пасте с использованием парофазного анализа однокпельной микроэкстракции [5].

В 2019 году Т. Ваниз со своей командой провели косвенное определение хлора и фтора в тенях для век методом ионной хроматографии после экологически чистого метода пробоподготовки, основанного на жидком озолении пробы с использованием СВЧ-минерализации [6]. Для улучшения извлечения Cl и F из матрицы образца авторы использовали микрокристаллическую целлюлозу. Метод был выбран с целью последующего косвенного определения Cl и F с помощью ионной хроматографии из-за его характеристик и эффективности для улетучивания галогенов из неорганических матриц.

**Актуальность работы:** существующие методики определения фторид-ионов в выбранных анализах предполагают длительную и многостадийную пробоподготовку, что затрудняет проведение анализа, поэтому необходимо усовершенствование данной стадии.

**Цель работы:** определение содержания фтора в косметических средствах прямой потенциометрией с использованием фторид-селективного индикаторного электрода.

**Задачи:**

- изучить различные методы определения содержания фторид-ионов в объектах;
- подобрать оптимальные условия для анализа косметических средств;
- разработать методику определения фторидов в косметических продуктах;
- провести статистическую обработку результатов.

В качестве анализируемого объекта были выбраны три образца теней торговой марки «Gosh» и два образца губной помады: «NYX» и «L'Oreal Paris».

Для приготовления основного калибровочного раствора  $\text{NaF}$  концентрацией 0,1 моль/л использовали натрий фтористый (ЛенРеактив, Россия). Точную навеску 0,4199 фтористого натрия поместили в мерную колбу объемом 100 мл, после добавили 30 мл дистиллированной воды и тщательно перемешали, довели объем раствора до метки.

*Уксусно-ацетатный буферный раствор.*

Уксусно-ацетатный буферный раствор готовили соответственно ГОСТ 7983-99. В мерную колбу объемом 500 мл поместили 52,00 г уксуснокислого натрия, 3,00 г лимоннокислого натрия, 0,30 г трилона Б, 29,20 г хлористого натрия и 8 мл ледяной уксусной кислоты. После чего добавляли 200-300 мл дистиллированной воды и тщательно перемешали.

*Раствор аммония углекислого с концентрацией 0,5 моль/л.*

В мерную колбу объемом 100 мл с помощью пипетки поместили 25 мл аммония углекислого 2 н, затем довели до метки дистиллированной водой и перемешали.

*Раствор нитрата калия с концентрацией 1 моль/л.*

На аналитических весах брали навеску 25,35 г нитрата калия и помещали ее в мерную колбу вместимостью 250 мл, добавили дистиллированную воду до метки и тщательно перемешивали.

pH раствора проверяли потенциометрически с помощью pH-метра-иономера «ЭКСПЕРТ-001» и комбинированного электрода ЭСАК-01.7. При необходимости концентрацию ионов водорода доводили до требуемого значения раствором гидроокиси натрия или уксусной кислотой.

Исследования проводили при температуре 25 °С с помощью иономера «Эксперт-001». В качестве индикаторного электрода использовали фторид-селективный электрод марки «Вольта», имеющего диапазон линейности электродной функции в интервале концентраций ионов фтора от  $3 \cdot 10^{-6}$  до  $10^{-1}$  моль/л. Электродом сравнения являлся хлорид – серебряный электрод. Фторидный электрод после длительного хранения в сухом виде вымачивали в растворе  $\text{NaF}$  с концентрацией  $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л в течение 24 ч.

Результаты анализа оценивались по относительному стандартному отклонению (RSD) и выражались в процентах RSD. Правильность полученных данных подтверждена методом «введено-найдено». Все реактивы, используемые в работе, имели квалификацию не ниже ч.д.а.

Метод заключается в измерении концентрации фторид-иона с помощью фторидного электрода после обработки пробы теней раствором углекислого аммония и последующего ультразвукового извлечения.

В качестве фонового электролита было проведено сравнение нескольких растворов для поддержания ионной силы: раствора нитрата калия с концентрацией 1 моль/л и уксусно-ацетатного буферного раствора с pH 5,0-5,5. Для диапазона линейности электродной функции измеряли потенциал фторидного электрода в каждом из стандартных растворов с концентрацией фторид-ионов от  $1 \cdot 10^{-1}$  моль/л до  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/л. В пластиковый стакан вместимостью 50 мл помещали 20 мл стандартного раствора фторида натрия, 10 мл раствора нитрата калия. Раствор тщательно перемешивали с помощью магнитной мешалки, погружали электроды, после стабилизации потенциала (примерно через 3 минуты) измеряли значение.

Из полученных данных было определено, что функция линейна в диапазоне от  $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л до  $1 \cdot 10^{-1}$  моль/л при использовании нитрата калия в качестве индифферентного электролита. При использовании уксусно-ацетатного буфера линейность достигается в диапазоне от  $1 \cdot 10^{-5}$  до  $1 \cdot 10^{-1}$  моль/л.

Предел обнаружения (ПО) рассчитали по формуле 1:

$$\text{ПО} = 3,3 * \frac{S}{b}, \quad (1)$$

где S – стандартное отклонение свободного члена уравнения регрессии;

b – коэффициент чувствительности, представляющий собой отношение аналитического сигнала к определяемой величине (тангенс угла наклона электродной функции).

Предел количественного определения (ПКО) для анализируемых проб рассчитывали по формуле 2:

$$\text{ПКО} = 10 * \frac{S}{b}. \quad (2)$$

Из экспериментальных данных было установлено, что ПО при использовании нитрата калия составил  $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л, а в случае уксусно-ацетатного буфера –  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л. ПКО для нитрата калия равен  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л, для уксусно-ацетатного буфера –  $5,6 \cdot 10^{-5}$  моль/л.

Таким образом, для дальнейшей работы в качестве фонового электролита был выбран раствор нитрата калия с концентрацией 1 моль/л, который позволяет определять более низкое содержание фторид-ионов. Коэффициент корреляции полученной зависимости составил 0,999.

Анализ проводили по следующей методике:

Навески образцов теней и губной помады массой 0,5 г помещали в стеклянный стакан объемом 50 мл, добавляли 10 мл аммония углекислого, для устранения ионов кальция, и устанавливали в ультразвуковую ванну на 20 мин. Пробу фильтровали при помощи фильтра синяя лента. Далее к полученному фильтрату добавляли 10 мл раствора нитрата калия. pH пробы контролировали по универсальной индикаторной бумаге добавлением 0,1М раствора соляной кислоты. После перемешивания полученного раствора магнитной мешалкой и стабилизации потенциала (примерно через 3 минуты) измеряли его значение. Опыт повторяли три раза, по среднему значению определяли содержание фторид-иона в образцах. Полученные данные представлены в таблице 1 и 2.

**Таблица 1 – Результаты анализа количественного определения фторид-ионов в тенях для век (n=3, P=0,95)**

Проба	Содержание фторид-ионов, ppm		RSD, %
	Введено F-	Найдено F-	
Золотые	–	65 ± 7	4,3
	350	379,9 ± 1,5	0,16
Жемчужные	–	35 ± 3	3,3
	350	377 ± 4	0,36
Розовые	–	36 ± 4	4,3
	350	378,0 ± 1,3	0,15

**Таблица 2 – Результаты анализа количественного определения фторид-ионов в губной помаде (n=3, P=0,95)**

Проба	Содержание фторид-ионов, ppm		RSD, %
	Введено F-	Найдено F-	
NYX	–	37 ± 4	4,3
	350	377 ± 0,5	0,06
L'Oreal Paris	–	40 ± 5	4,5
	350	375,6 ± 0,7	0,08

Для анализируемых проб рассчитали ПО по формуле (1). Он составил 2 ppm.

Из представленных данных можно сделать вывод, что в анализируемых объектах присутствуют фторид-ионы, данная методика подходит для анализа объектов сложного состава.

- рассмотрены различные методы определения содержания фторид-ионов;
- разработана методика потенциометрического определения содержания фторидов с использованием фторид-селективного электрода, которая позволяет снизить трудозатраты, необходимые на сложную пробоподготовку;
- с помощью предлагаемой методики определено содержание фторид-ионов в образцах теней для век и губной помады.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.15.33 Электрохимия

31.19.00 Аналитическая химия

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fluorine in eye shadow: Development of method using high-resolution continuum source graphite furnace molecular absorption spectrometry via calcium mono-fluoride with direct solid sample introduction / A. R. Borges [et al.] // *Microchemical Journal*. 2016. Vol. 124. P. 410-415. DOI: 10.1016/j.microc.2015.09.025.
2. Юсенко Е. В., Капсаргин Ф. П., Нестеренко П. Н. Определение фторид-ионов в мочевых камнях методом ионной хроматографии // *Журнал аналитической химии*. 2014. Т. 69. N 5. С. 523-528. DOI: 10.7868/S0044450214050156.
3. Determination of fluoride in water by reversed phase high-performance liquid chromatography using F<sup>-</sup>-La<sup>3+</sup>-alizarin complexone ternary complex / X. R. Xu [et al.] // *Chromatographia*. 2004. Vol. 59(11). P. 745-747. DOI: 10.1365/s10337-004-0312-y.
4. Wang P., Li S. F. Y., Lee H. K. Simultaneous determination of monofluorophosphate and fluoride in toothpaste by capillary electrophoresis // *Journal of Chromatography A*. 1997. Vol. 765(2). P. 353-359. DOI: 10.1016/S0021-9673(96)00926-0.
5. Kaykhaïi M., Ghalehno M. H. Rapid and Sensitive determination of fluoride in toothpaste and water samples using headspace single drop microextraction-gas chromatography // *Analytical Methods*. 2013. Vol. 5(20). P. 5622. DOI: 10.1039/c3ay41004h.
6. Indirect determination of chlorine and fluorine in eye shadow by ion chromatography after an eco-friendly sample preparation method based on combustion reaction / V. C. Costa [et al.] // *Microchemical Journal*. 2019. Vol. 150(3). P. 104125. DOI: 10.1016/j.microc.2019.104125.

## SUMMARY

### DETERMINATION OF FLUORIDE IONS IN COSMETIC PRODUCTS

Dvoynikh D.D., 3<sup>th</sup> year student

Project leader: Zubakina E.A., PhD in Chemistry, associate professor of the department analytical chemistry

(ORCID: 0000-0002-1785-7639, ResearcherID N-1054-2013)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

179376, St. Petersburg, Prof. Popov St., d.14, lit A, Russian Federation

E-mail: darya.dvoynikh@spcpcu.ru

The mass content of fluoride ion was determined in three samples of eye shadow and two samples of lipstick.

The use of ion-selective electrodes for quality control of cosmetic products is considered. An express method for the ionometric determination of F<sup>-</sup> content has been developed: optimal conditions for the extraction of fluoride from a multicomponent matrix

have been selected, and an indifferent electrolyte has been selected for measuring the EMF of an electrochemical cell. The mass content of fluoride ion in samples of eye shadow and lipstick was determined.

**Key words:** *fluoride ion, potentiometry, ion-selective electrode, fluoride content, allergens, cosmetics.*

#### REFERENCES

1. Fluorine in eye shadow: Development of method using high-resolution continuum source graphite furnace molecular absorption spectrometry via calcium mono-fluoride with direct solid sample introduction / A. R. Borges [et al.] // *Microchemical Journal*. 2016. Vol. 124. P. 410-415. DOI: 10.1016/j.microc.2015.09.025.
2. Yusenko E. V., Kapsargin F. P., Nesterenko P. N. Determination of fluoride ions in urinary stones by ion chromatography // *Journal of Analytical Chemistry*. 2014. Vol. 69(5). P. 474-479. DOI: 10.7868/S0044450214050156. (In Russ)
3. Determination of fluoride in water by reversed phase high-performance liquid chromatography using F<sup>-</sup>-La<sup>3+</sup>-alizarin complexone ternary complex / X. R. Xu [et al.] // *Chromatographia*. 2004. Vol. 59(11). P. 745-747. DOI: 10.1365/s10337-004-0312-y.
4. Wang P., Li S. F. Y., Lee H. K. Simultaneous determination of monofluorophosphate and fluoride in toothpaste by capillary electrophoresis // *Journal of Chromatography A*. 1997. Vol. 765(2). P. 353-359. DOI: 10.1016/S0021-9673(96)00926-0.
5. Kaykhani M., Ghalehno M. H. Rapid and Sensitive determination of fluoride in toothpaste and water samples using headspace single drop microextraction-gas chromatography // *Analytical Methods*. 2013. Vol. 5(20). P. 5622. DOI: 10.1039/c3ay41004h.
6. Indirect determination of chlorine and fluorine in eye shadow by ion chromatography after an eco-friendly sample preparation method based on combustion reaction / V. C. Costa [et al.] // *Microchemical Journal*. 2019. Vol. 150(3). P. 104125. DOI: 10.1016/j.microc.2019.104125.

УДК 340.67

#### АКТУАЛЬНОСТЬ РАЗРАБОТКИ МЕТОДИК ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ИНТОКСИКАЦИЙ РЯДОМ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ГРУППЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ (обзор)

Дегтяренко Б.В., студ. 4 курса фармацевтического факультета (ORCID: 0009-0004-0314-4744),

Викман П.С., асс. кафедры фармацевтической химии, асп. 3 курса обучения (ORCID: 0000-0002-5446-8464)

Руководитель: Стрелова О.Ю., зав. кафедрой фармацевтической химии, профессор, д.фарм.н.  
(ORCID: 0000-0001-6737-1023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** bogdan.degyarenko@spcpcu.ru

Рассмотрены лекарственные препараты группы нейролептиков по актуальным с точки зрения химико-токсикологического анализа параметрам, обусловлена актуальность разработки методик дифференциальной диагностики острых интоксикаций.

**Ключевые слова:** *галоперидола деканоат, зуклопентиксола деканоат, флупентиксола деканоат, флуфеназина деканоат, палиперидона пальмитат, рисперидон, арипипразол, химико-токсикологическая характеристика, обзор.*

Сегодня на рынке Российской Федерации представлено большое количество препаратов группы нейролептиков (антипсихотиков) двух групп. Они являются основными фармакологическими средствами для лечения шизофрении, могут назначаться для лечения биполярного аффективного расстройства и многих других заболеваний. Широта их медицинского применения и относительная доступность в немедицинских целях из-за отпуска на бланке формы N 107-1/у, отсутствия требования вести по ним ПКВ, плохой осведомлённости сотрудников аптеки по отпуску ЛП делают нейролептики (антипсихотики) частыми причинами возникновения передозировок вплоть до летального исхода, способом совершить суицид. Тем не менее, они являются недостаточно изученными в химико-токсикологическом отношении [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Современная фармакотерапия шизофрении может включать приём арипипразола, галоперидола, зуклопентиксола, палиперидона, рисперидона, флупентиксола, флуфеназина, клозапина. Современные стандарты рекомендуют придерживаться монотерапии заболевания, но на практике многообразие клинических проявлений шизофрении и многочисленные сопутствующие заболевания нередко (более чем у 50 % госпитализированных больных) требуют применения комбинаций различных препаратов, что существенно увеличивает риск развития лекарственных взаимодействий, побочных эффектов и преждевременную смерть. Так, комбинирование клозапина с рисперидоном или арипипразолом может иметь преимущества по сравнению с монотерапией. Возможны и другие комбинации нейролептиков (и комбинации нейролептиков с препаратами других фармакологических групп), обоснованные с точки зрения теоретической фармакодинамики, а именно – действие на разные рецепторы. Также в некоторых случаях терапии возможны переходы с одного нейролептика на другой после повышения дозировки первого до максимальной и отсутствии терапевтического эффекта, что может привести к риску передозировки. Препараты характеризуются множеством противопоказаний, так, например, при нейроэндокринных нарушениях, связанных с гиперпролактинемией, пациентам не рекомендуется принимать рисперидон. Пациентам с судорожным синдромом или снижением порога судорожной готовности при шизофрении не рекомендуется клозапин. В некоторых случаях не представляется возможным выявление тех или иных противопоказаний у пациентов, что также может привести к токсическому влиянию ЛП. При терапии шизофрении

рекомендуется стремиться использовать более низкие терапевтические дозировки препаратов, но в случае острых эпизодов возможно применение ударных дозировок, что также может привести к токсическому влиянию ЛП [7, 8, 9].

Несмотря на большое количество исследований о фармакологических свойствах и токсичности нейролептиков, в научных изданиях отсутствует информация о доступных специфических методиках изолирования и идентификации их из биоматериала, особенно при взаимном присутствии. Имеющиеся экспериментальные данные неоднозначны и недостаточны для получения универсальной методики обнаружения этих препаратов. Трудности возникают при попытках первичной клинической диагностики интоксикаций данной группой психоактивных веществ, поскольку клинические проявления отравлений нейролептиками зачастую неспецифичны, это обуславливает ценность их определения в биоматериале [6].

**Галоперидол деканоат** – типичный нейролептик группы бутирофенона в пролонгированной жирорастворимой форме. Сильный антипсихотический эффект связан с сильной блокадой центральных дофаминовых D2-рецепторов. В рекомендуемых дозах слабо блокирует альфа1-адренорецепторы, не обладает антигистаминным и холиноблокирующим действием. После глубокой внутримышечной инъекции (25-150 мг) медленно гидролизуются с образованием свободного галоперидола, который всасывается в системный кровоток. Концентрация в плазме достигает максимума через 3-9 дней после инъекции, равновесная концентрация в плазме пациентов, получающих ежемесячные инъекции, достигается через 2-4 месяца. Летальная дозировка превышает 3 г, токсические эффекты наблюдаются при концентрации в крови 50 мг/мл. Описаны случаи суицидов, при которых концентрация галоперидола в крови сердца, головного мозга и печени составляла 1,2 мг/л, 2,7 мг/л и 10,8 мг/мл соответственно. Связывается с белками плазмы на 88-92 %, легко проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени путём глюкуронирования, восстановлением до кетонов (23 %), окислительным N-деалкилированием с образованием производных пиридиния. С мочой выводится примерно 30 %, метаболиты в моче представлены 3-(4-фторбензоил)пропановой кислотой, конъюгатом (4-фторфенил)уксусной кислоты с глицином ((4-фторфенил)ацетуровая кислота), восстановленным галоперидолом, не проявляют активность. В метаболизме участвуют изоферменты цитохрома P450. Период полувыведения в среднем 3 недели [10, 11, 12].

**Зуклопентиксола деканоат** – типичный нейролептик группы тioxантена в пролонгированной жирорастворимой форме. Антипсихотическое действие связано с блокадой дофаминовых D2-рецепторов. Также блокирует альфа1-адренорецепторы, 5-HT2-рецепторы, слабо блокирует гистаминовые H1-рецепторы, не блокирует холинергические рецепторы и альфа2-адренорецепторы. После глубокой внутримышечной инъекции (100-600 мг) медленно диффундирует в водную среду организма, где быстро гидролизуются до активной неэтерифицированной формы. Максимальная концентрация в плазме достигается через 3-7 дней после инъекции. Может быть введён в виде совместной инъекции с зуκλοпентиксола ацетатом. Метаболизируется в печени сульфоксидацией, N-деалкилированием боковой цепи и конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Метаболиты неактивны, в головном мозге обнаруживаются не метаболиты, а зуκλοпентиксол в неизменном виде. Выводится, в основном, с калом, частично с мочой (10 %) в виде метаболитов, 0,1 % выделяется с мочой в неизменном виде. В метаболизме участвуют изоферменты цитохрома P450. Период полувыведения 20 часов [11, 13, 14].

**Флупентиксола деканоат** – типичный нейролептик группы тioxантена в пролонгированной жирорастворимой форме. Сильное антипсихотическое действие связано с блокадой дофаминовых D1,2-рецепторов, 5-HT2-рецепторов. Имеет высокую аффинность к связыванию с альфа1-адренорецепторами, но не оказывает блокирующего действия на альфа2-адренорецепторы, не связывается с холинергическими, слабо связывается с гистаминовыми рецепторами. Механизм и длительность всасывания как у зуκλοпентиксола, дозировка от 20 до 400 мг, период полувыведения 35 часов. Метаболизируется тремя путями – одновременное окисление с сульфированием, N-деалкилирование боковой цепи и конъюгирование с глюкуроновой кислотой, метаболиты не обладают активностью. Основные обнаруживаемые метаболиты в плазме – N-деалкилфлупентиксол и флупентиксола сульфоксид. В головном мозге обнаруживаются не метаболиты, а флупентиксол в неизменном виде. Выводится через кишечник, в незначительной степени – через почки [11].

**Флуфеназина деканоат** – типичный нейролептик группы фенотиазина с пиперазиновым радикалом в пролонгированной жирорастворимой форме. Проявляет сильный антипсихотический эффект, также имеется противорвотный. Механизм действия обусловлен блокированием дофаминовых D1,2-рецепторов головного мозга, в меньшей степени блокированием серотониновых 5-HT1,2-рецепторов, альфа1-адренорецепторов, гистаминовых H1-рецепторов, холинергических рецепторов. После глубокой внутримышечной инъекции сложный эфир флуфеназина деканоата медленно гидролизуются с высвобождением флуфеназина, который поступает в системный кровоток. Пик концентрации флуфеназина в плазме проявляется через 24 часа, период полувыведения 7-10 дней. Большое количество флуфеназина в плазме связано с белками (больше 90 %). Активно метаболизируется в печени путём сульфокисления, гидроксирования, конъюгирования с глюкуроновой кислотой или сульфатом, характерен метаболизм первого прохождения «first pass metabolism». Выводится с мочой и калом. В моче и кале были обнаружены флуфеназина сульфоксид и 7-гидроксифлуфеназин. Было установлено, что после введения флуфеназина деканоата через 14 дней 26 % его метаболитов было обнаружено в кале и 14 % в моче. В исследовании на собаках показано, что только 1-3 % от введенной внутримышечно дозы было обнаружено в моче, остальное выводилось с калом [11, 15].

**Палиперидона пальмитат** – атипичный нейролептик производное бензизоксазола в пролонгированной жирорастворимой форме. Является главным активным метаболитом рисперидона. Палиперидона пальмитат медленно гидролизуются до палиперидона после внутримышечного введения и всасывается в системный кровоток. Преимущественно блокирует серотониновые 5-HT2A-рецепторы, а также дофаминовые D2-рецепторы, альфа1,2-адренорецепторы, H1-гистаминовые рецепторы. Не связывается с холинергическими и бета1,2-адренорецепторами. Максимальная концентрация в плазме наступает через 30-33 дня. С белками плазмы крови палиперидон связывается на 74 %. Существует в двух энантиомерных формах (+) и (-), фармакологическая активность которых количественно и качественно одинакова. Максимум концентрации в плазме крови приходится на 13 день. Период полувыведения составляет 25-49 дней. Преимущественно выводится

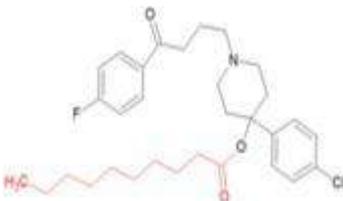
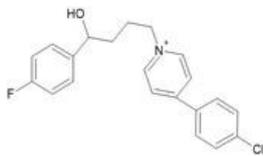
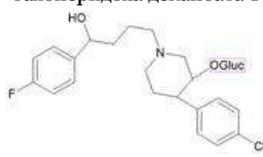
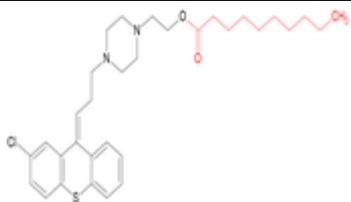
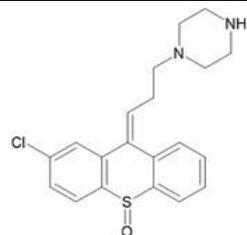
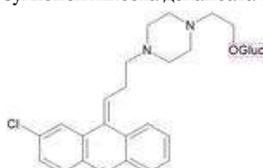
почками, 59 % от введённой пероральной дозы 1 мг выводится с мочой в неизменном виде. Отсутствуют доказательства метаболизма в печени *in vivo*, только *in vitro*. Обнаружены метаболиты *in vivo* в результате дезалкилирования, гидроксирования, дегидрогенирования и отщепления бензизоксазольной группы, ни один из приведённых путей метаболизма не даёт значение выше 10 % от введённой дозы. Применяется в дозировках от 25 мг до 525 мг [11, 15].

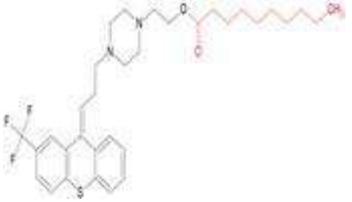
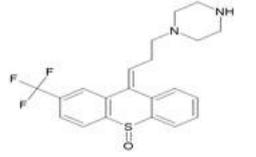
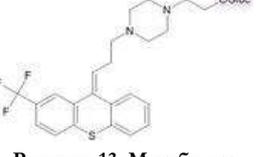
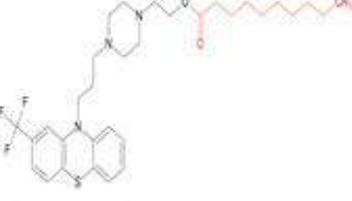
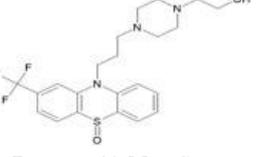
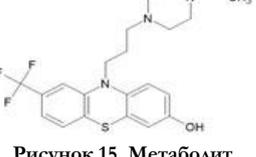
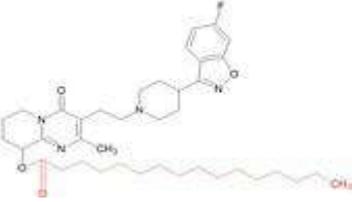
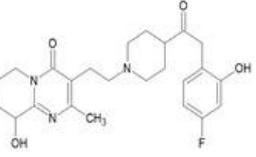
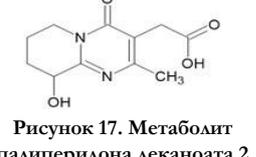
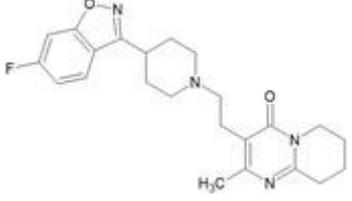
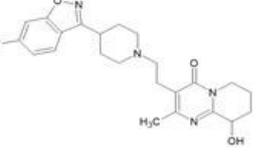
**Рисперидон** – атипичный нейролептик производное бензизоксазола в различных формах выпуска (таблетки (покрытые плёночной оболочкой, диспергируемые в полости рта), раствор для приёма внутрь, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия). Блокирует серотониновые 5-HT<sub>2</sub>- и дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы. Также связывается с альфа1-адренорецепторами и в меньшей степени с H<sub>1</sub>-гистаминовыми, альфа2-адренорецепторами. Не обладает тропностью к холинорецепторам. При приёме внутрь в виде таблеток, покрытых плёночной оболочкой, рисперидон быстро всасывается независимо от приёма пищи, максимальная концентрация в плазме достигается через 1-2 часа. Рисперидон на 90 % связывается с белками плазмы, его активный метаболит – 9-гидроксирисперидон – на 77 %. Метаболизируется в печени до 9-гидроксирисперидона, обладающего аналогичным фармакологическим действием. Другой путь метаболизма в печени – (окислительное) N-дезалкилирование. Выводится преимущественно с мочой – через неделю после начала приёма препарата 70 % дозы выводится с мочой, а 14 % – с калом. В моче 35-45 % от дозы составляют рисперидон и 9-гидроксирисперидон, остальное – неактивные метаболиты (7-гидроксирисперидон, глюкурониды). Период полувыведения рисперидона 3 часа, 9-гидроксирисперидона – 24 часа. Концентрация рисперидона в плазме прямо пропорциональна принимаемой дозе в терапевтическом диапазоне доз [11].

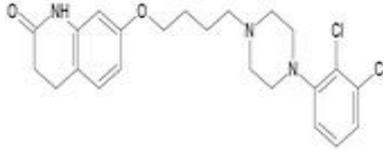
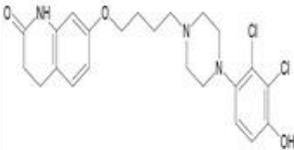
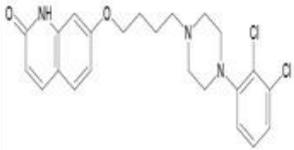
**Арипипразол** – атипичный нейролептик в форме таблеток или лиофилизата для приготовления суспензии для инъекций с пролонгированным высвобождением. Считается, что терапевтическое действие при шизофрении и биполярном расстройстве обусловлено сочетанием агонизма дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов и серотониновых 5-HT<sub>1a</sub>-рецепторов с антигонизмом в отношении 5-HT<sub>2a</sub>-рецепторов. Отсутствует сродство к холинергическим рецепторам. Быстро всасывается при приёме внутрь таблеток, максимальная концентрация в крови наступает через 3-5 часов. Более 99 % арипипразола и дегидроарипипразола связывается с белками плазмы. Назначается в дозировках от 10 до 30 мг. В печени метаболизируется дегидрированием, гидроксированием и N-дезалкилированием. Период полувыведения составляет от 75 до 146 часов. Почками выводится около 27 %, кишечником 60 %. В моче в неизменном виде арипипразол обнаруживается в менее 1 % от принятой дозы, в кале – примерно 18 % [11].

Наиболее актуальные данные по рассмотренным препаратам приведены в таблице.

**Таблица – Сводная информация по ряду препаратов из группы нейролептиков**

Препарат	Формула	Формы выпуска, дозировки	Метаболизм	Метаболиты
Галоперидола деканоат	 <p>Рисунок 1. Формула галоперидола деканоата</p>	Раствор для в/м введения, [масляный], 50 мг/мл – 1 мл (ампулы)	В печени: глюкуронирование, восстановление до кетонов, окислительное N-деалкилирование	 <p>Рисунок 8. Метаболит галоперидола деканоата 1</p>  <p>Рисунок 9. Метаболит галоперидола деканоата 2</p>
Зуклопентиксола деканоат	 <p>Рисунок 2. Формула зуклопентиксола деканоата</p>	Раствор для в/м введения, [масляный], 200 (500) мг/мл – 1 мл (ампулы)	В печени: сульфоксидация, N-деалкилирование, конъюгирование с глюкуроновой кислотой	 <p>Рисунок 10. Метаболит зуклопентиксола деканоата 1</p>  <p>Рисунок 11. Метаболит зуклопентиксола деканоата 2</p>

Препарат	Формула	Формы выпуска, дозировки	Метаболизм	Метаболиты
Флулентиксола деканоат	 <p>Рисунок 3. Формула флулентиксола деканоата</p>	Раствор для в/м введения, [масляный], 20 мг/мл – 1 мл (ампулы)	В печени: окисление с сульфированием, N-деалкилирование, конъюгирование с глюкуроновой кислотой	 <p>Рисунок 12. Метаболит флулентиксола деканоата 1</p>  <p>Рисунок 13. Метаболит флулентиксола деканоата 2</p>
Флуфеназина деканоат	 <p>Рисунок 4. Формула флуфеназина деканоата</p>	Раствор для в/м введения, [масляный], 25 мг/мл – 1 мл (ампулы, флаконы)	В печени: сульфоокисление, гидроксילирование, конъюгирование с глюкуроновой кислотой	 <p>Рисунок 14. Метаболит флуфеназина деканоата 1</p>  <p>Рисунок 15. Метаболит флуфеназина деканоата 2</p>
Палиперидона пальмитат	 <p>Рисунок 5. Формула Палиперидона пальмитата</p>	Суспензия для в/м введения пролонгированного действия, 25-525 мг/0,25-2,625 мл – 0,25-2,625 мл (шприцы)	Предположительно в печени: дезакилирование, гидроксילирование, дегидрогенирование, отщепление бензизоксазольной группы	 <p>Рисунок 16. Метаболит палиперидона деканоата 1</p>  <p>Рисунок 17. Метаболит палиперидона деканоата 2</p>
Рisperидон	 <p>Рисунок 6. Формула рisperидона</p>	Таблетки разных видов, порошок для приготовления суспензии для в/м введения, раствор для приёма внутрь, 1-4 мг (блистеры), 20-50 мг (флаконы), 1 мг/мл – 30-100 мл (флаконы)	В печени: гидроксילирование, окислительное N-деалкилирование, конъюгирование с глюкуроновой кислотой	 <p>Рисунок 18. Метаболит рisperидона 1</p>  <p>Рисунок 19. Метаболит рisperидона 2</p>

Препарат	Формула	Формы выпуска, дозировки	Метаболизм	Метаболиты
Арипипразол	 <p>Рисунок 7. Формула арипипразола</p>	Таблетки, лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций, 5-30 мг (блистеры), 300-400 мг (флаконы)	В печени: дегирирование, гидроксилирование, N-дезакилирование	 <p>Рисунок 20. Метаболит арипипразола 1</p>  <p>Рисунок 21. Метаболит арипипразола 2</p>

Таким образом, был рассмотрен ряд препаратов различных групп, подгрупп, лекарственных форм нейролептиков по механизму действия, метаболизму и выведению из организма. Была обоснована актуальность разработки методик дифференциальной диагностики острых интоксикаций нейролептиками. В связи с этим, в нашей дальнейшей работе будут разработаны подходы и методики для дифференциальной диагностики препаратов данной группы в биологическом материале (моча, кровь и волосы).

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.35.45 Медицинская токсикология

76.35.00 Прочие отрасли медицины и здравоохранения

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Нейролептики в лечении психозов (обзор литературы) / К. Р. Стойчев [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. 2016. Т. 16. № 3. С. 25–36. doi.org/10.14529/hsm160304
2. Психозы и биполярное расстройство. Вопросы клиники и терапии / А. С. Аведисова, Д. В. Ястребов. Москва: Перо, 2013. 152 с.
3. 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: приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 ноября 2021 г. № 1094н // Гарант. URL: <https://base.garant.ru/403137145/> (Дата обращения: 13.02.2024)
4. Анализ соблюдения правил отпуска рецептурных лекарственных препаратов из аптек / Т. А. Мороз [и др.] // Ремеднум. 2019. № 5. С. 52–55.
5. New clinical manifestations of acute risperidone poisoning / A. Duenas-Laita [et al.] // Toxicol Clin Toxicol. 1999. Vol. 37(7). P. 893-895. DOI: 10.1081/clt-100102531
6. Химико-токсикологическая диагностика острых отравлений клозапином, оланзапином, кветиапином и рисперидоном / М. В. Белова [и др.] // Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2020. Т. 9. № 2. С. 188–194. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-188-194>
7. Клинические рекомендации: психозы // Рубрикатор клинических рекомендаций: Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2) (Дата обращения: 13.02.2024)
8. Алгоритмы биологической терапии психозов / С. Н. Мосолов [и др.] // Современная терапия психических расстройств. 2014. № 1. С. 27–36.
9. Лечение острого периода психозов : Рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) по биологической терапии психозов (обзор) / П. Фалкаи [и др.] // Современная терапия психических расстройств. 2011. № 1. С. 5-25.
10. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review / K. Gao [et al.] // Journal of Clin Psychopharmacol. 2008. Vol. 28(2). P. 203-209. doi.org/10.1097/JCP.0b013e318166c4d5
11. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Дата обращения: 13.02.2024)
12. Johnson G. R. High haloperidol concentrations in a traffic suicide // Forensic Sci. 1988. Vol. 33(3). P. 823-825.
13. Khan A. R. Some aspects of clopenthixol metabolism in rats and humans // Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1969. Vol. 27(2). P. 202-212. doi.org/10.1111/j.1600-0773.1969.tb00507.x
14. Maintenance therapy with zuclopenthixol decanoate: associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype / P. Jaanson [et al.] // Psychopharmacology (Berl). 2002. Vol. 162(1). P. 67-73. doi.org/10.1007/s00213-002-1059-5

## SUMMARY

### THE RELEVANCE OF THE DEVELOPMENT OF METHODS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACUTE INTOXICATIONS WITH A NUMBER OF NEUROLEPTIC DRUGS (review)

**Degtyarenko B.V.**, 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0004-0314-4744),

**Vikman P.S.**, postgraduate student of 3 years, assistant professor of Pharmaceutical Chemistry (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:** bogdan.degtyarenko@spcpcu.ru

Medicinal products of the neuroleptic group are considered according to parameters that are relevant from the point of view of chemical-toxicological analysis, and the relevance of the development of methods for the differential diagnosis of acute intoxications is determined.

**Key words:** *haloperidol decanoate, zuclopenthixol decanoate, flupenthixol decanoate, fluphenazine decanoate, paliperidone palmitate, risperidone, aripiprazole, chemical-toxicological characteristics, review.*

## REFERENCES

1. Neuroleptics in the case of schizophrenia (literature review) / K. R. Stoichev [et al.] // Human. Sport. Medicine. 2016. Vol. 16(3). P. 25–36. doi.org/10.14529/hsm160304 (In Russ)
2. SHizofreniya i bipolyarnoe rasstrojstvo. Voprosy kliniki i terapii / A. S. Avedisova, D. V. Yastrebov. Moscow: Pero, 2013. 152 p. (In Russ).
3. Ob utverzhenii Poryadka naznacheniya lekarstvennyh preparatov, form recepturnyh blankov na lekarstvennye preparaty, Poryadka oformleniya ukazannyh blankov, ih ucheta i hraneniya, form blankov receptov, sodержashchih naznachenie narkoticheskikh sredstv ili psihotropnyh veshchestv, Poryadka ih izgotovleniya, raspredeleniya, registracii, ucheta i hraneniya, a takzhe Pravil oformleniya blankov receptov, v tom chisle v forme elektronnyh dokumentov: prikaz Ministerstva zdravooohraneniya RF ot 24 noyabrya 2021 g. № 1094n // Garant. Available at: <https://base.garant.ru/403137145/> (Accessed: 13.02.2024). (In Russ).
4. Analysis of compliance with the rules for dispensing prescription drugs from pharmacies / T. L. Moroz [et al.] // Remedium. 2019. N 5. P. 52–55. (In Russ)
5. New clinical manifestations of acute risperidone poisoning / A. Duenas-Laita [et al.] // Toxicol Clin Toxicol. 1999. Vol. 37(7). P. 893-895. DOI: 10.1081/clt-100102531
6. Himiko-toksikologicheskaya diagnostika ostryh otravlenij klozapinom, olanzapinom, kvetiapiinom i risperidonom / M. V. Belova [i dr.] // ZHurnal im. N. V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'. 2020. Vol. 9(2). P. 188–194. doi.org/10.23934/2223-9022-2020-2-188-194 (In Russ)
7. Klinicheskie rekomendacii : SHizofreniya // Rubrikator klinicheskikh rekomendaciy : Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj federacii. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2) (Accessed: 13.02.2024). (In Russ).
8. Algorithms for biological therapy of schizophrenia / S. N. Mosolov [et al.] // Modern therapy of mental disorders. 2014. N 1. P. 27–36. (In Russ)
9. Treatment of the acute period of schizophrenia : Recommendations of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) on biological therapy of schizophrenia (review). / P. Falkai [et al.] // Modern therapy of mental disorders. 2011. N 1. C. 5-25. (In Russ)
10. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review / K. Gao [et al.] // Journal of Clin Psychopharmacol. 2008. Vol. 28(2). P. 203-209. doi.org/10.1097/JCP.0b013e318166c4d5
11. State register of medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (In Russ). (Accessed 13.02.2024)
12. Johnson G. R. High haloperidol concentrations in a traffic suicide // Forensic Sci. 1988. Vol. 33(3). P. 823-825.
13. Khan A. R. Some aspects of clopenthixol metabolism in rats and humans // Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1969. Vol. 27(2). P. 202-212. doi.org/10.1111/j.1600-0773.1969.tb00507.x
14. Maintenance therapy with zuclopenthixol decanoate: associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype / P. Jaanson [et al.] // Psychopharmacology (Berl). 2002. Vol. 162(1). P. 67-73. doi.org/10.1007/s00213-002-1059-5
15. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview / C. U. Correll [et al.] // CNS Drugs. 2021. Vol. 35(1). P. 39-59. doi.org/10.1007/s40263-020-00779-5

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИДОКАИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТА МОНОЭТИЛГЛИЦИЛ(Н)КСИЛИДИДА В ОБРАЗЦАХ СЫВОРОТКИ КРОВИ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ (ВЭЖХ-МС/МС)

Евдокимова Е.А.<sup>1</sup>, студ. 5 курса (ORCID: 0009-0001-6759-526X),

Медведев А.А.<sup>1</sup>, врач клинической лабораторной диагностики (ORCID: 0009-0005-0780-0072)

Руководитель: Балабанова О.А.<sup>2</sup>, канд. мед.н., преподаватель кафедры фармацевтической химии (ORCID: 0000-0002-8636-9858)

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе  
192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А, Российская Федерация

**E-mail:** ekaterina.evdokimova@spcru.ru

В данной работе рассмотрена методика определения функции печени при помощи измерения содержания лидокаина (Lid) и его метаболита моноэтилглицил(н)ксилидида (MEGX). Установлены оптимальные условия детектирования с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа с масс-спектрометрическим детектором (ВЭЖХ-МС/МС).

**Ключевые слова:** лидокаин (Lid), моноэтилглицил(н)ксилидид (MEGX), высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС), мониторинг множественных реакций (MRM), печень.

Для оценки состояния печени используют «статические» и «динамические» тесты. К недостаткам «статических тестов» (определение аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, глутаматдегидрогеназы и др.) относят низкую чувствительность и специфичность, но главный их недостаток – изменение показателей происходит через определенный временной интервал после травмирующего печень события. Это привело к введению в работу «динамических тестов», обеспечивающих достаточную скорость получения результата, возможность оценить общее функциональное состояние печени и её отдельных биохимических процессов. К группе «динамических тестов» и относится определение Lid и MEGX, обладающее преимуществом перед другими (определение индоцианина зеленого и <sup>13</sup>C-метапетина) из-за меньшей стоимости и трудозатратности.

**Целью своей работы** считаю определение оптимального способа детектирования лидокаина и его метаболита моноэтилглицил(н)ксилидида методом высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии для оценки состояния функции печени.

Определение Lid и MEGX включило в себя следующие этапы:

- 1.1) взятие аликвоты (сыворотка крови) – 50 мкл;
- 1.2) добавление раствора внутреннего стандарта – 20 мкл (параверин в концентрации 1 мкг/мл);
- 1.3) добавление воды – 300 мкл;
- 1.4) добавление этилацетата – 700 мкл;
- 2) перемешивание с использованием шейкера с траекторией движения орбитальная/встряхивание (вортекс) – 10 мин;
- 3) центрифугирование – 10 мин;
- 4) отбор аликвоты верхнего слоя полученного экстракта в объёме около 500 мкл в вials, вместимостью – 2 мл;
- 5) упаривание досуха при температуре не более 45 °С;
- 6) к сухому остатку добавляем – 300 мкл смеси метанол/вода (в соотношении 1/1);
- 7) полученную смесь выдерживают в ультразвуковой ванне 5-10 мин;
- 8) перемешивание с использованием шейкера с траекторией движения орбитальная/встряхивание (вортекс) – 10 мин;
- 9) центрифугирование – 10 мин;
- 10) перенос полученного экстракта в вials;
- 11) анализ экстракта с использованием жидкостного хромато-масс-спектрометра с тройным квадруполом LCMS-8050 (Shimadzu, Япония).

**Таблица 1 – Условия хроматографического анализа**

Режим подачи подвижной фазы	Градиентный
Подвижная фаза	Компонент А – 0,1 % раствор муравьиной кислоты в воде; Компонент В – 0,1 % раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле
Скорость потока элюента, мл/мин	0,3
Температура термостата колонки, °С	40
Температура в автодозаторе, °С	5
Объем вводимой пробы, мкл	10

Как показали наблюдения именно градиентная подача подвижной фазы обеспечивала наилучшие показатели элюирования.

**Таблица 2 – Изменение градиента подачи подвижной фазы**

Время, мин	Содержание компонента В, %
0,01	10
4,5	64
4,8	90
7,3	90
7,5	10
11,0	Конец

Анализ проводился в условиях электрораспыления в положительном режиме ионизации (ESI (+)) с регистрацией ионов в режиме мониторинга множественных (выбранных) реакций (MRM).

**Таблица 3 – Настройки интерфейса**

Поток распыляющего газа (азота)	3 л/мин
Поток осушающего газа (азота)	10 л/мин
Температура линии десольватации	250 °С
Температура интерфейса	300 °С
Поток нагреваемого газа (воздуха)	10 л/мин
Температура блока нагревателя	400 °С

**Таблица 4 – Условия детектирования**

Название	Ориентировочное время удерживания, мин	MRM количественный	MRM 1 качественный	MRM 2 качественный
Lid	2,37	235,30 > 86,15	235,30 > 58,25	235,30 > 30,15
MEGX	1,65	206,90 > 58,20	206,90 > 30,15	
Папаверин (ISTD)	4,12	340,15 > 202,10	340,15 > 324,15	340,15 > 171,15

В данной работе была рассмотрена простая и воспроизводимая методика измерения содержания лидокаина (Lid) и его метаболита моноэтилглицил(н)ксилидида (MEGX) с целью определения функции печени, а установленные оптимальные условия детектирования, позволяют грамотно и профессионально использовать ресурс высокоэффективного жидкостного хроматографа с масс-спектрометрическим детектором (ВЭЖХ-МС/МС).

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств  
31.05.35 Приборы многоцелевого применения для химии

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Difazio C. A. Biotransformation of lidocaine // International anesthesiology clinics. 1975. Vol. 13(4). P. 21–32. doi.org/10.1097/00004311-197513040-00004
2. Induction of angiogenesis by lidocaine and basic fibroblast growth factor: a model for in vivo retroviral-mediated gene therapy / S. S. Jejurikar, T. H. Welling, J. A. Zelenock, D. Gordon, W. E. Burkel, B. M. Carlson, L. M. Messina // The Journal of surgical research. 1997. Vol. 67(2). P. 137–146. doi.org/10.1006/jsre.1996.4989
3. Simultaneous determination of nikethamide and lidocaine in human blood and cerebrospinal fluid by high performance liquid chromatography / L. Chen, L. Liao [et al.] // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2007. Vol. 43(5). P. 1757–1762. doi.org/10.1016/j.jpba.2006.12.015
4. Adverse effects and drug interactions associated with local and regional anaesthesia / M. Naguib, M. M. Magboul, A. H. Samarkandi, M. Attia // Drug safety. 1998. Vol. 18(4). P. 221–250. doi.org/10.2165/00002018-199818040-00001
5. Heinonen J., Takki S., Jarho L. Plasma lidocaine levels in patients treated with potential inducers of microsomal enzymes // Acta anaesthesiologica Scandinavica. 1970. Vol. 14(2). P. 89–95. doi.org/10.1111/j.1399-6576.1970.tb00762.x

## SUMMARY

### DETERMINATION OF LIDOCAINE AND ITS METABOLITE MONOETHYLGLYCYL(H)XYLIDIDE IN BLOOD SERUM SAMPLES BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH MASS SPECTROMETRIC DETECTION (HPLC-MS/MS)

Evdokimova E.A.<sup>1</sup>, student 5<sup>th</sup> year (ORCID: 0009-0001-6759-526X),

Medvedev A.A.<sup>1</sup>, doctor of clinical laboratory diagnostics (ORCID: 0009-0005-0780-0072)

Supervisors: Balabanova O.L.<sup>2</sup>, Candidate of Medical Sciences, Lecturer at the Department of Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0002-8636-9858)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg Scientific Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Janelidze  
192242, St. Petersburg, Budapest str., 3, lit. A, Russian Federation

**E-mail:** ekaterina.evdokimova@spcpcu.ru

In this paper, a technique for determining liver function by measuring the content of lidocaine (Lid) and its metabolite monoethylglycyl(h)xylidide (MEGX) is considered. Optimal detection conditions have been established using a high-performance liquid chromatograph with a mass spectrometric detector (HPLC-MS/MS).

**Key words:** lidocaine (Lid), monoethylglycyl(n)xylidide (MEGX), high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection (HPLC-MS/MS), monitoring of multiple reactions (MRM), liver.

## REFERENCES

1. Difazio C. A. Biotransformation of lidocaine // International anesthesiology clinics. 1975. Vol. 13(4). P. 21–32. doi.org/10.1097/00004311-197513040-00004
2. Induction of angiogenesis by lidocaine and basic fibroblast growth factor: a model for in vivo retroviral-mediated gene therapy / S. S. Jejurikar, T. H. Welling, J. A. Zelenock, D. Gordon, W. E. Burkel, B. M. Carlson, L. M. Messina // The Journal of surgical research. 1997. Vol. 67(2). P. 137–146. doi.org/10.1006/jsre.1996.4989
3. Simultaneous determination of nikethamide and lidocaine in human blood and cerebrospinal fluid by high performance liquid chromatography / L. Chen, L. Liao [et al.] // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2007. Vol. 43(5). P. 1757–1762. doi.org/10.1016/j.jpba.2006.12.015
4. Adverse effects and drug interactions associated with local and regional anaesthesia / M. Naguib, M. M. Magboul, A. H. Samarkandi, M. Attia // Drug safety. 1998. Vol. 18(4). P. 221–250. doi.org/10.2165/00002018-199818040-00001
5. Heinonen J., Takki S., Jarho L. Plasma lidocaine levels in patients treated with potential inducers of microsomal enzymes // Acta anaesthesiologica Scandinavica. 1970. Vol. 14(2). P. 89–95. doi.org/10.1111/j.1399-6576.1970.tb00762.x

УДК 61:615.91

### ФАРМАКОКИНЕТИКА ТОКСИНОВ МУХОМОРА КРАСНОГО И ПАНТЕРНОГО

Евдокимова Е.А.<sup>1</sup>, студ. 5 курса (ORCID: 0009-0001-6759-526X),

Пшеничкова Д.А.<sup>1</sup>, врач клинической лабораторной диагностики (ORCID: 0009-0004-2531-410X)

Руководитель: Балабанова О.Л.<sup>2</sup>, канд. мед.н., преподаватель кафедры фармацевтической химии (ORCID: 0000-0002-8636-9858)

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе  
192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А, Российская Федерация

**E-mail:** ekaterina.evdokimova@spcpcu.ru

Мухомор красный (лат. Amanita muscaria) и мухомор пантерный (лат. Amanita pantherina) – ядовитые грибы рода мухомор (лат. Amanita), которые обладает психоактивными свойствами. Основными психоактивными компонентами этих мухоморов являются: мускарин, иботеновая кислота, мусцимол и мусказон. Применение этих грибов в виде микродозинга и, как следствие, увеличение количества отравлений послужило основанием для данного обзора.

**Ключевые слова:** микродозинг иботеновая кислота, мусцимол, мускарин, отравление, мухомор красный, мухомор пантерный, галлюцинации.

В Санкт-Петербурге в период с 2022 по 2023 года было зарегистрировано 71 случай отравления грибами. Эти отравления почти никогда не подтверждались химико-токсикологическими исследованиями, а диагноз отравления в основном выставлялся по данным анамнеза, клинической картины отравления и биохимических результатов исследований, поскольку не во всех лабораториях имеются высокочувствительные аналитические методы для идентификации токсинов в биологических образцах. При этом, многочисленная разновидность грибов, микотоксинов с различной химической структурой, недостаточные знания о распространении и метаболизме, отсутствие аналитических методов для идентификации

и количественного определения этих микотоксинов и их метаболитов в биологических матрицах является препятствием для изучения и интерпретации случаев смертельных и несмертельных отравлений. Основными микотоксинами, подозреваемыми в наиболее серьезных случаях, являются следующие: мускарин, мусцимол, иботеновая кислота.

**Целью** работы является провести обзор литературы о химическом составе, биохимическом воздействии на организм человека и психологических эффектах основных алкалоидов красного и пантерного мухоморов, а также методах диагностики острого отравления.

**Задачами** работы является анализ литературы по проблеме исследования с определением токсикокинетики и токсикодинамики мускарина, мусцимола, иботеновой кислоты и мусказона, определение химического состава пантерного и красного мухомора, предложение хроматографического метода диагностики.

Биохимическое действие *Amanita muscaria*, *Amanita pantherina* изучено не до конца, известно, что происходит стимуляция рецепторов возбуждающих и угнетающих аминокислот.

Мускарин (рис. 1), долгое время считавшийся основным действующим токсическим компонентом *Amanita muscaria*, содержится в весьма малых количествах (от 0,003 % до 0,0003 %). Учитывая плохое всасывание мускарина при пероральном поступлении, можно сказать, что роль этого алкалоида незначительна в токсическом действии красного мухомора.

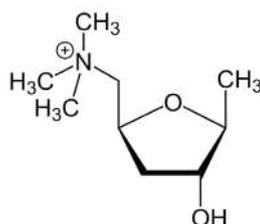


Рисунок 1. Структура мускарина

Первая попытка выделить мускарин из мухомора красного, была предпринята в начале 1810-х годах Браконно и Шрейдером [1]. В 1869 г. впервые ученые выделили вещество и назвали мускарином. Однако данное вещество оказалось смесью мускарина и холина. При этом мускарин в чистом виде впервые был выделен Кингом в 1922 году [1, 2], а структура мускарина была предложена в 1957 году Kögl et al. [1]. Мускарин (тетрагидро-4-гидрокси-N, N, N-5-тетраметил-2-фуранметанаминий) – водорастворимый термостабильный алкалоид [1].

Известно, что мускарин является агонистом нейромедиатора ацетилхолина; он активирует мускариновые рецепторы ацетилхолина и тем самым активирует парасимпатическую нервную систему [1]. Из-за того, что мускарин имеет положительно заряженную четвертичную аминогруппу он не проникает через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, не достигает центральной нервной системы. Токсическое действие мускарина варьируется в зависимости от количества принятого внутрь гриба. Отравление мускарином редко приводит к летальному исходу. Если у пациента уже имеются нарушения сердечной деятельности, то он будет более чувствителен к действию токсина. Симптомы отравления обычно проходят через несколько часов после приема. В случаях, когда пациент сильно обезвожен, следует рассмотреть вопрос о компенсации потери жидкости и электролитов [1].

Исследования токсичности показывают, что внутривенная доза LD50 мускарина у мышей составляет 0,23 мг/кг [2]. LD50 у людей не известны.

В литературе не описано механизма или предпочтительного пути выведения мускарина из организма.

Основными психоактивными компонентами мухоморов также являются: иботеновая кислота и мусцимол (рис. 2). Иботеновая кислота (рис. 2) или α-амино-3-гидрокси-5-изоксазолуксусная кислота (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, M = 158,1) представляет собой алкалоид, который разлагается при декарбоксилировании до мусцимола (3-гидрокси-5-аминометилизоксазол, C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 114,1).

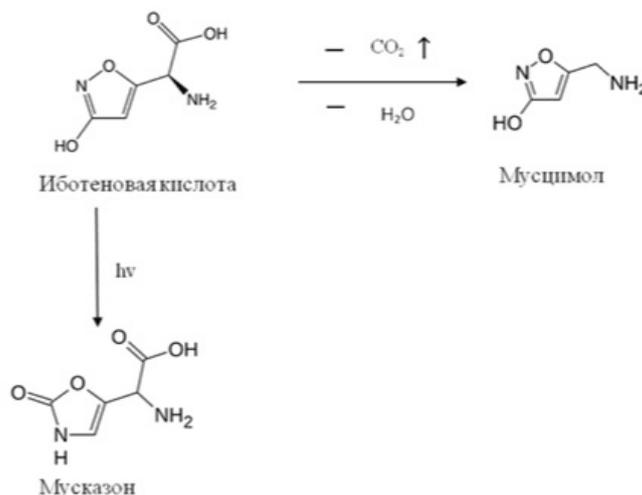


Рисунок 2. Биотрансформация иботеновой кислоты в мусцимол и мусказон

Эти соединения, выделенные и описанные в 1960-х годах японскими учеными, термостабильны [1], но дегидратация иботеновой кислоты приводит к образованию мусцимола путем декарбокислирования (рис. 2) [3]. Поэтому считается, что токсичность высушенных грибов *A. Muscaria* и *A. Pantherina* в основном связана с мусцимолем. Эти два микотоксина являются основными факторами отравления, но в грибах также были обнаружены другие токсины, включая мускарин в очень малых количествах и мусказон, структурный изомер иботеновой кислоты, с менее сильными психоактивными свойствами, чем мусцимол или иботеновая кислота [1,3].

Иботеновая кислота и мусцимол представляют собой изоксазолы, полученные из глутаминовой кислоты и  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) соответственно [3]. Иботеновая кислота связывается со всеми подтипами глутаматных рецепторов, наиболее селективно проявляются агонистические свойства по отношению к NMDA-рецепторам. Она действует на рецепторы глутаминовой кислоты, связанные с памятью и обучением.

Мусцимол – мощный избирательный агонист ГАМК<sub>A</sub> рецепторов, локализованных преимущественно в ЦНС. Эти токсины вызывает сопутствующие токсические эффекты, такие как зрительные галлюцинации, потерю равновесия, легкие мышечные сокращения и измененное восприятие, психомоторное возбуждение [1,3]. Эти два алкалоида преимущественно выводятся с мочой [1,3]. Согласно литературным данным, иботеновая кислота и мусцимол могут быть обнаружены в моче через час после употребления гриба [1].

Мусцимол выводится из организма как в неизмененном виде, так и в виде катионных конъюгатов и окисленных продуктов примерно в одинаковых пропорциях. В свою очередь, иботеновая кислота экскретируется в течение первых 20-90 минут после перорального введения.

Смертельное отравление иботеновой кислотой и мусцимолем встречается очень редко [1]. Противоядия не существует; единственное лечение – симптоматическое. В некоторых случаях пациенту необходимо дать успокоительное, чтобы справиться с чрезмерным возбуждением [4,5]. Иботеновая кислота и мусцимол смертельны в очень высоких дозах. LD<sub>50</sub> у крыс составляет 129 мг/ кг для иботеновой кислоты и 45 мг/ кг для мусцимола [6,7,8]. Стебельска [7] ссылается на исследование токсичности изоксазолов для млекопитающих: пероральная доза LD<sub>50</sub> для мусцимола составляет 10 мг/кг у кроликов, а пероральная доза LD<sub>50</sub> для иботеновой кислоты составляет 38 мг / кг у мышей. Как и в случае с мускарином, данные по LD<sub>50</sub> у людей пока не опубликованы.

Спорофор *Amanita muscaria* может содержать от 292 до 6570 мкг/г иботеновой кислоты и от 73 до 2440 мкг/г мусцимола [9]. Учитывая средний вес 60 г и минимальную дозу для получения психотропного эффекта 30-60 мг иботеновой кислоты и около 6-10 мг мусцимола, одного гриба достаточно, чтобы испытать галлюциногенный эффект [7]. Некоторые исследования показали, что интенсивность воздействия варьируется в зависимости от того, какая часть гриба употребляется в пищу. Действительно, шляпка гриба содержит более высокую концентрацию психоактивных веществ, чем ножка [10,11].

Иботеновая кислота и мусцимол в основном содержатся в грибах *Amanita muscaria* и *Amanita pantherina*, которые принадлежат к роду *Amanita* семейства *Amanitaceae*. Практически все грибы рода *Amanita* содержат высокие уровни мусцимола и иботеновой кислоты.

Хранение, покупка и продажа *Amanita muscaria*, иботеновой кислоты и мусцимола в РФ не регулируются. Однако хранение, покупка и продажа *Amanita muscaria* являются незаконными в Нидерландах [12], штате Луизиана в США, Великобритании [13] и Румынии [13]. В Таиланде галлюциногенные грибы классифицируются как наркотики класса V и, следовательно, являются незаконными [14]. В Японии эти два вида грибов открыто продаются в виде сушеных грибов или сушеного грибного «порошка» в Интернете и в «копильных магазинах» [8].

Синдром, возникающий при употреблении грибов, содержащих иботеновую кислоту и мусцимол, называется синдромом пантерины (или микоатропиновым синдромом) [15]. Синдром характеризуется коротким латентным периодом (от 30 мин до 3 ч) [15]. Первыми заметными эффектами после приема внутрь являются в основном тошнота, рвота и диарея, следом характерные симптомы дисфункции центральной нервной системы (спутанность сознания, головокружение, миоклонус, повышенная чувствительность зрения и слуха, искажение времени и пространства), сопровождающиеся мидриазом, усталостью и сонливостью. У части больных наблюдаются фибриллярные мышечные подергивания, тремор, возможны судороги. Рвота и понос характерны для тяжелых форм отравления. Также при тяжелых формах отравления отмечается интоксикация с быстрым переходом от начальных симптомов до глубокой комы без возбуждения и галлюцинаций, что требует немедленного проведения мероприятий интенсивной терапии [15]. Наблюдаемые брадикардия, гипотензия и мноз являются прямыми последствиями активации ацетилхолиновых рецепторов. Через 2 часа у субъекта появляются измененные состояния сознания, длящиеся примерно 8 часов [1]. Синдром Пантерины иногда путают с опьянением. В наиболее тяжелых случаях мускарин может вызывать миоклонус, судороги и потерю сознания, которые могут привести к коме и смерти пациента.

По данным Центра лечения острых отравлений ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», в настоящее время количество отравлений красным и/или пантерным мухоморами встречается регулярно, в связи с большой популярностью в РФ микродозинга.

Для идентификации мускарина в моче используют газовую хроматографию с масс-селективным детектором и жидкостную хроматографию в сочетании с тандемной масс-спектрометрией. Отравления мухомором красным и/или пантерным могут произойти случайно, из-за путаницы со съедобным видом грибов или незнания царства грибов, так и преднамеренно с целью получения эйфории, галлюцинаций. Значительная часть этих отравлений вызвана добровольным употреблением психотропных веществ в рекреационных целях лицами, стремящимися к психотропному эффекту.

**Заключение.** Найден тематические литературные источники, на основе которых изучены механизмы действия на организм человека, симптомы отравления красного и пантерного мухомора. Анализ литературных данных показал,

что основными психоактивными компонентами мухоморов являются: мускарин, иботеновая кислота и мусцимол, а употребление мухоморов в рекреационных целях вызывают спутанность сознания, галлюцинации, кому. Таким образом, употребление красного и пантерного мухомора в виде микродозинга представляет собой очевидную медицинскую и социальную проблемы.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.35.45 Медицинская токсикология

76.35.00 Прочие отрасли медицины и здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Michelot D., Melendez-Howell L. M. *Amanita muscaria*: chemistry, biology, toxicology, and ethnomycology // *Mycological research*. 2003. Vol. 107(2). P. 131–146. doi.org/10.1017/s0953756203007305
2. Isolation and identification of the *Amanita muscaria* and *Amanita pantherina* toxins in human urine / B. Merova [et al.] // *Neuroendocrinology Letters*. 2008. Vol. 29(5). P. 744–748.
3. Patocka J., Plasilova B. Pharmacologically and Toxicologically Relevant Components of *Amanita muscaria* // *Military Medical Science Letters*. 2017. Vol. 86(3) P. 122–134. doi.org/10.31482/mmsl.2017.020
4. Brvar M., Mozina M., Bunc M. Prolonged psychosis after *Amanita muscaria* ingestion // *Wien Klin Wochenschr*. 2006. Vol. 118(9–10). P. 294–297. doi.org/10.1007/s00508-006-0581-6
5. Bosman C. K., Berman L., Isaacson M., Wolfowitz B., Parkes J. Mushroom poisoning caused by *Amanita pantherina*-report of 4 cases // *South African Medical Journal*. 1965. Vol. 39(39). P. 983–986.
6. Brvar M., Mozina M., Bunc M. Prolonged psychosis after *Amanita muscaria* ingestion // *Wiener klinische wochenschrift*. 2006. Vol. 118(9–10). P. 294–297. DOI: 10.1007/s00508-006-0581-6
7. Stebelska K. Fungal hallucinogens psilocin, ibotenic acid, and muscimol: analytical methods and biologic activities // *Therapeutic drug monitoring*. 2013. Vol. 35(4). P. 420–442. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31828741a5
8. Gonmori K., Hasegawa K., Fujita H. Analysis of Ibotenic Acid and Muscimol in *Amanita* Mushrooms by Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry // *Forensic toxicology*. 2012. Vol. 30(2). P. 168–172. doi.org/10.1007/c11419-012-0144-7
9. Determination of muscimol and ibotenic acid in mushrooms of *Amanitaceae* by capillary electrophoresis / A. Poliwoda [et al.] // *Electrophoresis*. 2014. Vol. 35(18). P. 2593–2599. doi.org/10.1002/elps.201400104
10. Simultaneous Analysis of Ibotenic Acid and Muscimol in Toxic Mushroom, *Amanita muscaria*, and Analytical Survey on Edible Mushrooms : Food Hygienic Studies of Toxicogenic Basidiomycotina. I / K. Tsunoda [et al.] // *Food Hygiene and Safety Science (Shokuhin Eiseigaku Zasshi)*. 1993. Vol. 34(1). P. 12–17. https://doi.org/10.3358/shokueishi.34.12
11. Analysis of hallucinogenic constituents in *Amanita* mushrooms circulated in Japan / K. Tsujikawa [et al.] // *Forensic science international*. 2006. Vol. 164(2–3). P. 172–178. doi.org/ 10.1016/j.forsciint.2006.01.004
12. Opiumwet // Overheid.nl. Available at: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0001941/2017-05-25> (Accessed 16. 11. 2018)
13. *Amanita Muscaria*—Legal Status // ICEERS URL: <https://www.psycheplants.org/index.php/home2/amanita-muscaria-2/> (Accessed: 16. 11. 2018).
14. Thailand Tourist Information: A Guide to Laws in Thailand // Thailand Law Forum. Available at: <http://thailawforum.com/tourst-guide-laws-Thailand-4.html> (Accessed 18 01.2019).
15. Bedry R., Saviuc P. Intoxications graves par les champignons a l'exception du syndrome phalloïdien Severe mushroom poisoning excluding *Amanita phalloides* syndrome // *Reanimation*. 2002. Vol. 11(7) P. 524–532.

## SUMMARY

### PHARMACOKINETICS OF RED AND PANTHER FLY AGARIC TOXINS

**Evdokimova E.A.**<sup>1</sup>, 5<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0001-6759-526X),

**Pshennikova D.A.**<sup>1</sup>, clinical laboratory diagnostics doctor (ORCID: 0009-0004-2531-410X)

Scientific supervisor: **Balabanova O.L.**<sup>2</sup>, Candidate of Medical Sciences,

Lecturer at the Department of Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0002-8636-9858)

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov st., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg Scientific Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Janelidze

192242, St. Petersburg, Budapest str., 3, lit. A, Russian Federation

**E-mail:** ekaterina.evdokimova@spcpu.ru

Red fly agaric (latin *Amanita muscaria*) panther fly agaric (latin. *Amanita pantherina*) is a poisonous mushroom of the genus fly agaric (latin *Amanita*), which has psychoactive properties. The main psychoactive components of these fly agarics are: muscarine, ibotenic acid, muscimol and muscazone. The use of these mushrooms in the form of microdosing, and, as a result, an increase in the number of poisonings served as the basis for this review.

**Key words:** *microdosing, ibotenic acid, muscimol, muscazone, poisoning, red fly agaric, panther fly agaric, hallucinations.*

## REFERENCES

1. Michelot D., Melendez-Howell L. M. *Amanita muscaria*: chemistry, biology, toxicology, and ethnomycology // *Mycological research*. 2003. Vol. 107(2). P. 131–146. doi.org/10.1017/s0953756203007305
2. Isolation and identification of the *Amanita muscaria* and *Amanita pantherina* toxins in human urine / B. Merova [et al.] // *Neuroendocrinology Letters*. 2008. Vol. 29(5). P. 744-748.
3. Patocka J., Plasilova B. Pharmacologically and Toxicologically Relevant Components of *Amanita muscaria* // *Military Medical Science Letters*. 2017. Vol. 86(3) P. 122-134. doi.org/10.31482/mmsl.2017.020
4. Brvar M., Mozina M., Bunc M. Prolonged psychosis after *Amanita muscaria* ingestion // *Wien Klin Wochenschr*. 2006. Vol. 118(9-10). P. 294-297. doi.org/10.1007/s00508-006-0581-6
5. Bosman C. K., Berman L., Isaacson M., Wolfowitz B., Parkes J. Mushroom poisoning caused by *Amanita pantherina*-report of 4 cases // *South African Medical Journal*. 1965. Vol. 39(39). P. 983-986.
6. Brvar M., Mozina M., Bunc M. Prolonged psychosis after *Amanita muscaria* ingestion // *Wiener klinische wochenschrift*. 2006. Vol. 118(9-10). P. 294-297. DOI: 10.1007/s00508-006-0581-6
7. Stebelska K. Fungal hallucinogens psilocin, ibotenic acid, and muscimol: analytical methods and biologic activities // *Therapeutic drug monitoring*. 2013. Vol. 35(4). P. 420-442. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31828741a5
8. Gonmori K., Hasegawa K., Fujita H. Analysis of Ibotenic Acid and Muscimol in *Amanita* Mushrooms by Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry // *Forensic toxicology*. 2012. Vol. 30(2). P. 168-172. doi.org/10.1007/c11419-012-0144-7
9. Determination of muscimol and ibotenic acid in mushrooms of *Amanitaceae* by capillary electrophoresis / A. Poliwoda [et al.] // *Electrophoresis*. 2014. Vol. 35(18). P. 2593-2599. doi.org/10.1002/elps.201400104
10. Simultaneous Analysis of Ibotenic Acid and Muscimol in Toxic Mushroom, *Amanita muscaria*, and Analytical Survey on Edible Mushrooms : Food Hygienic Studies of Toxicogenic Basidiomycotina. I / K. Tsunoda [et al.] // *Food Hygiene and Safety Science (Shokuhin Eiseigaku Zasshi)*. 1993. Vol. 34(1). P. 12-17. https://doi.org/10.3358/shokueishi.34.12
11. Analysis of hallucinogenic constituents in *Amanita* mushrooms circulated in Japan / K. Tsujikawa [et al.] // *Forensic science international*. 2006. Vol. 164(2-3). P. 172-178. doi.org/ 10.1016/j.forsciint.2006.01.004
12. Opiumwet // Overheid.nl. Available at: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0001941/2017-05-25> (Accessed 16. 11. 2018)
13. *Amanita Muscaria*—Legal Status. // ICEERS URL: <https://www.psycheplants.org/index.php/home2/amanita-muscaria-2/> (Accessed: 16. 11. 2018).
14. Thailand Tourist Information: A Guide to Laws in Thailand // Thailand Law Forum. Available at: <http://thailawforum.com/tourst-guide-laws-Thailand-4.html> (Accessed 18 01.2019).
15. Bedry R., Saviuc P. Intoxications graves par les champignons a l'exception du syndrome phalloïdien Severe mushroom poisoning excluding *Amanita phalloides* syndrome // *Reanimation*. 2002. Vol. 11(7) P. 524-532.

УДК 615.074

### АПРОБАЦИЯ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ГЕНИСТЕИНА В АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ И БАД, СОДЕРЖАЩИХ ИЗОФЛАВОНЫ СОИ

Ермолов В.К., студ. 5 курса

Научный руководитель: Стрелова О.Ю., д. фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии (ORCID: 0000-0001-6737-1023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: vitalij.ermolov@spcru.ru

В данной работе была проведена апробация методик определения показателей качества субстанции генистеина. В результате ранее проведенных на кафедре фармацевтической химии работ [6, 7] были разработаны методики и определены значения показателей качества генистеина как потенциальной активной фармацевтической субстанции и аттестации стандартного образца. Проведенные нами исследования показали, что данные методики возможно использовать не только для субстанции генистеина, но и для его определения в комбинации с другими веществами, в том числе и в БАД.

**Ключевые слова:** стандартный образец, изофлавоны, генистеин, Флавия, Менорил, потенциометрия.

Стремительные темпы развития метрологического обеспечения фармацевтической отрасли привели к необходимости разработки фармакопейных стандартных образцов отечественного производства, в том числе и на основе оригинальных субстанций. Большой интерес в данном плане представляют вещества природного, в частности генистеин. На данный момент в литературе представлена обширная информация об экспериментальных и клинических исследованиях его терапевтической активности. Согласно им, генистеин обладает радиопротективными свойствами, оказывает положительный эффект при профилактике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза у женщин в период менопаузы, проявляет гипохолестеринемическое и антидиабетическое действие [1-3].

В настоящее время в сфере обращения лекарственных средств создана упорядоченная система стандартизации в соответствии с Федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Использование стандартных образцов обеспечивает сопоставимость в измерениях и согласованность результатов анализа, проведенных в различных лабораториях, разными специалистами, в разные моменты времени. Однако отсутствие аттестованного отечественного стандартного образца генистеина затрудняет проведение процедуры оценки качества биологически активных добавок (БАД) или лекарственных средств на его основе [4].

В ранее проведенных исследованиях были разработаны методики определения показателей качества синтетического генистеина и субстанций, в которых он содержится.

**Целью** данной работы является апробация разработанных ранее параметров качества (подлинность, чистота, количественное определение) генистеина новой серии синтезированной субстанции и БАД, содержащих изофлавоны сои.

В работе использовали следующие биологически активные добавки, содержащие изофлавоны сои: «Флавия ночь 1307 мг капсул» ХС Кlover, «Менорила плюс 250 мг капсул» ВТФ ООО и «Менорил 30 мг капсул» ВТФ ООО. Проводили исследования: генистеин новой серии (2023 г), полученный органическим синтезом и изучаемый на кафедрах фармацевтической химии и химической технологии лекарственных веществ ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России.

В работе были использованы методы: УФ-спектроскопия на приборе спектрофотометр СФ-2000, на приборе ВЭЖХ МС-МС, на приборе Agilent Infinity 1260 Triple Quad с детектированием по полному ионизационному току.

Исследование методом ВЭЖХ-МС/МС: субстанции генистеина (2023 г.) растворяли в метаноле, отбирали 5 мкл и запускали в дозатор хроматографа. Условия хроматографирования: температура термостата колонки 40 °С, подвижная фаза А – ацетонитрил, фаза Б – вода и муравьиная кислота 0,1М, снимали в негативе, скорость потока подвижной фазы 0,4 мл/мин (рис. 1).

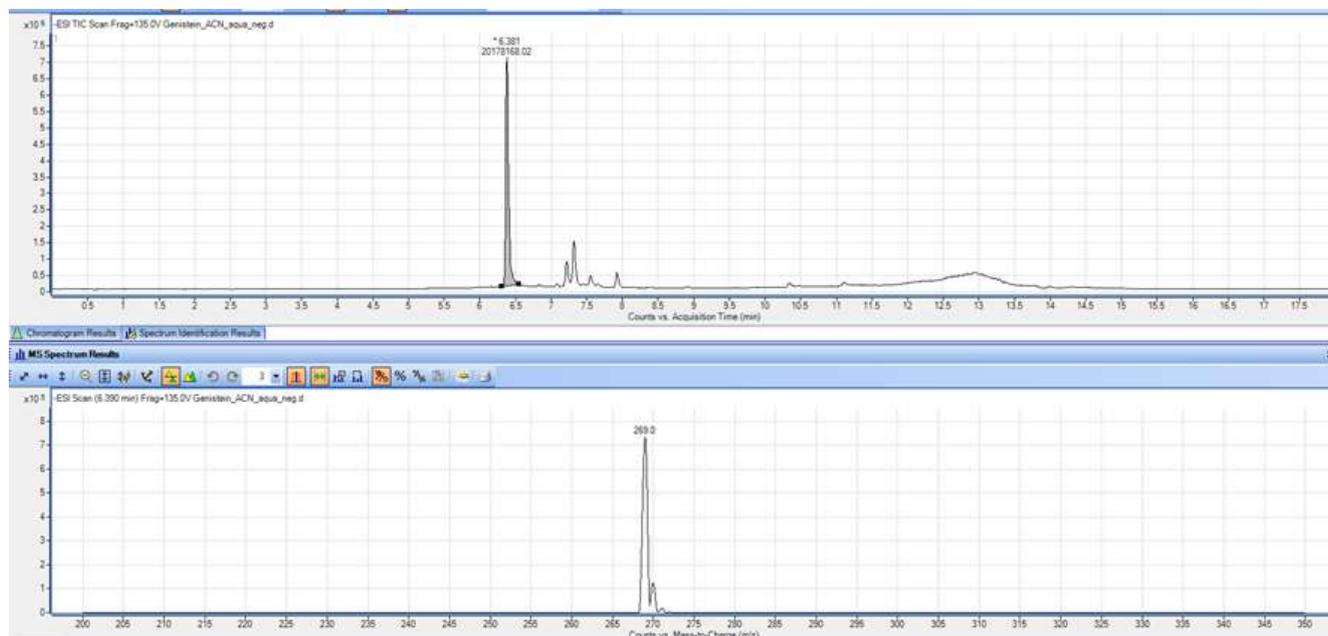


Рисунок 1. Хроматограмма и масс-спектр образца субстанции генистеина

Исследование методом СФМ проводили по следующей методике: точные навески (около 0,0005) образца генистеина и содержимого капсул (растворяли в 10,0 мл метанола при нагревании). Затем по 1,0 мл полученных растворов были доведены до 10,0 мл 95 % этиловом спиртом. Ультрафиолетовые спектры растворов сняты в кюветках толщиной слоя 1 см относительно 95 % этилового спирта в интервале длин волн 200-400 нм. В результате анализа получены кривые поглощения 0,0005 % растворов образцов генистеина в 95 % этаноле в области длин волн 200-400 нм (рис. 2-3).

**Определение массы содержимого капсул «Флавия».** Из блистера «Флавия» извлекали 15 капсул и взвешивали на аналитических весах с точностью до четвертого знака. Затем высыпали содержимое из капсул и определяли массу оболочки на аналитических весах с точностью до четвертого знака. Средняя масса содержимого капсулы препарата Флавия составила 0,96265 г.

**Количественное определение образца «Флавия» методом УФ-спектроскопии.** Точную навеску (около 0,2000 г) содержимого капсул «Флавия» помещали в колбу на 100 мл. В колбу добавляли 100 мл метанола и колбу нагревали на водяной бане в течение 10 мин. Затем колбу охлаждали и доводили объем раствора метанолом до метки. Отбирали аликвоту 1 мл, переносили в мерную колбу на 25 мл и доводили объемы колб 95 % спиртом до метки. Оптические плотности полученного раствора измеряли в кювете толщиной 1 см относительно спирта метилового в интервале длин волн 200-400 нм. Оптическая плотность раствора составила 0,43 при навеске в 0,2020 г. Расчет содержания генистеина производили по формуле, рекомендованной для расчетов при данном методе исследования. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что  $E_{1\text{см}}^{1\%}$  – удельный показатель поглощения генистеина составляет  $1369,8 \pm 55$  [5]. Содержание генистеина во «Флавии» составляет 37,40 мг при заявленных не менее 24,48 мг.

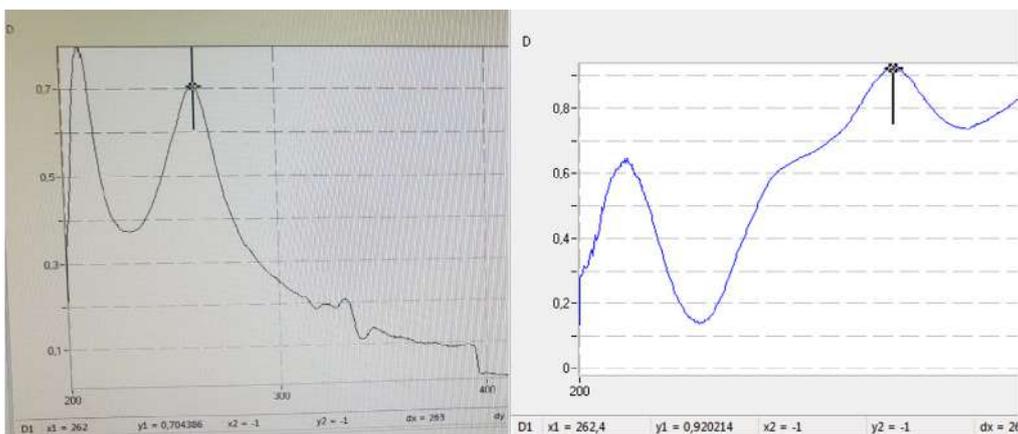


Рисунок 2. Спектры поглощения образцов «Флавии» (А), «Менорила +» (Б)

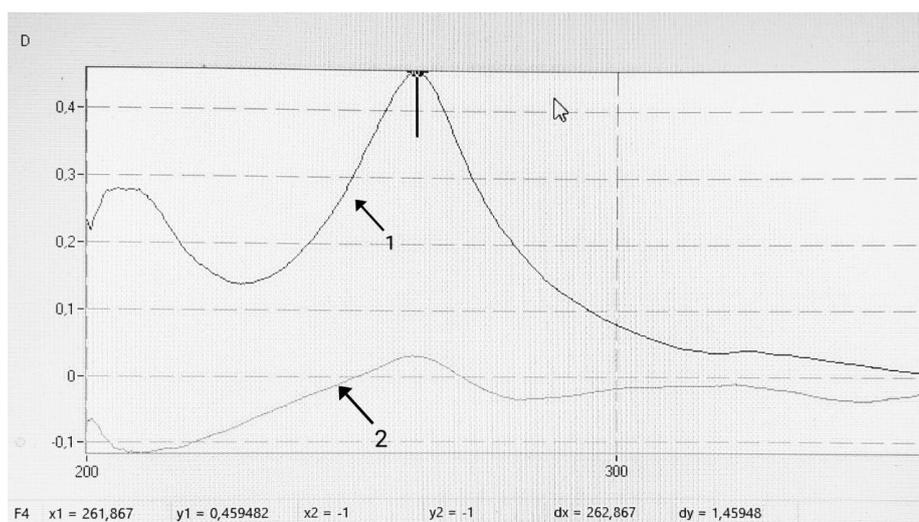


Рисунок 3. Спектры поглощения: 1 – генистеин (2023 г.), 2 – образец «Менорила»

**Приготовление титранта 0,1 М раствора гидроксида натрия:** 10 мл ДМФА вносят в плоскодонную колбу для титрования на 100 мл, добавляют 2 капли индикатора тимолового синего и титруют 0,1 раствором гидроксида натрия до перехода окраски в синий цвет, устанавливают объем титранта, пошедшего на нейтрализацию. Далее бюретку снова заполняют до нулевой отметки. Отвешивают около 0,05 г бензойной кислоты (точная навеска) и вносят в ту же колбу для титрования, перемешивают до растворения и вновь титруют тем же 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода окраски в синий цвет. Для расчета концентрации берут объем титранта, пошедшего только на бензойную кислоту [6]. Расчет ведут по формуле для данного вида титрования [6]. Проведя стандартизацию 0,1 М раствора гидроксида натрия по 3 титрованиям бензойной кислоты, были получены результаты:  $k=0,9693$ ;  $T_{NaOH/gen}=0,0270$ .

**Количественное определение генистеина потенциометрически с предварительной нейтрализацией ДМФА:** 10 мл ДМФА вносят в мерный стакан на 50 мл, добавляют 2 капли индикатора тимолового синего и титруют 0,1 раствором гидроксида натрия до перехода окраски в синий цвет с использованием магнитной мешалки. Далее бюретку снова заполняют до нулевой отметки. Отвешивают около 0,05 г генистеина (точная навеска) и вносят мерный стакан, перемешивают до растворения, устанавливают электрохимическую ячейку так, чтобы электроды были полностью в растворе, ожидают, когда на приборе установится равновесие и титруют тем же титрантом при непрерывном перемешивании. Каждый раз при добавлении определенного объема титранта ждут установления равновесия в ячейке. Для расчета концентрации берут объем титранта, пошедшего только на генистеин. По полученным данным строят интегральную и дифференциальную кривые для определения конечной точки титрования (рис. 4) [6, 7].

Полученные результаты титрования генистеина показали, что в пробе массой 0,0521 г содержание субстанции составило 101,15 %, в пробе массой 0,0502 г – 100,19 %, в пробе массой 0,0499 г – 99,95 %.

Исследование субстанции генистеина (2023 г.) ВЭЖХ МС/МС показало, что на хроматограмме (рис. 1) имеется пик со временем удерживания около 6,5 мин, данному пику соответствовал масс спектр с сигналом молекулярного иона [М-Н] 269-270, около 7,3 мин наблюдается малоинтенсивный пик с  $m/z$  292, что предварительно соответствует натриевой соли генистеина и пик около 7,4 мин с  $m/z$  309, что может соответствовать калиевой соли генистеина. Спектр поглощения имеет максимум при длине волны  $262 \pm 2$  нм и полностью совпадает по положению максимумов спектру, представленному в литературных данных [5]. Разработанные методики СФМ и титриметрического определения изучаемой субстанции позволили провести её количественную оценку в комбинированных БАД.

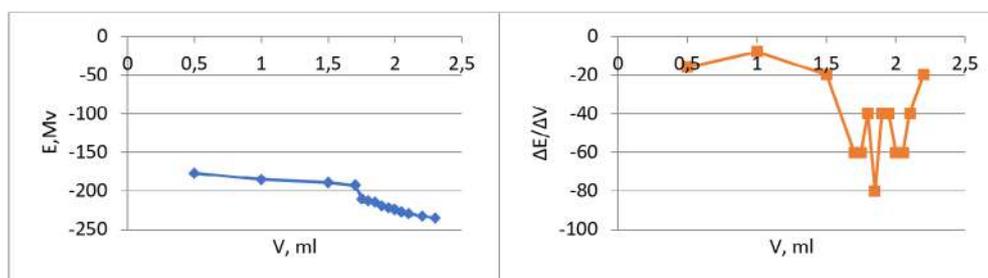


Рисунок 4. Интегральная и дифференциальная кривые титрования бензойной кислоты навеской 0,0502 г

В результате ранее проведенных на кафедре фармацевтической химии работ [6, 7] были разработаны методики и определены значения показателей качества генистеина как потенциальной активной фармацевтической субстанции и аттестации стандартного образца. Проведенные нами исследования показали, что данные методики возможно использовать не только для субстанции генистеина, но и для его определения в комбинации с другими веществами, в том числе и в БАД.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия  
76.31.31 Фармакогнозия

### ЛИТЕРАТУРА

1. Genistein as potential therapeutic candidate for menopausal symptoms and other related diseases / P. Thangavel, A. Puga-Olguin, J. F. Rodriguez-Landa, R. C. Zepeda // *Molecules*. 2019. Vol. 24(21). P. 1–17. DOI: 10.3390/molecules24213892.
2. Genistein – opportunities related to an interesting molecule of natural origin / E. Garbicc, J. Cielecka-Piontek, M. Kowalowska, M. Holubiec, P. Zalewski // *Molecules*. 2022. Vol. 27(3). P. 1–22. DOI: 10.3390/molecules27030815.
3. Yamagata K., Yamori Y. Potential effects of soy isoflavones on the prevention of metabolic syndrome // *Molecules*. 2021. Vol. 26(19). P. 1–20. DOI: 10.3390/molecules26195863.
4. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция) «Об обращении лекарственных средств» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (Дата обращения: 12.02.2024)
5. Оценка качества и радиозащитной эффективности фармацевтической субстанции на основе синтетического генистеина как перспективного лекарственного препарата для сопровождения лучевой терапии / О. Ю. Стрелова [и др.] // *Радиобиологические основы лучевой терапии: материалы 3-й Российской конференции с международным участием Дубна, 17-18 октября 2019 г. Дубна, 2019. С. 128-130*
6. ОФС.1.3.0002.15 Титрованные растворы. // Государственная фармакопея РФ. XIII изд. 2016. URL: <https://pharmacoroscia.regmed.ru/pharmacoroscia/izdanie-13/1/1-3/1-3-2/titrovannye-rastvory/> (Дата обращения: 14.02.2024)
7. Жигалина А. А., Стрелова О. Ю., Гребенюк А. Н. Разработка методики количественного определения генистеина для аттестации стандартного образца // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022. Т. 11. N 4. С. 202–208.

### SUMMARY

#### METHOD VALIDATION FOR DETERMINING QUALITY PARAMETERS OF GENISTEIN IN ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS AND DIETARY SUPPLEMENTS CONTAINING SOY ISOFLAVONE

**Ermolov V.K.**, undergraduate 5<sup>th</sup> year student

Academic advisor: **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:** vitalij.ermolov@spcpcu.ru

In this essay, we will test methods for determining the quality of genistein. Methods for confirming the quality of genistein using the example of dietary supplements and active pharmaceutical substances were reproduced and the effectiveness of the tested methods was assessed. Previously developed methods were found to provide comparable results and were suitable for use in genistein quality testing.

**Key words:** *standard sample, isoflavone, genistein, Flavia, Menoril, potentiometry.*

### REFERENCES

1. Genistein as potential therapeutic candidate for menopausal symptoms and other related diseases / P. Thangavel, A. Puga-Olguin, J. F. Rodriguez-Landa, R. C. Zepeda // *Molecules*. 2019. Vol. 24(21). P. 1–17. DOI: 10.3390/molecules24213892.
2. Genistein – opportunities related to an interesting molecule of natural origin / E. Garbicc, J. Cielecka-Piontek, M. Kowalowska, M. Holubiec, P. Zalewski // *Molecules*. 2022. Vol. 27(3). P. 1–22. DOI: 10.3390/molecules27030815.

3. Yamagata K., Yamori Y. Potential effects of soy isoflavones on the prevention of metabolic syndrome // *Molecules*. 2021. Vol. 26(19). P. 1–20. DOI: 10.3390/molecules26195863.
4. Federal'nyj zakon ot 12.04.2010 N 61-FZ (poslednyaya redakciya) «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» // *KonsultantPlyus*. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (Accessed: 02.12.2024). (In Russ).
5. Evaluation of the quality and radioprotective efficiency of the pharmaceutical substance based on synthetic genistein as a prospective medicine for supporting radiation therapy / O.Yu. Strelova [et al.] // *Radiobiological Foundations of Radiation Therapy: Materials of the 3rd Russian Conference with International Participation, Dubna, 17-18 october 2019*. Dubna, 2019. P. 128-130. (in Russ)
6. OFS.1.3.0002.15 Titrovannye rastvory. // *Gosudarstvennaya farmakopeya RF. XIII izd.* 2016. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-13/1/1-3/1-3-2/titrovannye-rastvory/> (Accessed: 02.14.2024). (In Russ)
7. Zhigalina A. A., Strelova O. Yu., Grebenyuk A. N. Development of a method for quantitative determination of genistein for certification of a standard sample // *Drug development and registration*. 2022. Vol. 11(40). P. 202–208. (in Russ).

УДК 615.072

## СТАНДАРТИЗАЦИЯ СЛОЖНОГО СУХОГО ФИТОЭКСТРАКТА ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ СОФОРЫ, ЗАМАНИХИ И ДУШИЦЫ

Ефимов А.В., маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0005-9853-6552)

Руководитель: Легостева А.Б., к.фарм.н., доцент (IRID: 92683453)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: andrej.efimov@spcpu.ru

Проведена стандартизация сухого экстракта, полученного на основе бутонов софоры японской, корней и корневищ заманихи высокой и травы душицы обыкновенной. В работе представлены следующие характеристики: описание, подлинность, потеря в массе при высушивании, содержание флавоноидов, содержание тяжелых металлов. Методами тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии осуществлен качественный анализ флавоноидов и подтверждено содержание рутинина и кверцетина в сухом экстракте. Методом дифференциальной спектрофотометрии определено количественное содержание суммы флавоноидов (в пересчете на рутин).

**Ключевые слова:** софора японская, заманиха высокая, душица обыкновенная, сухой экстракт, тонкослойная хроматография, спектрофотометрия, стандартизация.

В настоящее время широко распространены острые респираторно-вирусные инфекции, в частности грипп и COVID-19, для которых характерно общее истощающее воздействие на организм человека, проявляющееся 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 (слабость, головная боль, спутанность сознания, нарушение сна и др.) и недопущение повторного заражения в период реконвалесценции, повышение общей сопротивляемости организма. Достичь этого можно применением, в том числе, лекарственных средств с иммуностимулирующей активностью. Вместе с тем, на фоне общего ослабления организма желательнее применять малотоксичные средства, оказывающие мягкое, комплексное, общеукрепляющее действие, что характерно для галеновых фитопрепаратов [3].

В качестве активной фармацевтической субстанции (АФС) перспективно использование сухих экстрактов, которые обладают рядом преимуществ. В частности, они отличаются высокой концентрацией биологически активных веществ (БАВ), компактностью, не содержат в своем составе спирта этилового, вследствие чего подходят для применения широким кругом пациентов, а также не имеют недостатков жидких лекарственных форм (возможности выпадения осадка и др.). Использование данных фармацевтических субстанций открывает перспективы создания широкого ассортимента лекарственных форм, прежде всего твердых и мягких, что также относится к их достоинствам.

В качестве лекарственного растительного сырья для получения фитосубстанции выбраны бутоны софоры японской (*Alabastra Sophorae Japonicae*), корни и корневища заманихи высокой (*Rhizomata cum radicibus Echinopanacis*) и трава душицы обыкновенной (*Herba Origani vulgaris*). Софора японская обладает Р-витаминной активностью, оказывает антиоксидантное действие на организм человека. Заманиха высокая оказывает общетонизирующие и иммуностимулирующее действие, стимулирует работу центральной нервной системы. Душица обыкновенная оказывает отхаркивающее действие, обладает противовоспалительной активностью, ее применение способствует нормализации состояния нервной системы [6, 7].

В связи с этим, вышеупомянутое лекарственное растительное сырье (ЛРС) применимо для получения сложного сухого фитоэкстракта иммуностимулирующего действия. Вместе с тем, в целях обеспечения применимости АФС обязательным является предварительное проведение ее стандартизации.

Таким образом, актуальной является стандартизация сложного сухого фитоэкстракта софоры японской, заманихи высокой и душицы обыкновенной иммуностимулирующего действия, который целесообразно применять в период реконвалесценции после истощающих вирусных заболеваний.

**Цель:** стандартизация сложного сухого фитозекстракта софоры японской, заманихи высокой и душицы обыкновенной (СЭСЗД).

**Задачи:**

1. Осуществить качественный анализ БАВ в СЭСЗД с помощью качественных реакций;
2. Провести качественный анализ СЭСЗД методами тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии;
3. Провести количественный анализ содержания суммы флавоноидов в СЭСЗД (в пересчете на рутин) методом дифференциальной спектрофотометрии;
4. Составить спецификацию показателей качества СЭСЗД.

Объектом исследования является сухой экстракт бутонов софоры японской (*Alabastra Sophorae Japonicae*), корней и корневищ заманихи высокой (*Rhizomata cum radicibus Echinopanacis*) и травы душицы обыкновенной (*Herba Origani vulgaris*). С целью получения сухого экстракта осуществлена экстракция ЛРС спиртом этиловым 70 % методом четырехкратной ремацерации с делением экстрагента на части, интенсифицированной ультразвуком. Использование ультразвука приводит к разрушению балластных веществ, в связи с чем для дальнейшей очистки полученного извлечения применен технологически простой способ отстаивания при пониженной температуре (8-10 °С) с последующей фильтрацией и промывкой осадка, сгущением и сушкой полученного водно-спиртового извлечения (при температуре 60±5 °С) и дальнейшим механическим измельчением сухого экстракта.

Показатели: подлинность, сыпучесть, количественное содержание флавоноидов, тяжелые металлы, гигроскопичность, потеря в массе при высушивании – определены согласно требованиям и методикам, приведенным в соответствующих статьях Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания (ГФ РФ XV) и Фармакопеи Евразийского экономического союза (ФЕАЭС) [8, 9].

Содержание групп биологически активных веществ в СЭСЗД определено с помощью анализа посредством следующих качественных реакций. Анализ на содержание флавоноидов осуществлен с помощью цианидиновой пробы (пробы Шинода) и реакции с 2 % спиртовым раствором хлорида алюминия. Содержание сапонинов проанализировано посредством реакции Фонтан-Кандела; содержание дубильных веществ – с помощью реакции с 1 % раствором железомонийных квасцов и реакции с раствором хлорида железа (III); содержание кумаринов – с помощью лактонной пробы; анализ содержания алкалоидов – путем проведения реакций с реактивами Вагнера и Драгендорфа.

Качественный анализ флавоноидов в сухом экстракте также проведен методом восходящей тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Silufol UV-254» размером 15x15 мм относительно растворов стандартных образцов (СО) рутина и кверцетина. Использована система растворителей н-бутанол-ледяная уксусная кислота-вода (4:1:5), которая обладает сравнительно высокой разделяющей способностью в отношении флавоноидов. ТСХ проведена по методике, описанной в соответствующей статье ФЕАЭС. Проявление хроматограммы проведено обработкой спиртовым раствором алюминия хлорида с последующим просмотром в ультрафиолетовом свете [9, 10].

В качественном анализе также использован метод спектрофотометрии в ультрафиолетовой области спектра. Исследование осуществлено на однолучевом сканирующем портативном спектрофотометре UV mini-1240 Shimadzu (Япония).

Количественный анализ содержания суммы флавоноидов в СЭСЗД (в пересчете на рутин) проведен методом дифференциальной спектрофотометрии при длине волны  $\lambda_{\max} = 410$  нм. Исследование осуществлено на однолучевом сканирующем портативном спектрофотометре UV mini-1240 Shimadzu (Япония) с использованием кварцевых кювет с толщиной поглощающего слоя 10 мм.

Результаты проведения качественных реакций на группы БАВ в СЭСЗД с соответствующими реактивами приведены в таблице 1.

**Таблица 1 – Констатация данных, полученных с помощью качественных реакций с растворами СЭСЗД**

Группа БАВ	№	Метод анализа	Наблюдение	Вывод
Флавоноиды	1	Проба Шинода	Розовое окрашивание	Наличие флавоноидов.
	2	Реакция с 2 % спиртовым раствором хлорида алюминия	Желто-оранжевое окрашивание	Наличие флавоноидов.
Сапонины	1	Реакция Фонтан-Кандела	Образование устойчивой пены	Наличие сапонинов.
Дубильные вещества	1	Реакция с 1 % раствором железомонийных квасцов	Черно-зеленый цвет	Наличие конденсированных дубильных веществ.
	2	Реакция с раствором хлорида железа (III)	Осадок не образуется. Черно-зеленый цвет	Наличие конденсированных дубильных веществ.
Кумарины	1	Лактонная проба	Нет изменений	Нельзя сделать вывод о наличии группы БАВ в ЛРС по результатам анализа.
Алкалоиды	1	Реакция Драгендорфа	Нет изменений	Нельзя сделать вывод о наличии группы БАВ в ЛРС по результатам анализа.
	2	Реакция Вагнера	Нет изменений	Нельзя сделать вывод о наличии группы БАВ в ЛРС по результатам анализа.

На основании качественных реакций можно сделать вывод о том, что в исследуемом СЭСЗД содержатся флавоноиды, сапонины и конденсированные дубильные вещества, при этом отсутствуют кумарины и алкалоиды.

Дальнейший анализ СЭСЗД проведен методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области диапазона длин волн. Полученный спектр поглощения раствора СЭСЗД представлен на рис. 1.

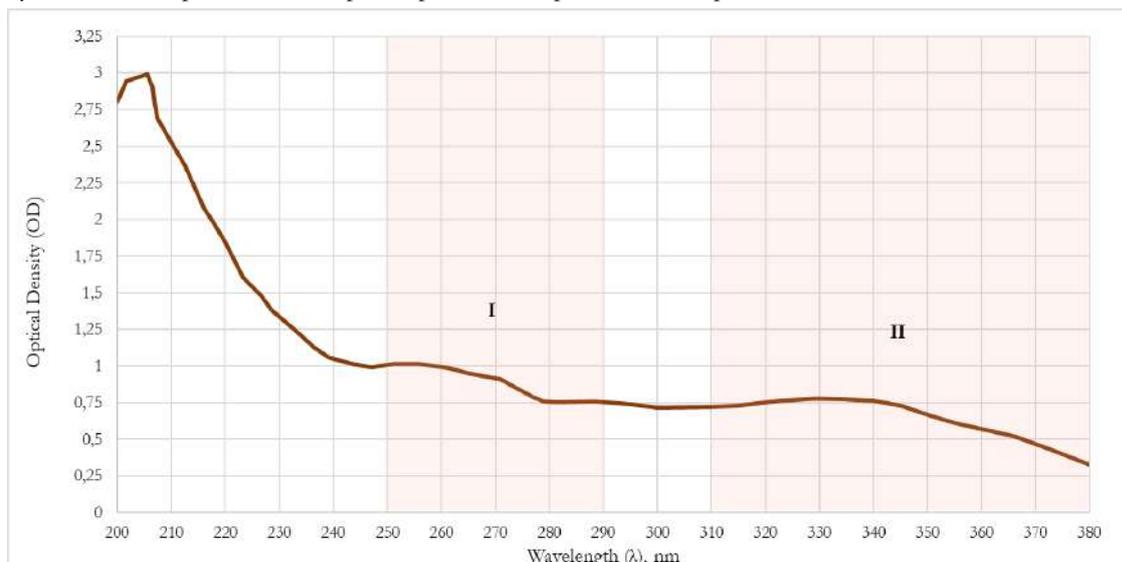


Рисунок 1. Спектр поглощения раствора СЭСЗД

Спектр поглощения раствора СЭСЗД обнаруживает максимумы интенсивности поглощения в областях длин волн 250-290 нм (обозначен I на рис. 1, соответствующий пик имеет значение оптической плотности 0,85 и длину волны 272 нм) и 300-380 нм (II, оптическая плотность равна 0,578, длина волны 365 нм), что характерно для флавоноидов и свидетельствует о наличии данной группы БАВ в сухом экстракте [11].

Результаты качественного анализа СЭСЗД методом ТСХ в виде полученной хроматограммы (1 – раствор СО кварцетина, 2 – раствор СО рутина, 3 – раствор СЭСЗД) представлены на рис. 2.

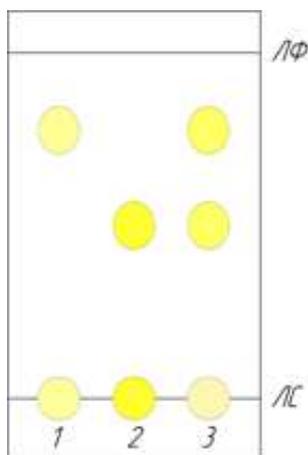


Рисунок 2. Хроматограмма качественного анализа флавоноидов в СЭСЗД в системе БУВ (4:1:5)

Значения факторов удерживания для каждого из исследуемых объектов рассчитаны на основе экспериментальных данных и приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты ТСХ на присутствие флавоноидов в СЭСЗД

№	Объект анализа	Фактор удерживания, $R_f \pm 0,01$	$R_{st}$
1.	Раствор СО кварцетина	0,80	-
2.	Раствор СО рутина	0,51	-
3.	Раствор СЭСЗД	0,80	1,00
		0,51	1,00

По результатам проведения тонкослойной хроматографии (исходя из соответствия факторов удерживания пятен СО и раствора СЭСЗД) также можно сделать вывод о наличии в полученном СЭСЗД флавоноидов (рутина и кварцетина). Таким образом, исходя из результатов спектрофотометрии и ТСХ, можно ожидать наличие у сухого экстракта Р-витаминной активности и антиоксидантного действия [2].

В силу того, что многие сухие экстракты обладают выраженной гигроскопичностью и высокие значения этого показателя приводят к снижению качества субстанции (слеживаемость, изменение внешнего вида, снижение фармакологической активности, биодоступности и срока годности вследствие поглощения влаги и др.) проведено определение данного показателя для исследуемого экстракта. Результаты измерения гигроскопичности СЭСЗД (увеличения массы сухого экстракта в зависимости от времени экспозиции во влажной среде) при различных значениях относительной влажности воздуха графически представлены на рис. 3.

Поскольку увеличение массы сухого экстракта в течение суток составляет более 15 %, субстанция является очень гигроскопичной в соответствии с терминологией, приведенной в Фармакопее Евразийского экономического союза [9].

В связи с этим предлагается осуществлять упаковку фитосубстанции в герметичную тару, например, в герметически закупоренные банки из темного стекла, с навинчиваемыми пластмассовыми крышками в комплекте с пробками или прокладками, или в мягкую упаковку в виде пакетов из полимерных материалов с замком зип-лок. Хранить СЭСЗД предлагается при температуре не выше 25 °С и относительной влажности воздуха не более 50 %.

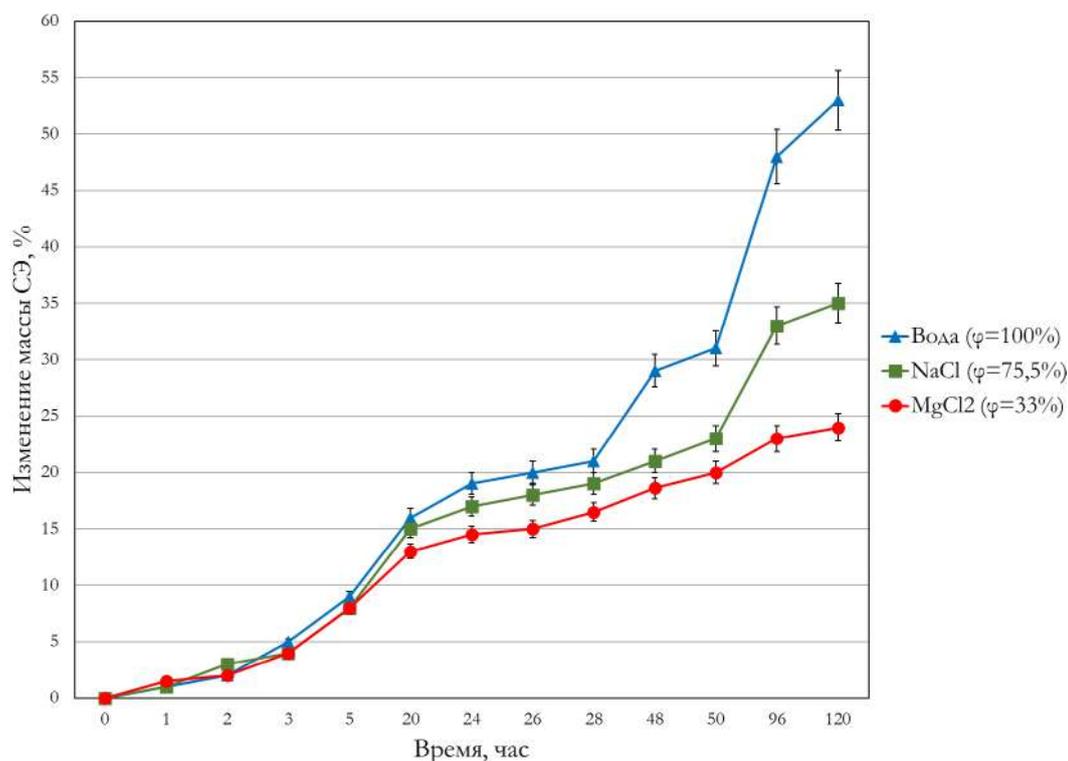


Рисунок 3. Кривые увеличения массы СЭСЗД от времени экспозиции во влажной среде

На основе вышеприведенных экспериментальных данных, установлены показатели качества СЭСЗД и составлена итоговая спецификация показателей качества сухого экстракта, которая представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Спецификация показателей качества СЭСЗД

№ п/п	Показатель	Метод анализа	Экспериментальные данные	Норма
1.	Описание	Органолептический	Мелкодисперсный порошок от коричневого до темно-коричневого цвета с характерным запахом и горьким вкусом.	
2.	Гигроскопичность (увеличение массы, %)	ФЕАЭС, 2.3.6.0. «Раздел Свойства в частных фармакопейных статьях» [8] ГФ РФ XV, ОФС.1.1.0042 «Определение гигроскопичности» [9]	18,1 ± 0,9	17,0 ± 2,0
3.	Подлинность	Спектрофотометрия в ультрафиолетовой области спектра 200-500 нм.	Наличие максимума при λ=410 нм.	Наличие максимума при λ=(410±5) нм.
		ТСХ в системе растворителей н-бутанол: уксусная кислота: вода (4:1:5). Проявление опрыскиванием 2%-ным раствором алюминия хлорида с последующим проявлением в ультрафиолетовом свете.	ТСХ в системе БУВ (4:1:5). Наличие пятна с R <sub>f</sub> = (0,50±0,01) и пятна с R <sub>f</sub> = (0,82±0,01), идентификация рутинна и кверцетина.	ТСХ в системе БУВ (4:1:5). Наличие не менее двух пятен в диапазоне значений R <sub>f</sub> от 0,50 до 0,82, идентификация рутинна и кверцетина.

№ п/п	Показатель	Метод анализа	Экспериментальные данные	Норма
4.	Содержание флавоноидов, %	Спектрофотометрический с алюминия хлоридом, длина волны 410 нм. ГФ РФ XV, ОФС.1.2.1.1.0003 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» [9]	3,10±0,10	не менее 3,00
5.	Потеря в массе при высушивании, %	ГФ РФ XV, ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании» [8] ФЕАЭС, 2.1.2.31. «Потеря в массе при высушивании» [9]	4,07 ± 0,32	не более 5
6.	Сыпучесть (угол естественного откоса, град)	ФЕАЭС, 2.1.10.1. «Сыпучесть», метод 1 [8] ГФ РФ XV, ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков» [9]	30,17±1,41	Хорошая (28-32)
7.	Тяжелые металлы, %	ФЕАЭС, 2.1.4.8. «Тяжелые металлы». [8] ГФ РФ XV, ОФС.1.2.2.2.0012 «Тяжелые металлы» [9]	0,007±0,001	не более 0,01

Таким образом, установлены показатели качества сложного сухого фитоэкстракта, полученного на основе софоры японской, заманихи высокой и душицы обыкновенной, разработана спецификация показателей качества. Определено наличие в сухом экстракте суммы флавоноидов, сапонинов и дубильных веществ. Проведена стандартизация сухого экстракта, результаты которой дают основания ожидать иммуностимулирующую активность у полученной фармацевтической субстанции.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств  
61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья  
76.00.00 Медицина и здравоохранение

#### ЛИТЕРАТУРА

- Influenza (Seasonal) // World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (Accessed: 01.02.2024).
- COVID-19 epidemiological update – 19 January 2024 // World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---19-january-2024> (Accessed: 01.02.2024).
- Клинические проявления реконвалесценции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, в зависимости от длительности постковидного периода и степени поражения легких / Е. А. Праскурничий, С. И. Зенкова. [и др.] // Вестник современной клинической медицины. 2022. Т. 15. N 6. С. 78-84. DOI:10.20969/VSKM.2022.15 (6).78-84
- Tian J., Gong Y., Li J. Nutritional Attributes and Phenolic Composition of Flower and Bud of *Sophora japonica* L. and *Robinia pseudoacacia* L. // *Molecules*. 2022. Vol. 2(24). P. 1-13. DOI: 10.3390/molecules27248932.
- Oplopanax elatus* (Nakai) Nakai: chemistry, traditional use and pharmacology / A. N. Shikov, O. N. Pozharitskaya [et al.] // *Chin J Nat Med*. 2014. Vol. 12(10). P. 721-729. DOI: 10.1016/S1875-5364(14)60111-4.
- Origanum vulgare* ssp. *vulgare*: Chemical Composition and Biological Studies / I. Oniga, C. Puscas, R. Silaghi-Dumitrescu [et al.] // *Molecules*. 2018. Vol. 23(8). DOI: 10.3390/molecules23082077.
- Розмариновая кислота и ее сырьевые источники в Крыму / А. Е. Паллий, Ф. М. Меликов. [и др.] // *Фармация и фармакология*. 2015. Т. 2. N 9. С. 7-12. DOI:10.19163/2307-9266-2015-3-2(9)-7-12
- Государственная фармакопея Российской Федерации XV URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (Дата обращения 02.02.2024)
- Фармакопея Евразийского Экономического союза. Т. 1. // Евразийская экономическая комиссия: сайт. URL: [https://eec.eaunion.org/upload/medialibrary/bd2/Farmakopeya-2020-t1\\_1.pdf](https://eec.eaunion.org/upload/medialibrary/bd2/Farmakopeya-2020-t1_1.pdf) (Дата обращения: 25.02.2023).
- Определение флавоноидов и исследование влияния условий хранения на их содержание в плодах облепихи методом ТСХ / О. В. Тринеева, И. И. Сафонова [и др.]. // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2012. Т. 12. N 5. С. 806-813.
- Решетникова И. С., Романевич А. С., Штыков С. Н. Спектрофотометрическое изучение устойчивости растворов кверцетина и рутина при различной кислотности среды // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология*. 2018. Т. 18. N 3. С. 256-260. DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-3-256-260.
- Емшанова С. В., Садчикова Н. П., Зуев А. П. О контроле размера и форсы частиц лекарственных веществ // *Химико-фармацевтический журнал*. 2007. Т. 41. N 1. С. 41-49. DOI:10.30906/0023-1134-2007-41-1-41-49.

## SUMMARY

### STANDARDIZATION OF A COMPLEX DRY PHYTOEXTRACT OF SOPHORA, OPLAPANAX AND OREGANO WITH IMMUNOSTIMULATING ACTIVITY

**Efimov A.V.**, 1<sup>st</sup> year graduate student (ORCID: 0009-0005-9853-6552)

Scientific advisor: **Legosteva A.B.**, Ph.D., associate professor (IRID: 92683453)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** andrej.efimov@spcpu.ru

The standardization of the dry extract, obtained from *Sophora japonica* buds, *Oplapanax elatus* roots and *Origanum vulgare* herb was performed. In current work the following characteristics are presented: description, authenticity, weight loss during drying, flavonoid content, heavy metal content. A qualitative analysis of flavonoids was carried out by thin-layer chromatography and spectrophotometry methods and the content of rutin and quercetin in the dry extract was confirmed. The quantitative content of flavonoids (in terms of rutin) was determined by differential spectrophotometry method.

**Key words:** *sophora japonica*, *oplapanax elatus*, *origanum vulgare*, dry extract, thin layer chromatography, spectrophotometry, standardization.

## REFERENCES

1. Influenza (Seasonal) // World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (Accessed: 01.02.2024).
2. COVID-19 epidemiological update – 19 January 2024 // World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---19-january-2024> (Accessed: 01.02.2024).
3. Praskurnichy E. A., Zenkova S. I. [et al.]. The clinical features of recovery in patients who had coronavirus infection COVID-19 based on the duration of post-covid period and severity of lung parenchymal abnormalities // Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny. 2022. Vol. 15(6). P. 78-84. DOI:10.20969/VSKM.2022.15 (6).78-84 (In Russ)
4. Tian J., Gong Y., Li J. Nutritional Attributes and Phenolic Composition of Flower and Bud of *Sophora japonica* L. and *Robinia pseudoacacia* L. // Molecules. 2022. Vol. 2(24). P. 1-13. DOI: 10.3390/molecules27248932.
5. *Oplapanax elatus* (Nakai) Nakai: chemistry, traditional use and pharmacology / A. N. Shikov, O. N. Pozharitskaya [et al.] // Chin J Nat Med. 2014. Vol. 12(10). P. 721-729. DOI: 10.1016/S1875-5364(14)60111-4.
6. *Origanum vulgare* ssp. *vulgare*: Chemical Composition and Biological Studies / I. Oniga, C. Puscas, R. Silaghi-Dumitrescu [et al.]. // Molecules. 2018. Vol. 23(8). DOI: 10.3390/molecules23082077.
7. Rosmaric acid and its plant sources in the Crimea / A. E. Paliy, F. M. Melikov [et al.] // Pharmacy and Pharmacology. 2015. Vol. 2(9). P. 7-12. DOI:10.19163/2307-9266-2015-3-2(9)-7-12. (In Russ)
8. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV ed. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (Accessed: 02.03.2023). (In Russ)
9. Pharmacopoeia of Eurasian Economic Union. Vol. 1. // Evrazijskaya ekonomicheskaya komissiya. Available at: [https://ecc.eaeunion.org/comission/departement/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/pharmacopoeia/pharmacopoeia\\_utv.php](https://ecc.eaeunion.org/comission/departement/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/pharmacopoeia/pharmacopoeia_utv.php) (Accessed: 02.02.2024). (In Russ)
10. Definition of flavonoids and research of influence of storage conditions on their contents in hippophaes fruits a TLC method / O. V. Trineeva, I. I. Safonova [et al.] // Sorbtsionnye i Khromatograficheskie Protssy. 2012. Vol. 12(5). P. 806–813. (In Russ)
11. Reshetnikova I. S., Romanevich A. S., Shtykov S. N. Spectrophotometric study of the stability the quercetin and rutin solutions at different acidity of the medium. // Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology. 2018. Vol. 18(3). P. 256–260. DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-3-256-260. (In Russ)
12. Emshanova S. V., Sadchikova N. P., Zuev A. P. Drug particle shape and size control: a necessary factor for high-quality drug production // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2007. Vol. 41(1). P. 41-49. DOI: 10.30906/0023-1134-2007-41-1-41-49. (In Russ)

УДК 61:515.07

### ФТАЛИДЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: СТРУКТУРА, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА (обзор)

**Ефремова У.А.**, студ. 5 курса, **Сурбева Е.С.**, асп. 3 года обучения

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

**E-mail:** ulyana.efremova@spcpu.ru

Фталиды – уникальные соединения, имеющие множество биологических свойств и активно исследуемые для создания новых препаратов. Натуральные источники фталидов используются для лечения заболеваний в этнофармакологии

разных стран. Интерес к изучению фармакологической активности производных бутилфталда отражен в значительном росте научных исследований по данной теме за последние XX лет. В работе представлен систематический анализ современных исследований в области фталидов растительного происхождения. Рассмотрена классификация природных фталидов, их фармакологическая активность и современные подходы к анализу данной группы веществ.

**Ключевые слова:** фталиды, фитохимия, фармакологическая активность, ВЭЖХ, ГХ-МС.

Производные бутилфталда представляют собой относительно небольшой класс биологически активных веществ (БАВ), которые, как правило, содержатся в эфирном масле растений и могут быть использованы в качестве ключевых маркеров при контроле качества лекарственных средств растительного происхождения [1]. Впервые 6 мономерных фталидов были выделены в 1963 году из растений семейства зонтичные (*Apiaceae*). Значительные экспериментальные исследования в сочетании с современными методами аналитической фитохимии способствовали прогрессу исследований фталидов растительного происхождения за последние несколько лет.

В настоящее время большинство известных природных фталидов обнаружено в различных растениях, принадлежащих к 23 семействам, по всему миру, однако ведущими источниками остаются представители семейства зонтичные, включая *Angelica sinensis*, *Ligusticum chuanxiong*, *Apium graveolens* и другие виды [2]. Так, например, содержание 3-бутилфталда в эфирном масле сельдерея пахучего составляет 13,1 % [3].

**Цель работы** – провести анализ научных публикаций, посвященных исследованию фталидов и сделать вывод о ключевых аспектах актуальности и перспективности исследования данного класса БАВ.

#### Задачи:

1. Изучить строение и классификацию производных бутилфталда растительного происхождения;
2. Проанализировать спектр фармакологической активности для определения возможности практического применения;
3. Рассмотреть основные растительные источники и способы выделения фталидов;
4. Провести сравнительный анализ методик анализа производных бутилфталда.

В ходе работы анализировались научные публикации в наукометрических поисковых базах данных Elsevier и PubMed. Глубина научного поиска составила 25 лет, период поиска – с 1999 по 2024 гг.

В основе структуры фталидов лежит, как правило, ядро изобензофуранона, который содержит бензольное кольцо (кольцо А), соединенное с  $\gamma$ -лактоном (кольцо В). Производные фталидов у 3 атома углерода в лактонном кольце имеют разнообразные заместители.

Мономерные фталиды имеют либо структуру ядра с метильными или этильными радикалами в положении С-10, либо содержат восстановленную форму с одной/двумя двойными связями или без них в кольце А и различными заместителями в разных положениях (рис. 1) [4].

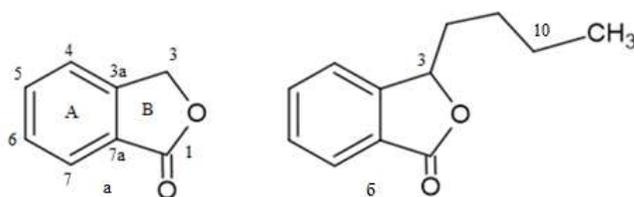


Рисунок 1. а – структура изобензофуранона, б – формула 3-бутилфталда

Гидроксифталиды – отдельная группа мономерных фталидов, характеризующихся наличием гидроксильных групп в одном или нескольких положениях основного скелета. К ним относят некоторые сенкиунolidы, целефталид, лигустид (рис. 2) [5].

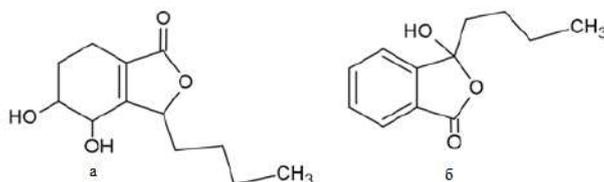


Рисунок 2. Некоторые представители гидроксифталидов (а – сенкиунolid I, б – 3-бутил-3-гидроксифталид)

Фталидные полимеры образуются путем конъюгации двух или трех мономерных звеньев в положениях С-6,6',7,3а' (левистолid А), С-3а,3',6,8' (токинолиd В), С-6,3а',7,7а' (ангезиенолиd С) и другие [6].

В настоящее время интерес научных групп прикован к изучению фармакологической активности представителей гидроксифталидов – сенкиунolidов. Фармакологическая оценка природных фталидов была проведена в исследованиях *in vivo* и *in vitro*. Как правило, они проявляют системное действие: регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы (антикоагулянтный, антиагрегантный, вазорелаксационный эффект) [7] и центральной нервной системы (нейропротекторное действие, регуляция проницаемости гематоэнцефалического барьера, стимулирование роста нейронов) [8],

антиоксидантное [9], противоопухолевое [10]. Однако местные эффекты фталидов на дерму в настоящее время мало изучены. Известно, что сенкиунолид А проявляет антисеборейное действие, поддерживая гемостаз и усиливая барьерную функцию кожи головы. В результате местного применения, отмечается значительное увеличение содержания инволюкрина, лорикрина, филагрина, SPRR2B, LC3B и керамида 2, которые укрепляют ороговевший слой. Помимо этого, сенкиунолид А уменьшает выработку себума в себоцитах и увеличивает выработку hBD2, что модулирует иммунореспонсивную защитную систему кожи головы. Кроме того, отмечается индукция противовоспалительных и детоксикационных путей [11].

Косметические средства, содержащие сенкиунолид А, могут быть использованы с целью осветления кожи, за счет ингибирования меланоцитстимулирующего гормона и уменьшения синтеза меланина [12], а также в качестве эффективного ингредиента для восстановления барьерной функции поврежденной кожи, способствуя ее отшелушиванию [13]. Методом диффузии в агар обнаружена антибактериальная активность гексанового экстракта, содержащего сенкиунолид А, в отношении *P. acnes* [14].

Для выделения природных фталидов широко применяются различные методы с использованием органических растворителей, например, метанола и этанола при выделении соединений из корнеплодов ангелики китайской и семян сельдерея пахучего [15,16], дистилляции и сверхкритической флюидной экстракции (таб. 1) [17].

**Таблица 1 – Производящие растения и способы выделения некоторых представителей класса фталидов**

Соединение	Производящее растение	Ботаническая форма	Способ выделения (экстрагенты)	Ист.
18Z-лигустилаид	Ангелика китайская	Корни	Дистилляция	[18]
	Ангелика остролистная		Экстракция органическим растворителем (MeOH)	[19]
19Сенкиунолид А	Любисток сычуаньский	Корневища	Дистилляция	[20]
3-бутилфталид	Ангелика китайская	Корни	Дистилляция	[5]
	Сельдерей пахучий	Семена		[3]
Седанолид	Сельдерей пахучий	Семена	Сверхкритическая флюидная экстракция	[21]
Сенкиуноид Н, Сенкиунолид J	Сельдерей пахучий	Семена	Экстракция органическим растворителем (MeOH)	[22]
Неофталид А	Любисток сычуаньский	Корневища	Экстракция органическим растворителем (80 % этанол)	[23]

Анализ соединений, принадлежащих к классу фталидов, может быть проведен с использованием таких методов, как ВЭЖХ и ГХ-МС.

Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии активно используется при проведении качественного и количественного анализа соединений, принадлежащих к классу фталидов. Согласно данным литературы (таб. 1), научные группы при проведении анализа производных бутилфталида прибегают к использованию как изократического, так и градиентного режима элюирования, а также используют подкисленные подвижные фазы. Помимо этого, преимущественно небольшое время записи хроматограмм позволяет отнести уже существующие методики к экспрессным.

**Таблица 2 – Сравнительная характеристика методик анализа фталидов методом ВЭЖХ**

Соед.	Колонка	t, °C	Подвижная фаза (ПФ), условия элюирования	t <sub>р</sub> , мин	Детектор	t <sub>записи</sub> , мин	Ист
3-н-бутилфталид	Kromasil ODS-1 column (150 mm × 4.6 mm, 5 μm)	30	ПФ А – 0,2 М дигидро-фосфата натрия (рН 4,5) : ПФ В – ацетонитрил (50 : 50)	6,4	Диодно-матричный	10	[24]
Сенки-унолид А	Kromasil C 18 Kromasil C 18 Kromasil C 18 Kromasil C18 column (250 × 4.6 mm.; 5 μm)	25	ПФ А – 1,0 % водный раствор уксусной кислоты : ПФ В – метанол (55 : 45)	12,5	Масс-селективный	14	[25]
	LiChrospher R 100 RP18 (5 мкм)	40	ПФ А – вода; ПФ В – ацетонитрил: 0-15 мин 40-55 % В, 16-33 мин 55-95 % В, 34-35 мин 95 % В	8,6	Диодно-матричный	35	[26]
	Hector-M C18 (250 mm × 4.6 mm I.D.; 5 μm)	25	ПФ А – 0,1 % раствор муравьиной кислоты; ПФ В – ацетонитрил: 0-30 мин 70 % А, 30-34 мин 20 % А, 34-37 мин 100 % А, 37-40 мин 70 % А	26	Масс-селективный	40	[27]

При анализе прибегают к использованию разных видов детекторов, наиболее популярными из которых являются диодно-матричный и масс-селективный детекторы, реже амперометрический.

Как видно из данных таблицы 2, для ВЭЖХ-анализа производных бутилфталата применяют классическую колонку С18 для обращенно-фазовой хроматографии разной длины. Температура и скорость потока проанализированных методик также является весьма распространённой. При этом, исходя из проанализированных данных можно сказать, что для анализа данных веществ пригодна любая температура в диапазоне от 25 до 40 °С. В качестве подвижной фазы в основном используют растворы кислот с добавлением ацетонитрила и метанола. Тем не менее, в одной из методик используется вода, что говорит о возможности разделения смеси веществ без подкисления среды.

Помимо ВЭЖХ, для анализа соединений, выделенных из растительного сырья, исследователи часто используют метод ГХ-МС. Применяемые в анализе методики представлены в таблице 3.

**Таблица 3 – Сравнительная характеристика методик анализа фталидов методом ГХ-МС**

Газ-носитель	Колонка	t, °С	Соединение	t <sub>R</sub> , мин	V <sub>потока</sub> , мл/мин	t <sub>записи</sub> , мин	Ист.
Гелий	DB-5ms capillary column (0.25 mm × 30 m × 0.25 μm)	Начальная – 80 °С, 80-100 °С (v=15 °С/мин), 3 мин выдерживали, 100-250 °С (v= 3 °С/мин), 5 мин выдерживали	3-бутилфталата	13,93	1,0	20	[18]
			Сенкиунолид А	14,93			
			Z-лигустила	15,18			
			E-лигустила	16,27			
	Agilent (0.25 mm × 30 m × 0.25 μm), покрытая пленкой толщиной 0,25 μm с 5 % фенилметилсилоксаном	Начальная – 50 °С, 50-180 °С (v=4 °С/мин), 180-300 °С (v=20 °С/мин)	3-бутилфталата	28,96	1,0	40	[5]
			Z-бутиладенфталата	30,64			
			Сенкиунолид А	30,90			
			Z-лигустила	31,29			
			E-лигустила	32,84			
	Agilent DB-5MS capillary column (30 m × 0.32 mm, покрытая пленкой толщиной 0.25 μm)	Начальная 140 °С, 140-280 °С (v=10 °С/мин)	Бутиладенфталата	6,0	2,0	20	[28]
			Лигустила	6.6			
	Zebtron ZB-5 MSi (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм)	Начальная 50 °С, 50-130 °С (v=4 °С/мин), 130-180 °С (v=10 °С), 180-280 °С (v=20 °С/мин)	Изобутилфталата	28,025	1,0	40	[29]
			3-н-бутилфталата	29,337			
			(Z)-н-бутиладенфталата	29,97			
			Z-лигустила	31,797			
	HP-5 MS (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм)	Начальная – 60 °С, 60-110 °С (v=30 °С/мин), выдерживали 3 мин, 110-150 °С (v= 3 °С/мин), выдерживали 5 мин, 150-260 °С (v= 10 °С/мин)	Z-бутиладенфталата	22,5	1,0	40	[19]
			Сенкиунолид А	26,0			
			Z-лигустила	27,7			
DB-1 capillary column (20 m × 0.18 mm, покрытая пленкой толщиной 0.25 μm)	Начальная 70 °С, выдерживали 3 мин, 70-220 °С (v=4 °С/мин), выдерживали 5 мин, 220-240 °С (v=1 °С/мин)	(E)-3-бутиладенфталата	57,6	1,0	90	[21]	
		Z-лигустила	59,8				

Как видно из таблицы, в анализе используют капиллярные колонки, в качестве газа-носителя применяют преимущественно гелий. Температурный режим – градиентный, максимальный нагрев до 280-300 °С. Время записи хроматограмм варьирует от 20 до 90 минут, что позволяет отнести некоторые методики к экспрессным. При этом ряд методик позволяет за относительно короткое время (20-40 мин.) разделить смеси до 7 соединений группы фталидов.

Однако метод ГХ-МС имеет некоторые недостатки. Ввиду термооптической нестабильности, некоторые мономерные фталиды, например, Z-лигустила, могут превращаться в изомеры при нагревании. Эта особенность может объяснить результаты работ, где доля и содержание лигустила, измеренные с помощью ГХ-МС, были относительно ниже, чем те, которые были измерены с помощью ВЭЖХ [28].

Таким образом, в данной работе были рассмотрены строение и классификация фталидов, их фармакологическая активность и методы анализа. Отмечено, что несмотря на широкое распространение данной группы БАВ в природных источниках, основными производящими растениями являются представители семейства зонтичные, среди которых высокое содержание фталидов отмечается в любистоке сычуаньском, ангелике китайской и сельдерее пахучем. В качестве целевого ЛРС, которое избирательно накапливает фталиды, используют корни, корневища и семена, что обусловлено преимущественной локализацией эфирных масел и, как следствие, сопутствующей им группы БАВ. Мономерные

фталаиды неспецифичны и обнаружены во многих растениях, в то время как гидроксифталаиды определяются только в некоторых из них.

По данным рассмотренных научных источников, наиболее изученными остаются системные эффекты фталаидов, среди которых выделяют регуляцию сердечно-сосудистой и центральной нервной деятельности, антиоксидантное и противовоспалительное действие, что говорит о возможности использования фталаидов в качестве действующих веществ фитопрепаратов. Местные эффекты производных изобензофуранона в настоящее время изучены мало, но сведения об их антисеборейном действии и способности поддержания гомеостаза кожи головы, а также осветляющем и увлажняющем эффекте создают предпосылки для разработки наружных косметических или лекарственных средств.

Для анализа фталаидов в растительном сырье используют методы ВЭЖХ и ГХ-МС. Методики обоих методов, представленные в литературе, можно охарактеризовать как экспрессные.

Проведенный комплексный анализ научных публикаций говорит о перспективности изучения класса фталаидов в качестве потенциальных лекарственных кандидатов (как в виде индивидуальных соединений, так и в комплексных фитопрепаратах), что обуславливает актуальность выбора отдельных объектов исследования.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.31 Фармакогнозия

76.31.35 Фармхимия

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chemistry and biological activities of naturally occurring phthalides / G. Lin [et al.] // *Studies in Natural Products Chemistry*. 2005. Vol. 32(L). P. 611–669. doi:10.1016/s1572-5995(05)80065-1
2. Advances in the phytochemistry and pharmacology of plant-derived phthalides / Y. Chen [et al.] // *Heliyon*. 2023. Vol. 9(12). doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22957
3. Optimization of distillation conditions for improved recovery of phthalides from celery (*Apium graveolens* L.) seeds / A. Kokotkiewicz [et al.] // *Polish journal of food and nutrition sciences*. 2021. Vol. 71(2). P. 197-210 doi:10.31883/pjfn/137612
4. Hu L., Chen X., Kong L., Su X., Ye M., Zou H. Improved performance of comprehensive two-dimensional HPLC separation of traditional Chinese medicines by using a silica monolithic column and normalization of peak heights // *Journal of Chromatography A*. 2005. Vol. 1092(2). P. 191-198. DOI: 10.1016/j.chroma.2005.06.066
5. Identification and quantification of 13 components in *Angelica sinensis* (Danggui) by gas chromatography–mass spectrometry coupled with pressurized liquid extraction / S. C. Lao [et al.] // *Analytica chimica acta*. 2004. Vol. 526(2). P. 131–137. doi: 10.1016/j.aca.2004.09.050
6. Simultaneous Qualitative and Quantitative Analyses of the Major Constituents in the Rhizome of *Ligusticum Chuanxiong* Using HPLC-DAD-MS / T. Yi [et al.] // *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 2006. Vol. 54(2). P. 255–259. doi:10.1248/cpb.54.255
7. Phthalides, senkyunolide A and ligustilide, show immunomodulatory effect in improving atherosclerosis, through inhibiting AP-1 and NF- $\kappa$ B expression *Biomed* / W. Lei [et al.] // *Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 117(109074) doi:10.1016/j.biopha.2019.109074
8. L-3-n-butylphthalide rescues hippocampal synaptic failure and attenuates neuropathology in aged APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease / Y. Zhang [et al.] // *CNS Neurosci Therapy*. 2016. Vol. 22(12) P. 979-987. doi: 10.1111/cns.12594
9. Dl-3-n-butylphthalide-induced upregulation of antioxidant defense is involved in the enhancement of cross talk between CREB and Nrf2 in an Alzheimer's disease mouse model / C. Y. Wang // *Aging*. 2016. Vol. 38. P. 32-46. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.024
10. Dl-3-n-butylphthalide attenuates acute inflammatory activation in rats with spinal cord injury by inhibiting microglial TLR4/NF- $\kappa$ B signaling / Z. He // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017. Vol. 21(11). P. 3010-3022. doi:10.1111/jcmm.13212
11. Reinforcement of barrier function and scalp homeostasis by Senkyunolide A to fight against dandruff / P. Mondon [et al.] // *International Journal of Cosmetic Science*. 2017. Vol. 39(6). P. 617-621. doi:10.1111/ics.12417
12. Cosmetic composition for skin whitening comprising senkyunolide a and gluconic acid as active ingredients : patent № KP100681700B1/ 15.02.2007 // Patent South Korea
13. Cosmetic composition for skin moisturizing comprising the senkyunolide A as active ingredient : patent № KR101809704B1 / 15.12.2017// Patent South Korea
14. Antibacterial activity of Senkyunolide A isolated from *Cnidium Officinale* extract / T. Y. Kim [et al.] // *J Cosmet Sci*. 2020. Vol. 71(6). P. 377-383.
15. Two phthalide dimers from the radix of *Angelica sinensis* / X.-N. Li [et al.] // *Natural Product Research*. 2012. Vol. 26(19). P. 1782–1786. doi:10.1080/14786419.2011.606221
16. Neuroprotective and Cytotoxic Phthalides from *Angelicae Sinensis Radix* / W. Gong [et al.] // *Molecules*. 2016. Vol. 21(5). P. 549–559. doi:10.3390/molecules21050549
17. HPLC evaluation on 3-n-butylphthalide distribution / Q. Wang [et al.] // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2012. Vol. 2(10). P. 16-20. doi: 10.7324/JAPS.2012.21003
18. A GC–MS–SIM Simultaneous Determination of Ligustilide and Butylidenephthalide from *Ligusticum chuanxiong* Using SFE / Qinhu Chen [et al.] // *Chromatographia*. 2010. Vol. 72(9-10). P. 963–967. doi:10.1365/s10337-010-1742-3

19. Quality evaluation of *Angelicae acutilobae radix*: individual differences and localization of (Z)-ligustilide in *Angelica acutiloba* root / Y. Kudo [et al.] // *Journal of Natural Medicines*. 2020. Vol. 75(1). P. 1-10. doi:10.1007/s11418-020-01438-1
20. Simultaneous Determination and Stability Test of Two Phthalic Anhydride Derivatives, Senkyunolide A and Z-Ligustilide, in the Water Extract of *Cnidium* Rhizome from Different Geographical Regions and Species Using HPLC-UVD Analysis / H. Jang [et al.] // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 2018. Vol. 39(6). P. 784–788. doi:10.1002/bkcs.11471
21. Supercritical Fluid Extraction of Celery and Parsley Fruit-Chemical Composition and Antibacterial Activity / D. Misić [et al.] // *Molecules*. 2020. Vol. 25(14). doi: 10.3390/molecules25143163.
22. Mosquitocidal, nematicidal, and antifungal compounds from *Apium graveolens* L. seeds / R. A. Momin // *Journal of agricultural food chemistry*. 2001. Vol. 49(1). P. 142-145. doi: 10.1021/jf001052a
23. Neophthalides A and B, two pairs of unusual phthalide analog enantiomers from *Ligusticum chuanxiong* / X. Zhang [et al.] // *Organic & Biomolecular chemistry*. 2020. Vol. 18(28). DOI: 10.1039/D0OB01014F
24. Comparative pharmacokinetics of senkyunolide I in a rat model of migraine versus normal controls/ Y. Wang [et al.] // *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2012. Vol. 37. P. 91-97. doi: 10.1007/s13318-011-0073-6
25. HPLC-coupled spectroscopic techniques (UV, MS, NMR) for the structure elucidation of phthalides in *Ligusticum chuanxiong* / S. Zschocke [et al.] // *Molecular Diversity*. 2005. Vol. 9(1-3). P. 33–39. DOI:10.1007/s11030-005-1305-y
26. Simultaneous Determination and Stability Test of Two Phthalic Anhydride Derivatives, Senkyunolide A and Z-Ligustilide, in the Water Extract of *Cnidium* Rhizome from Different Geographical Regions and Species Using HPLC-UVD Analysis / H. S. Jang [et al.] // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 2018. Vol. 39(6). P. 784-788. Doi: 10.1002/bkcs.11471
27. Identification and Comparative Quantification of Bio-Active Phthalides in Essential Oils from Si-Wu-Tang, Fo-Shou-San, Radix *Angelica* and Rhizoma *Chuanxiong* / Y. Tang [et al.] // *Molecules*. 2010. Vol. 15(1). P.341–351 doi:10.3390/molecules15010341
28. Chemical Investigations in *Kelussia odoratissima* Mozaff. Leaves Based on Comprehensive Analytical Methods: LC-MS, SPME, and GC-MS Analyses / M. Rahimalek [et al.] // *Molecules*. 2023. Vol. 28(16). doi: 10.3390/molecules28166140
29. Bioactivity-guided fractionation and GC/MS fingerprinting of *Angelica sinensis* and *Angelica archangelica* root components for antifungal and mosquito deterrent activity / D. E. Wedge [et al.] // *Journal of agricultural food chemistry*. 2009. Vol. 57(2). P. 464-70. doi: 10.1021/jf802820d.

## SUMMARY

### PHTHALIDES OF PLANT ORIGIN: STRUCTURE, PHARMACOLOGICAL ACTIVITY, APPROACHES TO QUALITY CONTROL (review)

Efremova U.A., 5<sup>th</sup> year student, Surbeeva E.S., 3<sup>rd</sup> 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: ulyana.efremova@spcpcu.ru

Phthalides are unique compounds that have many valuable properties and are actively being researched to create new drugs. Natural sources of phthalides have long been used to treat various diseases in different parts of the world. The study of their diverse biological activity has led to a significant increase in scientific research in this area. This review presents a generalized analysis of current research in the field of phthalides of plant origin. The classification of natural phthalides, their pharmacological activity and modern approaches to the analysis of this group of substances are considered.

**Key words:** *phthalides, phytochemistry, pharmacological activity, HPLC, GC-MS.*

## REFERENCES

1. Chemistry and biological activities of naturally occurring phthalides / G. Lin [et al.] // *Studies in Natural Products Chemistry*. 2005. Vol. 32(L). P. 611–669. doi:10.1016/s1572-5995(05)80065-1
2. Advances in the phytochemistry and pharmacology of plant-derived phthalides / Y. Chen [et al.] // *Heliyon*. 2023. Vol. 9(12). doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22957
3. Optimization of distillation conditions for improved recovery of phthalides from celery (*Apium graveolens* L.) seeds / A. Kokotkiewicz [et al.] // *Polish journal of food and nutrition sciences*. 2021. Vol. 71(2). P. 197-210 doi:10.31883/pjfn/137612
4. Hu L., Chen X., Kong L., Su X., Ye M., Zou H. Improved performance of comprehensive two-dimensional HPLC separation of traditional Chinese medicines by using a silica monolithic column and normalization of peak heights // *Journal of Chromatography A*. 2005. Vol. 1092(2). P. 191-198. DOI: 10.1016/j.chroma.2005.06.066
5. Identification and quantification of 13 components in *Angelica sinensis* (Danggui) by gas chromatography–mass spectrometry coupled with pressurized liquid extraction / S. C. Lao [et al.] // *Analytica chimica acta*. 2004. Vol. 526(2). P. 131–137. doi: 10.1016/j.aca.2004.09.050
6. Simultaneous Qualitative and Quantitative Analyses of the Major Constituents in the Rhizome of *Ligusticum Chuanxiong* Using HPLC-DAD-MS / T. Yi [et al.] // *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 2006. Vol. 54(2). P. 255–259. doi:10.1248/cpb.54.255

7. Phthalides, senkyunolide A and ligustilide, show immunomodulatory effect in improving atherosclerosis, through inhibiting AP-1 and NF-kappaB expression Biomed / W. Lei [et al.] // Pharmacotherapy. 2019. Vol. 117(109074) doi:10.1016/j.biopha.2019.109074
8. L-3-n-butylphthalide rescues hippocampal synaptic failure and attenuates neuropathology in aged APP/PS1 mouse model of alzheimer's disease / Y. Zhang [et al.] // CNS Neurosci Therapy. 2016. Vol. 22(12) P. 979-987. doi: 10.1111/cns.12594
9. Dl-3-n-butylphthalide-induced upregulation of antioxidant defense is involved in the enhancement of cross talk between CREB and Nrf2 in an Alzheimer's disease mouse model / C. Y. Wang // Aging. 2016. Vol. 38. P. 32-46. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.024
10. Dl-3-n-butylphthalide attenuates acute inflammatory activation in rats with spinal cord injury by inhibiting microglial TLR4/NF-kappaB signaling / Z. He // Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2017. Vol. 21(11). P. 3010-3022. doi:10.1111/jcmm.13212
11. Reinforcement of barrier function and scalp homeostasis by Senkyunolide A to fight against dandruff / P. Mondon [et al.] // International Journal of Cosmetic Science. 2017. Vol. 39(6). P. 617-621. doi:10.1111/ics.12417
12. Cosmetic composition for skin whitening comprising senkyunolide a and gluconic acid as active ingredients : patent № KP100681700B1/ 15.02.2007 // Patent South Korea
13. Cosmetic composition for skin moisturizing comprising the senkyunolide A as active ingredient : patent № KR101809704B1 / 15.12.2017// Patent South Korea
14. Antibacterial activity of Senkyunolide A isolated from Cnidium Officinale extract / T. Y. Kim [et al.] // J Cosmet Sci. 2020. Vol. 71(6). P. 377-383.
15. Two phthalide dimers from the radix of Angelica sinensis / X.-N. Li [et al.] // Natural Product Research. 2012. Vol. 26(19). P. 1782–1786. doi:10.1080/14786419.2011.606221
16. Neuroprotective and Cytotoxic Phthalides from Angelicae Sinensis Radix / W. Gong [et al.] // Molecules. 2016. Vol. 21(5). P. 549–559. doi:10.3390/molecules21050549
17. HPLC evaluation on 3-n-butylphthalide distribution / Q. Wang [et al.] // Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2012. Vol. 2(10). P. 16-20. doi: 10.7324/JAPS.2012.21003
18. A GC–MS–SIM Simultaneous Determination of Ligustilide and Butylidenephthalide from Ligusticum chuanxiong Using SFE / Qinhu Chen [et al.] // Chromatographia. 2010. Vol. 72(9-10). P. 963–967. doi:10.1365/s10337-010-1742-3
19. Quality evaluation of Angelicae acutilobae radix: individual differences and localization of (Z)-ligustilide in Angelica acutiloba root / Y. Kudo [et al.] // Journal of Natural Medicines. 2020. Vol. 75(1). P. 1-10. doi:10.1007/s11418-020-01438-1
20. Simultaneous Determination and Stability Test of Two Phthalic Anhydride Derivatives, Senkyunolide A and Z-Ligustilide, in the Water Extract of Cnidium Rhizome from Different Geographical Regions and Species Using HPLC–UVD Analysis / H. S. Jang [et al.] // Bulletin of the Korean Chemical Society. 2018. Vol. 39(6). P. 784–788. doi:10.1002/bkcs.11471
21. Supercritical Fluid Extraction of Celery and Parsley Fruit-Chemical Composition and Antibacterial Activity / D. Mistic [et al.] // Molecules. 2020. Vol. 25(14). doi: 10.3390/molecules25143163.
22. Mosquitocidal, nematocidal, and antifungal compounds from Apium graveolens L. seeds / R. A. Momin // Journal of agricultural food chemistry. 2001. Vol. 49(1). P. 142-145. doi: 10.1021/jf001052a
23. Neophthalides A and B, two pairs of unusual phthalide analog enantiomers from Ligusticum chuanxiong / X. Zhang [et al.] // Organic & Biomolecular chemistry. 2020. Vol. 18(28). DOI: 10.1039/D0OB01014F
24. Comparative pharmacokinetics of senkyunolide I in a rat model of migraine versus normal controls/ Y. Wang [et al.] // European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2012. Vol. 37. P. 91-97. doi: 10.1007/s13318-011-0073-6
25. HPLC-coupled spectroscopic techniques (UV, MS, NMR) for the structure elucidation of phthalides in Ligusticum chuanxiong / S. Zschocke [et al.] //Molecular Diversity. 2005. Vol. 9(1-3). P. 33–39. DOI:10.1007/s11030-005-1305-y
26. Simultaneous Determination and Stability Test of Two Phthalic Anhydride Derivatives, Senkyunolide A and Z-Ligustilide, in the Water Extract of Cnidium Rhizome from Different Geographical Regions and Species Using HPLC–UVD Analysis / H. S. Jang [et al.] // Bulletin of the Korean Chemical Society. 2018. Vol. 39(6). P. 784-788. Doi: 10.1002/bkcs.11471
27. Identification and Comparative Quantification of Bio-Active Phthalides in Essential Oils from Si-Wu-Tang, Fo-Shou-San, Radix Angelica and Rhizoma Chuanxiong / Y. Tang [et al.] // Molecules. 2010. Vol. 15(1). P.341–351 doi:10.3390/molecules15010341
28. Chemical Investigations in Kelussia odoratissima Mozaff. Leaves Based on Comprehensive Analytical Methods: LC-MS, SPME, and GC-MS Analyses / M. Rahimmalek [et al.] //Molecules. 2023. Vol. 28(16). doi: 10.3390/molecules28166140
29. Bioactivity-guided fractionation and GC/MS fingerprinting of Angelica sinensis and Angelica archangelica root components for antifungal and mosquito deterrent activity / D. E. Wedge [et al.] // Journal of agricultural food chemistry. 2009. Vol. 57(2). P. 464-70. doi: 10.1021/jf802820d.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ 5 % РАСТВОРА ЭТАНОЛА В 5 %-РАСТВОРЕ ГЛЮКОЗЫ  
КАК АНТИДОТА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ТОКСИФИЦИРУЮЩИМИ СПИРТАМИ  
В СРАВНЕНИИ С РЕКОМЕНДОВАННЫМ ПРЕПАРАТОМ**

**Зюкина Д.А.**, студ. 5 курса (ORCID: 0009-0005-1199-1780)

Руководители: **Стрелова О.Ю.**, зав. кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО СПХФУ,  
д. фарм. н., профессор (ORCID: 0000-0001-6737-1023),

**Гребенюк А.Н.**, профессор кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО СПХФУ,  
д. м. н., профессор (ORCID: 0000-0002-9381-194X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

**E-mail:** darya.zyukina@spcru.ru

В статье предложена и описана антидотная эффективность раствора этанола в глюкозе для инфузий в сравнении с препаратом кальция фолинат (Лейковорин). Было выявлено, что при интоксикации белых беспородных крыс метанолом в дозе LD50, раствор этанола в глюкозе превосходит по показателю выживаемость препарат кальция фолинат (Лейковорин) в 2 раза. В ходе проведенного анализа биологической жидкости (мочи) крыс были получены следующие значения: площадь под кривой (Sauc) сократилась в 1,05 раза, период полувыведения (T1/2) сократился в 2,27 раза, константа элиминации (Kэ) увеличилась в 2,26 раз, объем распределения (Vd) уменьшился в 2,32 раз, клиренс (Cl) не изменился. Таким образом установлено, что применение раствора этанола в глюкозе превосходит по эффективности препарат кальция фолинат (Лейковорин).

**Ключевые слова:** метанол, интоксикация, лечение, антидот, раствор этанола в глюкозе, кальция фолинат.

Отравления суррогатами алкоголя – это отравление истинными (содержащими этанол) и ложными (содержащими другие спирты) жидкостями. Суррогаты алкоголя, в особенности метиловый спирт, представляют серьезную опасность при их приеме внутрь даже в сравнительно небольших количествах. Такие отравления, как правило, носят групповой или массовый характер и характеризуются тяжелым и крайне тяжелым течением. По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» 3,19 % отравлений приходится на спиртосодержащую продукцию, содержащую в своем составе метанол, причем число летальных исходов составляет 9,0 % от общего числа интоксикаций суррогатами алкоголя [1]. Во многом это связано с отсутствием зарегистрированных лекарственных средств-антидотов, которые можно применять на ранних этапах оказания неотложной медицинской помощи. В Приказе Минздрава РФ от 08.01.2002 N 9 «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению Российской Федерации» перечислен список лекарственных средств, рекомендованных для лечения острых отравлений, однако их спектр в отношении интоксикации метанолом крайне ограничен [2].

Оказавшись в организме, метанол подвергается окислению под действием ферментов алкогольдегидрогеназы (АДГ) и альдегиддегидрогеназы (АльАДГ), а также посредством митохондриальной системы печени и каталазно-пероксидазной системы с образованием формальдегида и муравьиной кислоты. Это крайне токсичные и ядовитые вещества. Продукты метаболизма метанола могут вызывать синдром ацидоза с отсроченным началом, помутнение сознания, нарушение зрения и смерть. Однако своевременное назначение специфической терапии может снизить заболеваемость и смертность при интоксикации метиловым спиртом. Основной скоростью-лимитирующей реакцией является превращение метанола посредством фермента алкогольдегидрогеназы в формальдегид. В свою очередь этанол, обладающий относительно низкой собственной токсичностью, является конкурентным ингибитором метаболического распада метилового спирта. По этой причине при подозрении на отравление метанолом обосновано применение этанола. Метиловый спирт выводится в неизменном виде через почки пока АДГ конкурентно занята этанолом [3].

Несмотря на то, что инфузионные растворы широко представлены на Российском рынке лекарственных средств, среди них нет ни одного зарегистрированного препарата этанола для использования в качестве антидота для лечения отравлений метанолом. Этанол медицинский 95 % раствор разрешен к применению в РФ только в качестве антисептического и дезинфицирующего средства для наружного применения [4].

На кафедрах фармацевтической химии и промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФУ была разработана технология производства и параметры стандартизации инфузионного 5 % раствора этанола в 5 % растворе глюкозы, который соответствует требованиям ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения» ГФ РФ XV изд. по показателям: описание, pH, видимые механические включения, прозрачность, цветность, подлинность и количественное содержание действующих веществ [5].

**Целью** исследования является определение антидотной эффективности 5 % раствора этанола в 5 % глюкозе для инфузий по сравнению с препаратом кальция фолинат (Лейковорин), рекомендованным Ассоциацией клинических токсикологов России в качестве средства лечения отравлений метанолом.

Объектом экспериментальных исследований были белые беспородные крысы-самцы. Данное исследование было проведено в соответствии с биоэтическими стандартами работы с лабораторными животными, отраженными в правилах надлежащей лабораторной практики (GLP). Животные размещались в экспериментально-биологической клинике

(виварии) СПХФУ, находящейся в отдельно стоящем здании и функционирующей с соблюдением санитарно-эпидемиологических требований. Лабораторные животные были получены из специализированного питомника и содержались в чистых и промаркированных клетках.

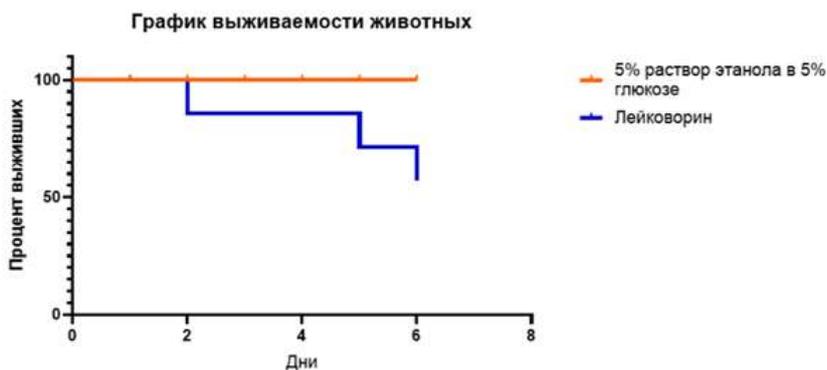
Эксперимент был проведен на 14 белых беспородных крысах, разделенных на две равные группы по 7 животных в каждой, которым с помощью зонда был введен 96 % раствор метанола в дозе 5,5 г/кг (0,69 мл на 100 г). Спустя 30 мин первой группе крыс внутрибрюшинно ввели в качестве антидота кальция фолинат (Лейковорин) из расчета 0,1 мг на 100 г животного (0,1 мг/мл). Второй группе ввели внутрибрюшинно 5 % раствор этанола в 5 % растворе глюкозы из расчета 2,4 мл на 100 г животного. Затем в течение 4-х суток производился сбор биологической жидкости животных (мочи) для дальнейшего исследования. Также на протяжении всего эксперимента учитывалась выживаемость и общее состояние животных.

Анализ проводился методом прямого ввода пробы биологической жидкости (мочи) на газово-жидкостном хроматографе «Shimadzu GC-2010 Plus», детектор – пламенноионизационный, колонка Stabiwax-Rtx, газ носитель – гелий, температура инжектора – 250 °С, температура колонки – режим градиент: начальная температура – 50 °С, 2 мин со скоростью 10 °С/мин до 65 °С, 3 мин со скоростью 5 °С/мин до 90 °С, 5 мин со скоростью 5 °С/мин до 120°С, температура детектора – 250 °С, давление газа носителя – 93,8 кПа, поддув – 30 см<sup>3</sup>/мин, скорость водорода 40 см<sup>3</sup>/мин, воздух – 400 см<sup>3</sup>/мин, коэффициент разделения – 100. На основе полученных данных была произведена оценка фармакокинетических параметров: площадь под фармакокинетической кривой (Sauc); период полувыведения (T<sub>1/2</sub>); константа элиминации (Кэ); объем распределения (Vd); клиренс (Cl).

Обработка данных и построение графиков проводилось в программе GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США).

В результате проведенных исследований было установлено, что предложенный 5 % раствор этанола в глюкозе для инфузий хорошо переносился лабораторными животными и подтверждает его эффективность при отравлении метиловым спиртом. В поведении лабораторных крыс можно отметить следующее: спустя несколько минут после введения метанола у животных было выявлено снижение общей активности, увеличение частоты сердечных сокращений (компенсаторное воздействие на снижение артериального давления), нарушение дыхания (глубокое, шумное), заторможенность (результат опьянения, прогрессирование угнетения сознания), наблюдалась багово-цианотичная окраска лап, отечность глаз, снижение диуреза, слабость (вследствие развивающегося ацидоза и нарушения со стороны центральной нервной системы). Животные, у которых в качестве антидота использовался этанол, были более энергичными, быстрее реагировали на внешние раздражители, активно передвигались по манипуляционной клетке. Также можно отметить, что у леченных этанолом крыс не наблюдалась отечность, быстрее нормализовалась частота сердечных сокращений и дыхание, спустя сутки диурез пришел в норму. У большинства животных, где в качестве антидота использовался кальция фолинат (Лейковорин), на следующий день можно было отметить вялость, у некоторых – наличие прерывистого дыхания, отечность и снижение диуреза. Клинические проявления интоксикации у этой группы стали уменьшаться только на 3 сутки.

При использовании в качестве антидота препарата кальция фолинат (Лейковорин) выжило 57 % от общего числа особей, а при использовании в качестве антидота 5 % раствора этанола в 5 % глюкозе выжило 100 % животных (рис. 1).



**Рисунок 1. Влияние раствора этанола в глюкозе и кальция фолината (Лейковорина) на выживаемость животных, отравленных метанолом**

При исследовании биологической жидкости (мочи) на хроматограммах, полученных методом ГЖХ, наблюдали пик метанола, который не подвергся метаболизму (рис. 2).

В ходе исследования также была проверена линейность в аналитической области путем последовательного хроматографирования шести проб раствора метанола с различными концентрациями. На основании полученных данных был построен график зависимости площади пика метилового спирта от концентрации испытуемого раствора. Калибровочный график построен в диапазоне концентраций от 0,2 до 1 мг/мл. Полученная линейная зависимость характеризуется уравнением:  $y = 55153,2x - 2774,9$  и коэффициентом детерминации R<sup>2</sup> равным 0,9942.

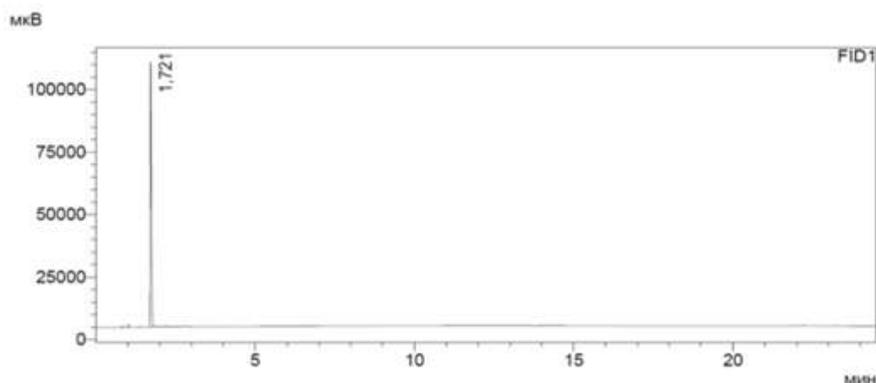


Рисунок 2. Хроматографическое определение метанола в биологической жидкости (моче) отравленных крыс

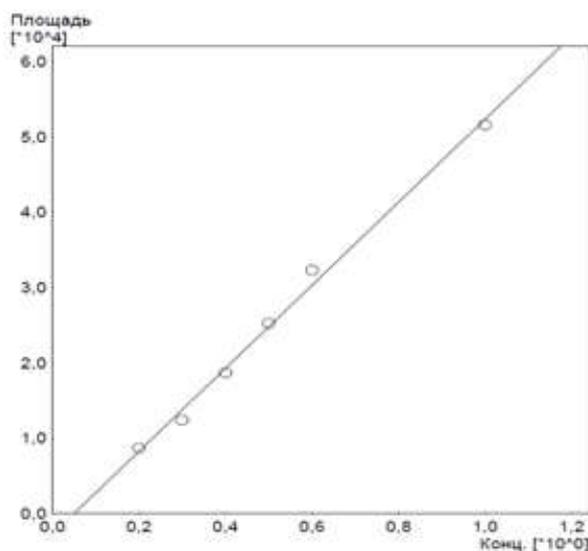


Рисунок 3. Градуировочный график для количественного определения метанола

Динамика изменения концентрации метанола в моче отравленных крыс представлена на рисунке 4, из которого видно, что использование раствора этанола в глюкозе позволяло предотвратить «летальный синтез» метилового спирта в первые сутки и ускорить его выведение с мочой. В более поздние сроки концентрация метанола в моче при лечении отравленных метиловым спиртом крыс кальция фолинатом (Лейковорином) или раствором этанола в глюкозе статистически не различалась.

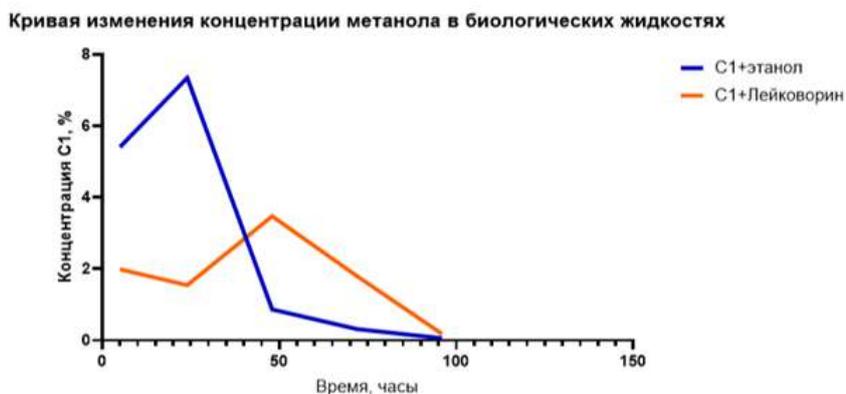


Рисунок 4. Динамика концентрации метанола в биологической жидкости (моче) отравленных крыс в течение 96 ч после моделирования острого отравления

Анализ фармакокинетических параметров биологической жидкости (мочи) показал, что по сравнению с кальция фолинатом (Лейковорином) при лечении отравленных крыс этанолом в глюкозе площадь под кривой сократилась в 1,05 раза, период полувыведения сократился в 2,27 раза, константа элиминации увеличилась в 2,26 раз, объем распределения уменьшился в 2,32 раз, клиренс не изменился. Итоговые фармакокинетические константы изучаемых препаратов для лечения интоксикации метанолом представлены в таблице.

**Таблица – Сравнительные значения фармакокинетических констант кальция фолината (Лейковорина) и раствора этанола в глюкозе как антидотов для лечения отравлений метанолом**

Параметры	Метанол + кальция фолинат (Лейковорин)	Метанол + раствор этанола в глюкозе	Изменение параметров метанола
Sauc, мг×ч/мл	130,26	124,27	↓ в 1,05
T1/2, ч	26,65	11,73	↓ в 2,27
Vd, мл	0,662	0,285	↓ в 2,32
Cl, мл/ч	0,017	0,017	1
Кэ, ч <sup>-1</sup>	0,026	0,059	↑ в 2,26

В результате проведенного исследования определена более высокая эффективность разработанного 5 % раствора этанола в 5 % растворе глюкозы для инфузии как антидота для лечения острой интоксикации метанолом в сравнении с рекомендованным Ассоциацией клинических токсикологов препаратом кальция фолинат (Лейковорин).

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 76.00.00 Медицина и здравоохранение
- 76.35.45 Медицинская токсикология
- 76.35.00 Прочие отрасли медицины и здравоохранения

### ЛИТЕРАТУРА

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.
2. О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению Российской Федерации: приказ Министерства здравоохранения РФ от 8 января 2002 г. N9 // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_101844/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_101844/) (Дата обращения 12.02.2024)
3. Маркизова Н. Ф., Гребенюк А. Н., Башарин В. А., Бонитенко Е. Ю. Спирты: Серия «Токсикология для врачей». Санкт-Петербург: Фолиант, 2004. 112 с.
4. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Дата обращения 12.02.2024).
5. Разработка показателей качества инфузионного раствора этилового спирта в растворе глюкозы в качестве антидота при отравлении суррогатами алкоголя / М. А. Григорьева [и др.] // Фармация. 2021. Т. 70. N 1. С. 18–24. DOI: 10.29296/25419218-2021-01-03

### SUMMARY

#### DETERMINATION OF THE EFFECTIVENESS OF 5 % ETHANOL SOLUTION IN 5 % GLUCOSE SOLUTION AS AN ANTIDOTE FOR POISONING WITH TOXIC ALCOHOLS IN COMPARISON WITH THE RECOMMENDED DRUG

Zyukina D.A., student 5<sup>th</sup> year (ORCID: 0009-0005-1199-1780)

Supervisors: **Strelova O.Yu.**, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry SPCPU, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0001-6737-1023),

**Grebnyuk A.N.**, Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry SPCPU, Doctor of Medical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0002-9381-194X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, St., Russian Federation

**E-mail:** darya.zyukina@spcpu.ru

The article proposes and describes the antidote effectiveness of ethanol solution in glucose for infusions in comparison with the preparation calcium folinate (Leucovorin). It was found that when white mongrel rats were intoxicated with methanol at a dose of LD50, ethanol solution in glucose exceeded the survival rate of calcium folinate (Leucovorin) by 2 times. During the analysis of the biological fluid (urine) of rats, the following values were obtained: the area under the curve (Sauc) decreased by 1.05 times, the half-life (T1/2) decreased by 2.27 times, the elimination constant (Ce) increased by 2.26 times, the volume of distribution (Vd) decreased by 2.32 times, the clearance (Cl) has not changed. Thus, it was found that the use of ethanol solution in glucose is superior in effectiveness to the preparation of calcium folinate (Leucovorin).

**Key words:** *methanol, intoxication, treatment, antidote, ethanol solution in glucose, calcium folinate.*

### REFERENCES

1. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: state report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2023. 368 p. (In Russ.).

2. On measures to improve the organization of toxicological care to the population of the Russian Federation: order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 9 dated January 8, 2002 // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_101844/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_101844/) (Accessed 12.02.2024) (In Russ.).

3. Markizova N. F., Grebenyuk A. N., Basharin V. A., Bonitenko E. Yu. Spiryt: Seriya «Toksikologiya dlya vrachei». St. Petersburg: Foliant, 2004. 112 p. (In Russ.)

4. State register of medicines. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Accessed 12.02.2024). (In Russ).

5. Development of quality indicators of an infusion solution of ethyl alcohol in glucose solution as an antidote for poisoning with alcohol surrogates / M. A. Grigorieva [et al.] // Pharmacy. 2021. Vol.70. N 1. P. 18–24. DOI: 10.29296/25419218-2021-01-03. (In Russ).

УДК 615.1:615.322

## ИЗУЧЕНИЕ ЗАГРЯЗНЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ АФЛАТОКСИНАМИ И ОХРАТОКСИНОМ А

Иванова У.В.<sup>1</sup>, асп. 3 года обучения, (ORCID: 0000-0002-8962-9133)

Руководитель: Гравель И.В.<sup>1,2</sup>, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры Фармакогнозии (ORCID: 0000-0002-3735-2291)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)  
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр. 4, Российская Федерация

**E-mail:** ivanova.uliana@spcpu.ru

Лекарственное растительное сырье наравне с пищевыми продуктами подвержено контаминации различными токсикантами, в частности микотоксинами – вторичными метаболитами плесневых грибов. 30 образцов лекарственного растительного сырья (плоды шиповника, цветки ромашки, кора крушины, плоды черемухи, корневища с корнями валерианы, корневища и корни девясила, корни одуванчика, листья подорожника, трава полыни, корневища аира, корни алтея, корневища и корни кровохлёбки) были исследованы на загрязненность афлатоксинами и охратоксином А. Более 67 % всех образцов были контаминированы афлатоксинами и охратоксином А.

**Ключевые слова:** лекарственное растительное сырье, афлатоксины, охратоксин А, микотоксины, ВЭЖХ-МС/МС.

Лекарственные растительное сырье (ЛРС) применяется в клинической практике во всем мире и занимает значительное место в мировой экономике [1]. Индустрия фитотерапии постоянно развивается, что ставит перед научным сообществом новые задачи, связанные с контролем качества и безопасности применения ЛРС [2]. Микотоксины (МТ) – широко распространённые в природе токсические вторичные метаболиты микроскопических плесневых грибов. Накопление МТ в ЛРС может происходить на любой стадии его производства: выращивание, сбор, обработка и хранение. Низкий уровень агротехники, обработки, неподходящие условия хранения и транспортировки способствуют росту плесеней, увеличивая риск загрязнения МТ [3].

К числу наиболее опасных и самых токсичных относятся афлатоксины (АФЛ) и охратоксин А (ОТА). *Aspergillus flavus* и *Aspergillus parasiticus* – продуценты афлатоксинов, широко распространены в окружающей среде. Этот класс соединений включает афлатоксины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, наиболее токсичным и канцерогенным из них является АФЛ В<sub>1</sub>, который может подавлять иммунную систему и влиять на развитие плода и дифференцировку клеток. Согласно предыдущим исследованиям, токсичность АФЛ В<sub>1</sub> в 10 раз выше цианида, и в 68 раз выше мышьяка [4,5]. В 1993 году Институт исследования рака Всемирной организации здравоохранения классифицировал АФЛ В<sub>1</sub> как канцероген 1А. Охратоксин А представляет собой тип микотоксина, в основном продуцируемого грибами рода *Penicillium* и *Aspergillus*, в частности *P. verruculosum* и *A. ochraceus*, и считается вторым после афлатоксинов по потенциальной опасности для здоровья человека [6]. Благоприятными условиями для контаминации плесневых грибов и продукции МТ является повышенная температура и влажность.

К концу 2003 года около 100 стран ввели ограничения на уровни содержания МТ в продуктах питания и пищевом сырье. Европейская фармакопея ввела более строгие ограничения на допустимый уровень содержания АФЛ и ОТА в ЛРС (2 мкг/кг для АФЛ В<sub>1</sub> и 4 мкг/кг для суммы АФЛ) [7,8]. На данный момент допустимые концентрации МТ в Российской Федерации регулируются только в пищевых продуктах на основании Технического регламента Таможенного союза 021 «О безопасности пищевых продуктов».

**Целью** данного исследования было изучение загрязненности различных видов лекарственного растительного сырья афлатоксинами и охратоксином А методом ВЭЖХ-МС/МС.

В ходе работы было проанализировано 30 образцов ЛРС: цветки ромашки аптечной *Chamomillae recutita flores*, плоды шиповника *Rosae fructus*, плоды черемухи *Padi avii fructus*, корневища с корнями валерианы *Valerianae officinalis rhizomata cum radicibus*, кора крушины *Frangulae alni cortex*, корневища и корни девясила *Inulae helenii rhizomata et radices*, корни одуванчика *Taraxaci officinalis radices*, листья подорожника *Plantaginis majoris folia*, трава полыни *Artemisiae absinthii herba*, корневища аира *Acori calami rhizomata*, корни алтея *Althaeae radices*, корневища и корни кровохлёбки *Sanguisorbae officinalis rhizomata et radices*.

Воду очищали с помощью системы Milli-Q (Millipore, США). Для приготовления стандартных растворов микотоксинов и подвижных фаз использовали муравьиную кислоту (чистую, 98+%, Acros organics, Германия), ацетат аммония (Panreac, AppliChem, Германия), щавелевую кислоту (99 %, Спектр-Хим, Москва, Россия), метанол для ВЭЖХ (LiChrosolv, Merck, Германия) и ацетонитрил (Panreac, AppliChem, Германия). В качестве высаливающих добавок при пробоподготовке использовали хлорид натрия (99 %, «Спектр-Хим», Москва, Россия).

Стандартные растворы МТ готовили из сухих стандартов АФЛ В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, ОТА (≥ 98 %; Sigma-Aldrich). Индивидуальные исходные стандартные растворы готовили в ацетонитриле. Многокомпонентные исходные стандартные растворы готовились из индивидуальных и использовались для приготовления калибровочных растворов и «чистых» матричных навесок.

Для подготовки проб был использован адаптированный для анализа ЛРС вариант QuEChERS: навеску экстрагировали водой и ацетонитрилом, подкисленного 1 % муравьиной кислотой, затем добавляли смесь солей NaCl и MgSO<sub>4</sub>, центрифугировали; супернатант концентрировали и перерастворяли в смеси подвижных фаз.

Определение МТ проводили методом обращенно-фазовой высокоэффективной хроматографии высокого давления с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) в режиме положительной электро-распылительной ионизации при атмосферном давлении и динамического мониторинга выбранных переходов. ВЭЖХ система (Agilent Technologies 1100) состояла из градиентного насоса, термостата колонок, автосамплера и была соединена с тройным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором с (TripleQuad 6400). Напряжение на капилляре – 4000 В; температура источника – 100 °С; температура газа осушителя – 350 °С; давление небулайзера – 60 psi.

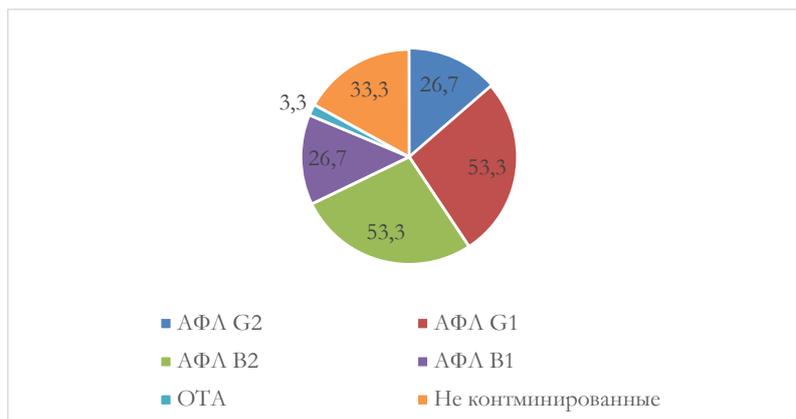
Параметры элюирования были оптимизированы для колонки Zorbax SB-C18, 150x4,6 мм, размер частиц – 3,5 мкм, размер пор – 80Å. Температура колонки в термостате – 30 °С. В режиме градиентного элюирования смесью вода-ацетонитрил, модифицированной 0,1 % муравьиной кислотой. Градиентную программу устанавливали следующим образом: 0-7 мин: – линейное увеличение до 75 % В, 7-17 мин – удержание при 100 % В; 17-19 мин – удержание при 100 % В; 19-19,5 мин – линейное уменьшение до 0 % В, 19,5-27 мин – уравнивание при 0 % В. Скорость потока составляла 0,4 мл/мин; температура колонки – 30 °С; объем ввода – 20 мкл.

**Таблица – Параметры мониторинга множественных реакций для обнаружения АФЛ и ОТА**

МТ	Материнский ион, m/z	Дочерние ионы, m/z	Напряжение на фрагменторе, В	Энергия соударения, В	
АФЛ G2	[M+H] <sup>+</sup>	331	189; 245; 285	150	41; 30; 27
АФЛ G1	[M+H] <sup>+</sup>	329	243; 200; 311	150	26; 41; 21
АФЛ В2	[M+H] <sup>+</sup>	315	287; 259; 243	170	26; 29; 40
АФЛ В1	[M+H] <sup>+</sup>	313	285; 213; 241	166	22; 45; 37
ОТА	[M+H] <sup>+</sup>	404	239; 358; 221	123	24; 14; 35

Анализ показал, что из 5 исследованных МТ в ЛРС были обнаружены все 5, в частности АФЛ В<sub>2</sub> и G<sub>1</sub> были обнаружены в 16 из 30 исследуемых проб.

Загрязнение АФЛ В<sub>1</sub> было характерно для образцов валерианы и девясила в количестве от 0,53 до 0,56 мкг/кг; АФЛ В<sub>2</sub> для образцов полыни, ромашки, валерианы, девясила в количестве от 1,94 до 2,48 мкг/кг; АФЛ G<sub>1</sub> для образцов одуванчика, валерианы, полыни, аира, ромашки в количестве от 0,91 до 3,67 мкг/кг; АФЛ G<sub>2</sub> для образцов кровохлёбки, полыни, валерианы в количестве от 7,18 до 13,79 мкг/кг. ОТА был обнаружен в одном образце подорожника в количестве 1,54 мкг/кг. Наиболее загрязненными видами сырья оказались корневища и корни девясила, трава полыни и цветки ромашки аптечной, контаминированные тремя различными МТ. Согласно данным литературы, высокая частота контаминации ромашки может быть обусловлена сбором урожая, когда погодные условия создают благоприятную среду для развития болезнетворных микроорганизмов. Высушенное ЛРС за очень короткое время подвергается микробиологической порче, что может привести к образованию плесени и, как следствие, контаминации АФЛ и другими различными МТ [8].



**Рисунок. Частота (%) загрязнения микотоксинами лекарственного растительного сырья**

Анализ уровней контаминации АФЛ и ОТА в ЛРС, потребляемом на территории России, показал, что более 67 % всех образцов были контаминированы АФЛ и ОТА. Уровень содержания АФЛ G<sub>2</sub> (суммы АФЛ) превысил максимально допустимый уровень, установленный Европейской Фармакопеей для ЛРС (4 мкг/кг) более чем в 26 % всех изученных образцов. Также более, чем в 46 % исследуемых проб было отмечено превышение максимально допустимой нормы суммы всех АФЛ (4 мкг/кг).

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте загрязнения растительного сырья афлатоксинами и охратоксином А, в частности АФЛ G<sub>2</sub>. Потребление загрязненного сырья может привести к риску для здоровья населения и требует строгого контроля.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.35.00 Экология

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.31 Фармакогнозия

76.31.35 Фармхимия

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

87.15.21 Влияние прочих источников загрязнения на окружающую среду и контроль загрязнения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lucas C., Joao S., Laura C., Helena T., Jose O., Sara C. Herbs and herbal infusions: Determination of natural contaminants (mycotoxins and trace elements) and evaluation of their exposure // Food Research International. 2021. Vol. 144. P.110322. doi: 10.1016/j.foodres.2021.110322.
2. Lu Q., Jia J., Lei Z., Xiao-Wen D., Zhen O., Li W. Occurrence and analysis of mycotoxins in domestic Chinese herbal medicines // Mycology. 2020. Vol. 11(2). P. 126-146. doi: 10.1080/21501203.2020.1727578.
3. Hao W., Li A., Wang J., An G., Guan S. Mycotoxin Contamination of Feeds and Raw Materials in China in Year 2021 // Frontiers in Veterinary Science. 2022. Vol. 9. P. 929904. doi:10.3389/fvets.2022.929904.
4. Wei G., Guo X., Liang Y., Liu C., Zhang G., Liang C., Huang Z., Zheng Y., Chen S., Dong L. Occurrence of fungi and mycotoxins in herbal medicines and rapid detection of toxin-producing fungi // Environmental Pollution. 2023. Vol. 333. P. 122082. doi: 10.1016/j.envpol.2023.122082.
5. Su C., Hu Y., Gao D., Luo Y., Amanda J. C., Jiao X., Gao W. Occurrence of Toxigenic Fungi and Mycotoxins on Root Herbs from Chinese Markets // Journal of Food Protection. 2018. Vol. 81(5). P. 754–761. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-17-405.
6. Lalini R., Kanti B. Ochratoxins—Food Contaminants: Impact on Human Health // Toxins. 2010. Vol. 2(4). P. 771-779. doi: 10.3390/toxins2040771.
7. Pallares N., Berrada H., Font G., Ferrer E. Mycotoxins occurrence in medicinal herbs dietary supplements and exposure assessment // Journal of Food Science and Technology. 2021. Vol. 59(7). P. 2830-2841. doi: 10.1007/s13197-021-05306-y.
8. Altyn I., Magdalena T. Mycotoxin Contamination Concerns of Herbs and Medicinal Plants // Toxins (Basel). 2020. Vol.(3). P. 182. doi: 10.3390/toxins12030182.

## SUMMARY

### INVESTIGATION OF CONTAMINATION OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS WITH AFLATOXINS AND OCHRATOXIN A

Ivanova U.V.<sup>1</sup>, post-graduate student of 3 year of study (ORCID: 0000-0002-8962-9133)

Supervisor: Gravel I.V.<sup>1,2</sup>, doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor,

Professor of the Department of Pharmacognosy (ORCID: 0000-0002-3735-2291)

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Professor Popova, 14, Russian Federation

<sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, p. 4, Russian Federation

**E-mail:** ivanova.uliana@spcpcu.ru

Medicinal plant raw materials, as well as food products, are susceptible to contamination with various toxicants, in particular mycotoxins – secondary metabolites of mold fungi. 30 samples of medicinal plant raw materials (rose hips, chamomile flowers, buckthorn bark, cherry fruits, rhizomes with valerian roots, rhizomes and roots of elecampane, dandelion roots, plantain leaves, wormwood grass, calamus rhizomes, marshmallow roots, rhizomes and roots of hemophilus) were examined for contamination with aflatoxins and ochratoxin A. More than 67 % of the samples were contaminated with aflatoxins and ochratoxin A.

**Key words:** medicinal plant raw materials, aflatoxins, ochratoxin A, mycotoxins, HPLC-MS/MS.

## REFERENCES

1. Lucas C., Joao S., Laura C., Helena T., Jose O., Sara C. Herbs and herbal infusions: Determination of natural contaminants (mycotoxins and trace elements) and evaluation of their exposure // Food Research International. 2021. Vol. 144. P.110322. doi: 10.1016/j.foodres.2021.110322.

2. Lu Q., Jia J., Lei Z., Xiao-Wen D., Zhen O., Li W. Occurrence and analysis of mycotoxins in domestic Chinese herbal medicines // *Mycology*. 2020. Vol. 11(2). P. 126-146. doi: 10.1080/21501203.2020.1727578.
3. Hao W., Li A., Wang J., An G., Guan S. Mycotoxin Contamination of Feeds and Raw Materials in China in Year 2021 // *Frontiers in Veterinary Science*. 2022. Vol. 9. P. 929904. doi:10.3389/fvets.2022.929904.
4. Wei G., Guo X., Liang Y., Liu C., Zhang G., Liang C., Huang Z., Zheng Y., Chen S., Dong L. Occurrence of fungi and mycotoxins in herbal medicines and rapid detection of toxin-producing fungi // *Environmental Pollution*. 2023. Vol. 333. P. 122082. doi: 10.1016/j.envpol.2023.122082.
5. Su C., Hu Y., Gao D., Luo Y., Amanda J. C., Jiao X., Gao W. Occurrence of Toxigenic Fungi and Mycotoxins on Root Herbs from Chinese Markets // *Journal of Food Protection*. 2018. Vol. 81(5). P. 754–761. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-17-405.
6. Lalini R., Kanti B. Ochratoxins—Food Contaminants: Impact on Human Health // *Toxins*. 2010. Vol. 2(4). P. 771-779. doi: 10.3390/toxins2040771.
7. Pallares N., Berrada H., Font G., Ferrer E. Mycotoxins occurrence in medicinal herbs dietary supplements and exposure assessment // *Journal of Food Science and Technology*. 2021. Vol. 59(7). P. 2830-2841. doi: 10.1007/s13197-021-05306-y.
8. Altyn I., Magdalena T. Mycotoxin Contamination Concerns of Herbs and Medicinal Plants // *Toxins (Basel)*. 2020. Vol.(3). P. 182. doi: 10.3390/toxins12030182.

УДК 615.03

## К ВОПРОСУ О БИОРЕЛЕВАНТНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ДЕЗИНТЕГРИРУЕМЫХ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

Игнатова Л.Д., студ. 5 курса

Руководитель: **Криптанова Н.А.**, к.фарм.н., доцент 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:** lada.ignatova@spcpu.ru

Показана актуальность создания биорелевантных условий растворения для лекарственных форм, дезинтегрируемых в полости рта.

Предложен состав искусственной слюнной жидкости, объем среды растворения и тип используемого аппарата для проведения теста «Растворение», имитируя условия ротовой полости.

**Ключевые слова:** *растворение, высвобождение, биорелевантность, слюнная жидкость, ротовая полость.*

Тест «Растворение» – испытание, предусмотренное для оценки высвобождения активных фармацевтических субстанций (АФС) из лекарственных форм (ЛФ) при их прохождении через различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Испытание используется как для рутинного контроля качества выпускаемой продукции, так и для тестов *in vitro* при изучении высвобождения АФС из разрабатываемых ЛФ.

В настоящее время в качестве современной системы доставки фармакологически активного компонента разрабатываются ЛФ, применяемые в полости рта для оказания местного и системного эффекта (оральные пленки, сублингвальные и буккальные таблетки, пастилки и др.). При системной терапии ородисперсные ЛФ помещаются на язык и быстро рассеиваются, а активный фармацевтический ингредиент (АФИ) всасывается через слизистую оболочку полости рта и/или проглатывается слюной. При лечении местных заболеваний используют мукоадгезивные ЛФ, поскольку они имеют более длительное время удерживания во рту и, следовательно, не могут быть легко смыты слюной.

Современные подходы, используемые в тесте «Растворение» рассматриваемых ЛФ, обычно схожи с теми, что применяются для пероральных ЛФ. Однако, его проведение в условиях, предусмотренных Государственной Фармакопеей Российской Федерации XV издания (ГФ РФ), не может смоделировать условия полости рта с достаточной степенью достоверности [1], [2].

В литературе все чаще рассматриваются биорелевантные условия проведения данного испытания для лекарственных форм, дезинтегрируемых в полости рта. При разработке таких условий необходимо учитывать как свойства АФС и ЛФ, так и физиологические условия ротовой полости (состав, объем, физико-химические свойства, активность ферментов слюны, гидродинамику полости рта).

**Цель работы** – оценить значимость и возможность создания биорелевантных условий теста «Растворение» в анализе качества лекарственных форм, применяемых в полости рта.

**Задачи исследования:**

1. Провести анализ требований ведущих фармакопей мира (Европейская Фармакопея (Ph.Eur 11.5), Японская Фармакопея 18-го издания (JP XVI), Фармакопея США (USP 36/ NF 31), Государственная Фармакопея России) к проведению теста «Растворение» для мукоадгезивных и ородисперсных ЛФ в сравнении с физиологическими условиями ротовой полости;
2. Оценить возможность использования фармакопейных сред для проведения предиктивного теста «Растворение» для ЛФ, используемых в полости рта;
3. Предложить биорелевантные условия проведения теста «Растворение» для ЛФ, применяемых в ротовой полости.

В качестве источников информации для данного 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.

Для оценки биорелевантности условий проведения теста «Растворение» для ЛФ, дезинтегрируемых в ротовой полости, был проведен сравнительный анализ требований ведущих фармакопей мира.

ГФ РФ XV изд. предусматривает специальные требования к проведению теста «Растворение» для резинок жевательных лекарственных: в качестве среды растворения используется фосфатный буферный раствор pH 6.0 при температуре  $37 \pm 0,5$  °C, объем среды равен 20 мл, испытание проводят в аппарате, имитирующем процесс жевания (условия гармонизированы с Ph.Eur 11.5) [1], [2], [3]. Оценка качества остальных ЛФ, применяемых в полости рта, происходит либо согласно ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» (пленки, таблетки запеченные, буккальные), либо проведение испытания не предусмотрено (леденцы, пастилки и др.).

Несмотря на то, что ведущие фармакопей мира проводят гармонизацию требований к фармацевтико-технологическим испытаниям, некоторые различия в их проведении все же существуют.

Согласно USP 36/ NF 31 и JP XVI проведение теста «Растворение» должно осуществляться с использованием в качестве среды растворения изотонического раствора натрия хлорида и аппарата USP-1 (Вращающаяся корзинка) или USP-2 (Лопастная мешалка) при температуре  $37 \pm 0,5$  °C [4], [5].

Для твердых дозированных ЛФ, содержащих желатин, ГФ РФ предусматривает использование среды, включающей в состав желудочный фермент – пепсин. ЛФ, применяемые в полости рта, часто изготавливаются на желатиновой основе, но фармакопей не предусматривает условий растворения, учитывающих влияние слюнных ферментов.

Для создания среды растворения, имитирующей условия полости рта, необходимо изучить состав, свойства и гидродинамику слюнной жидкости.

Слюна выделяется в полость рта тремя парами крупных слюнных желез (подчелюстные, околоушные, подъязычные) и множеством мелких слюнных желез полости рта, расположенных на губах, кончике и корне языка, передней поверхности твердого неба. За сутки в полость рта поступает 0,75-1,0 л слюны. Такая слюна называется собственно слюной или проточной слюной. При попадании в полость рта проточная слюна смешивается с лейкоцитами и микроорганизмами, формируя цельную, или смешанную слюну [6].

Смешанная слюна состоит из 98,5-99,5 % воды и сухого остатка 0,5-1,5 % (табл. 1) [6]. Уникальные свойства и функции слюны определяются наличием в ней минеральных (1/3 часть) и органических компонентов (2/3 части сухого остатка).

**Таблица 1 – Основные компоненты смешанной человеческой слюны**

Вода	98-99%	Глюкоза	10-100 мг/л
Муцин	3 г/л	Хлориды	2,5-3,0 мг/л
Альфа-амилаза	380 мг/л	Ионы кальция	40-50 мг/л
Белок	2-3 г/л	Фосфаты	190-200 мг/л

Состав смешанной слюны определяет ее физико-химические свойства, влияющие на высвобождение АФИ из ЛФ. Основные числовые показатели человеческой слюны приведены в таблице 2 [7], [8].

**Таблица 2 – Физико-химические свойства смешанной слюны**

Вязкость, мПа*с	Плотность, г/мл	pH	Буферная емкость по кислоте, ммоль*экв/л	Поверхностное натяжение, эрг/см <sup>2</sup>	Осмоляльность, ммоль/кг
12-24	1,001-1,017	6,4-7,8	7,7-8,7	50-60	50-110

Слюна представляет собой вязкую слегка опалесцирующую мутноватую жидкость.

Вязкость слюны зависит от содержания муцина, представляющего собой высокополимеризованный гликопротеин – клейкое вещество, которое способно собирать воедино пищевой комок.

Различают нестимулированную (НС) слюну, которая в норме секретруется в ротовую полость со скоростью 0,3-0,5 мл/мин в большей степени подчелюстными железами (серозный+мукозный секрет). Секрция стимулированной (СС) слюны осуществляется на 50% околоушными железами (серозный секрет) со скоростью до 1,5 мл/мин, что обуславливает ее меньшую вязкость. Изменение вязкости среды растворения влияет на дезинтеграцию ЛФ и высвобождение АФИ. Среда с высокой вязкостью увеличивает толщину пограничных слоев и уменьшает коэффициент диффузии, тем самым снижая скорость растворения препарата по сравнению со средой с меньшей вязкостью [7], [8], [9].

Поверхностное натяжение среды также влияет на скорость растворения. При уменьшении поверхностного натяжения среды высвобождение АФС из ЛФ увеличивается за счёт уменьшения смачивания частиц лекарственного вещества. Согласно исследованиям образования слюнной пленки поверхностно-активные компоненты слюны остаются постоянными независимо от типа стимуляции секреции слюны [9].

Величина pH смешанной слюны является важнейшим показателем гомеостаза органов полости рта и в норме составляет 6,4–7,8. Слюна СС имеет более высокий pH, что объяснимо большей концентрацией бикарбоната. По мере прохождения изотонической слюны по протоку реабсорбируются натрий- и хлорид-ионы, в то время как секретуются бикарбонат- и калий-ионы [6].

На высвобождение АФИ также влияет активность слюнных ферментов. А-амилаза слюны представляет собой фермент, который участвует в процессах пищеварения и способен расщеплять  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи в молекулах полисахаридов, превращая их в олигосахариды. Активность амилазы слюны зависит от pH среды. Наиболее активна она при pH от 7 до 5. При снижении pH меньше 5 уменьшается активность  $\alpha$ -амилазы слюны, интенсивность гидролиза и образование гидролизованного крахмала [10].

Таким образом, использование фармакопейных сред растворения для исследования биофармацевтических свойств разрабатываемых ЛФ нецелесообразно.

Состав имитированной слюнной жидкости в качестве среды растворения необходимо подбирать таким образом, чтобы воссоздать человеческую слюну в отношении pH, буферной емкости, поверхностного натяжения, вязкости, содержания белков слюны и активности слюнной амилазы [11].

Для создания необходимого значения pH используют буферные растворы: фосфатный буфер pH 6,0, фосфатный буфер pH 7,4.

Поверхностное натяжение человеческой слюны значительно ниже в сравнении с водой, для уменьшения данного показателя используют поверхностно-активные вещества (твин-8, твин-20 и др.), за счет действия которых уменьшается межфазное натяжение, увеличивается смачивание частиц и скорость растворения [12].

За вязкость слюны отвечает муцин с высокой молекулярной массой. Для достижения необходимого значения вязкости в среду добавляют загустители (напр. камеди).

**Таблица 3 – Примерный состав биорелевантных сред растворения**

	Нестимулированная слюна		Стимулированная слюна	
	7.0	Фосфатный буферный раствор 7.0	7.4	Фосфатный буферный раствор 7.4
Скорость сдвига	4-160	Муцин Ксантановая камедь	10-500	Муцин Ксантановая камедь
Средняя скорость потока, мл/мин	0,5		До 1,5	
Ферментативная активность, ЕД/мл	0,53	Альфа-амилаза слюны	0,53	Альфа-амилаза слюны
Поверхностное натяжение, мН/м	59	Твин-20	60	Твин-20

Гидродинамика эксперимента зависит от типа оборудования, объема и вязкости среды растворения. Возможным вариантом воссоздания механических движений во рту может служить использование аппарата, имитирующего процесс жевания, предусмотренного для растворения резинок жевательных лекарственных. Однако данный аппарат имеет существенные недостатки для анализа ЛФ, применяемых в полости рта: высокая стоимость, низкая подверженность механическому воздействию при жевании мукоадгезивных и ородисперсных ЛФ. Использование фармакопейных методов «Вращающаяся корзинка» и «Лопастная мешалка» является наиболее доступным и простым способом для анализа высвобождения уже существующих систем с немедленным и замедленным высвобождением, однако использование данного оборудования невозможно в качестве предиктивных методов при оценке корреляции *in vitro-in vivo* [12].

Объем среды растворения часто равен 500-1000 мл, что соответствует сытому состоянию желудка.

При проведении данного теста в условиях ротовой полости необходимо учитывать скорость секреции нестимулированной и стимулированной слюны. Объем среды растворения соответственно равен 20 мл и/или 50 мл. Использование большего объема среды может привести к завышенному высвобождению вещества *in vivo*.

Для оценки биорелевантности условий проведения теста «Растворение» необходимо провести сравнение профилей растворения лекарственных препаратов в человеческой слюне и в модельной среде растворения [7], [13].

Оценка количества вещества, высвободившегося в среду растворения, может быть проведена различными аналитическими методами (УФ-спектрофотометрия (УФ-СФМ), фотоколориметрия, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газожидкостная хроматография (ГЖХ), масс-спектрометрия (МС) и др.) [14].

Методом выбора считается УФ-СФМ, если влияние плацебо менее 2%. В противном случае используется ВЭЖХ.

Человеческая слюна, как и предлагаемые биорелевантные среды, содержит белки, ферменты и муцин, мешающие проведению количественного определения. В связи с этим необходимо сначала удалить эндогенные соединения слюны, которые искажают результаты на стадии выделения. В случае применения ВЭЖХ в анализе, чтобы избежать наложения эффектов и получения недостоверных результатов, образцы растворения необходимо подвергнуть осаждению белка (центрифугирование после добавления осаждающего реагента) и жидкостно-жидкостной экстракции.

В ходе исследования было проведено сравнение фармакопейных условий теста «Растворение» для ЛФ, применяемых в полости рта, с физиологическими условиями ротовой полости. Выявленные различия в условиях испытания говорят о проблеме, связанной с невозможностью проведения скрининговых исследований композиций, изучения биофармацевтических свойств ЛФ при разработке новых лекарственных препаратов. Исходя из этого, проведение изысканий по подбору биорелевантных сред растворения для оценки высвобождения в полости рта является актуальным.

Нами изучены возможности моделирования слюнной жидкости *in vitro* путем достижения необходимых физико-химических свойств среды растворения. При дальнейшей практической разработке моделей ротовой полости для растворения, учитывающих гидродинамику полости рта и реологию человеческой слюны, теоретически разработанные среды могут стать основой для подхода, повышающего качество и скорость разработки новых лекарственных препаратов, функционирующих в полости рта.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств  
76.31.35 Фармхимия

## ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС.1.4.2.0018.18 Растворение для резинок жевательных лекарственных // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. Москва. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/rastvorenie-dlya-rezinok-zhevatelynykh-lekarstvennykh/> (Дата обращения: 21.12.2023).
2. ОФС.1.4.2.0014 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм // Государственная фармакопея РФ. XV изд. Т. 1. Москва. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/rastvorenie-dlya-tvyerdykh-dozirovannykh-lekarstvennykh-form/> (Дата обращения: 19.01.2024).
3. Dissolution test for solid dosage forms // European pharmacopoeia 11.4. Edition. Strasbourg. 2023. P. 326-333.
4. Dissolution Test // Japanese Pharmacopoeia 18th edition/ The MNLW Ministerial Notification. 2021. P.170-174.
5. Dissolution // The United State Pharmacopoeia – National Formulary 36USP-31NF/ The United States Pharmacopoeial Convention. Merck. 2023. P.263 -267.
6. Кудзаев Б. А. Слюна как уникальная биохимическая жидкость (Обзор литературы) // Вестник науки. 2021. Т.3. N 2(35). С. 124-135.
7. Gittings S. [et al]. Characterisation of human saliva as a platform for oral dissolution medium development // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2015. Vol. 91.P. 16-24.
8. Саркисян Н. Г. Влияние бальзамов-ополаскивателей с пептидами на физико-химические свойства смешанной слюны // Врач. 2020. Т. 31. N 5. С. 77-79.
9. Katayama T. In Vivo Drug Dissolution in Human Oral Cavity from Orally Disintegrating Tablet and Comparability with in Vitro Testing // Chem Pharm Bull. 2018. Vol. 66. N 10. P. 999-1005.
10. Волкова Е. А., Анисимова М. М., Ващенко Г. А. А-амилаза слюны и факторы, определяющие ее активность // Неделя молодежной науки – 2021: материалы Всероссийского научного форума с международным участием, посвященного медицинским работникам, оказывающим помощь в борьбе с коронавирусной инфекцией, Тюмень, 26-28 марта 2021 года. Тюмень: Рекламно-издательский центр «Айвекс», 2021. С. 38-39.
11. Marques M. R., Loebenberg R., Almukainzi M. Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing // Dissolution technologies. 2011. P. 15-28.
12. Мустафин Р. И., Ситенкова А. В., Фотаки Н. Особенности проведения предиктивного теста Растворение (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. N 1(18). С. 156-162.
13. Stomberg C., Kanikanti V. R., Hamann H. J., Kleinebudde P. Development of a new Dissolution test method for Soft Chewable dosage forms // AAPSPharmSciTech. 2017. Vol. 18. P. 2446-2453.
14. Дружининская О. В., Смехова И. Е. Среды растворения, применяемые в разработке и контроле качества лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. N 3. С. 144-150.

## SUMMARY

### ON THE QUESTION OF THE BIORELEVANCY OF THE «DISSOLUTION» TEST FOR ORODISPERSIBLE DOSAGE FORMS

Ignatova L.D., 5<sup>th</sup> 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. Popova, 14, St. Petersburg

E-mail: lada.ignatova@spspu.ru

The relevance of creating biorelevant dissolution conditions for dosage forms that disintegrate in the oral cavity is shown. The composition of simulated saliva, the dissolution medium's volume and the type of apparatus have been proposed for the dissolution test.

**Key words:** *dissolution, release, biorelevance, saliva, oral cavity.*

## REFERENCES

1. OPS.1.4.2.0018.18 Dissolution for chewing gum // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV ed. Vol. 1. Moscow. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/rastvorenie-dlya-rezinok-zhevatelynykh-lekarstvennykh/> (Accessed: 21.12.2023) (In Russ.)
2. OPS.1.4.2.0014 Dissolution for solid dosage forms // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV ed. Vol. 1. Moscow. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/rastvorenie-dlya-tvyerdykh-dozirovannykh-lekarstvennykh-form/> (Accessed: 19.01.2024) (In Russ.)
3. Dissolution test for solid dosage forms // European pharmacopoeia 11.4. Edition. Strasbourg. 2023. P. 326-333.
4. Dissolution Test // Japanese Pharmacopoeia 18th edition/ The MNLW Ministerial Notification. 2021. P.170-174.

5. Dissolution // The United State Pharmacopoeia – National Formulary 36USP-31NF/ The United States Pharmacopoeial Convention. Merck. 2023. P.263 -267.
6. Kudzaev B. A. Sljuna kak unikal'naja biohimicheskaja zhidkost' (Obzor literatury) // Vestnik nauki. 2021. Vol. 3 (2-35). P. 124-135. (In Russ).
7. Gittings S. [et al]. Characterisation of human saliva as a platform for oral dissolution medium development // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2015. Vol. 91.P. 16-24.
8. Sarkisjan N. G. The effect of oral balms/rinses containing peptides on the physicochemical properties of mixed saliva // Doctor. 2020. Vol. 31. N 5. P. 77-79.(In Russ).
9. Katayama T. In Vivo Drug Dissolution in Human Oral Cavity from Orally Disintegrating Tablet and Comparability with in Vitro Testing // Chem Pharm Bull. 2018. Vol. 66. N 10. P. 999-1005.
10. Volkova E. A., Anisimova M. M., Vashhenko G. A. A-amilazasljunny i faktory, opredelajushhie ee aktivnost' // Nedelja molodezhnoj nauki - 2021 :materialy Vserossijskogo nauchnogo foruma s mezhdunarodny muchastiem, posvjashhennogo medicinskim rabotnikam, okazyvajushhim pomoshh' v bor'be s koronavirusnoj infekciej, Tjumen', March 26-28, 2021. Tjumen': Reklamno-izdatel'skij centr «Ajveks», 2021. P. 38-39. (In Russ.)
11. Marques M. R., Loebenberg R., Almukainzi M. Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing // Dissolution technologies. 2011. P. 15-28.
12. Moustafine R. I., Sitenkova A. V., Fotaki N. The features of the predictive dissolution testing (Review) // Drug development and registration. 2017. N 1(18). P. 156-162. (In Russ.)
13. Stomberg C., Kanikanti V. R., Hamann H. J., Kleinebudde P. Development of a new Dissolution test method for Soft Chewable dosage forms // AAPSPharmSciTech. 2017. Vol. 18. P. 2446-2453.
14. Druzhininskaja O. V., Smehova I. E. Dissolution media used in development and quality control of drugs // Drug development and registration. 2017. N 3. P. 144-150. (In Russ.)

УДК 615.453.7

#### РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА ЖЕВАТЕЛЬНЫХ ПАСТИЛОК С КИСЛОТОЙ АСКОРБИНОВОЙ И РУТОЗИДОМ

**Исмаилов П.А.**, студ. 4 курса, **Инкин А.Д.**, асп. 1 года (ORCID: 0009-0006-5166-8379)

Руководитель: **Криптанова Н.А.**, к. фарм. наук, доц. кафедры фармацевтической химии  
(ORCID: 0000-0002-4761-2077)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** pasha.ismajlov@spcru.ru

Предложены химические и физико-химические методики для оценки качества аскорбиновой кислоты и рутозида в жевательных пастилах. Предложенная методика была валидирована по некоторым показателям.

**Ключевые слова:** *жевательные пастилки, аскорбиновая кислота, рутозид, линейность.*

Темпы развития фармацевтической индустрии стимулируют производителей разрабатывать новые лекарственные формы препаратов. Одной из таких перспективных форм являются жевательные пастилки. Они являются простыми в изготовлении, пользуются популярностью не только у детей и подростков, но и у взрослых, и удобны в использовании. Одним из главных преимуществ пастилок является возможность введения разных по физико-химическим свойствам и фармакологическому действию веществ [1].

В своей работе мы исследовали жевательные пастилки экстенпорального изготовления с двумя витаминами: аскорбиновой кислотой и рутозидом. По сравнению с таблетками данная лекарственная форма имеет ряд преимуществ – данные пастилки разжевывают во рту и не требуют запивания водой, что удобно для людей, имеющих проблемы с глотанием [2].

**Цель работы:** Разработать методики анализа жевательных пастилок с кислотой аскорбиновой и рутозидом.

Для достижения цели поставлены следующие **задачи:**

1. Провести идентификацию кислоты аскорбиновой и рутозида в жевательных пастилах.
2. Подобрать методику количественного определения кислоты аскорбиновой и рутозида в жевательных пастилах.

В качестве объекта исследования служили жевательные пастилки на желатино-глицериновой основе с содержанием в равном количестве аскорбиновой кислоты и рутозида. Для проведения анализа и сравнения потребовались субстанции аскорбиновой кислоты и рутозида, которые являются главными компонентами, а также вспомогательные вещества: желатин, глицерин, вода очищенная. Для определения подлинности главных компонентов применили качественные реакции и УФ-спектроскопию (на рутозид). Для количественного определения применили титриметрический метод (йодометрия) и фотоэлектроколориметрический (ФЭК) метод. В методах контроля качества осуществлялась пробоподготовка.

Валидацию методики фотоэлектроколориметрии рутозида проводили в соответствии с ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик» по показателю линейность [3]. Обработка результатов осуществлялась в электронном виде при помощи программного обеспечения «Microsoft Excel 2010».

Прежде всего мы провели исследование растворения пастилок в разных растворителях (табл. 1). В смеси воды очищенной и спирта этилового в соотношении 1:1 происходило полное растворение всех компонентов пастилки. В воде очищенной пастилка полностью растворялась, однако рутозид остался нерастворимым, а в спиртах желатин, входящий в состав основы пастилок, сразу подвергался денатурации, рутозид не высвобождался.

**Таблица 1 – Оценка растворения пастилок в некоторых растворителях**

Растворитель	Наблюдаемый эффект
Вода очищенная	Мутный раствор зелено-жёлтого цвета
Спирт этиловый 95 %	Денатурация пастилки
Вода очищенная:спирт этиловый 95 % (1:1)	Растворение пастилки и рутозида
Спирт метиловый	Денатурация пастилки

В соответствии с ОФС.1.4.2.0009 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» нами было сделано одноименное испытание на жевательные пастилки. Результаты представлены в таблице 2. Отклонение в массе пастилок не превышает 5 %, что удовлетворяет требованиям ГФ.

**Таблица 2 – Результаты определения однородности массы в жевательных пастилках**

№	$x_i$	$x_{cp}$	$ x_i - x_{cp} $	$\frac{ x_i - x_{cp} }{x_{cp}} \cdot 100\%$
1	1,361	1,372	0,01028	0,75
2	1,350		0,02198	1,60
3	1,355		0,01658	1,21
4	1,364		0,00768	0,56
5	1,383		0,01122	0,82
6	1,363		0,00878	0,64
7	1,347		0,02428	1,77
8	1,411		0,03922	2,86
9	1,357		0,01468	1,07
10	1,354		0,01798	1,31
11	1,413		0,04172	3,04
12	1,405		0,03392	2,47
13	1,360		0,01158	0,84
14	1,388		0,01672	1,22
15	1,376		0,00382	0,28
16	1,368		0,00348	0,25
17	1,391		0,01902	1,39
18	1,343		0,02848	2,08
19	1,365		0,00688	0,50
20	1,379		0,00702	0,51

Нами были разработаны методики качественного и количественного анализа компонентов в жевательных пастилках. Для качественного анализа были выбраны реакции, которые идентифицируют каждый витамин в пастилке.

Для аскорбиновой кислоты мы остановились на реакциях с кислотой фосфорномолибденовой и с серебра нитратом. В первом случае должен наблюдаться синий осадок молибденовой сини. Во второй реакции – выпадать темный осадок серебра.

Для рутозида были выбраны следующие реакции: реакция с раствором натрия гидроксида, дающая желто-оранжевое окрашивание; проба Шинода (реакция с концентрированной соляной кислотой и цинковой пылью), дающая розово-фиолетовое окрашивание. Спирто-водное извлечение пастилки давало зеленую флуоресценцию в УФ-свете при длине волны 254 нм, что также подтверждает наличие рутозида.

В качестве метода количественного определения на аскорбиновую кислоту была подобрана прямая йодометрия с использованием индикатора – крахмала.

На рутозид был подобран физико-химический метод количественного анализа – фотоэлектроколориметрия на основе химической реакции с раствором натрия гидроксида методом сравнения по внешнему стандарту. Спектр поглощения испытуемого раствора и раствора сравнения снимали в области от 200 до 500 нм на спектрофотометре «СФ-2000» (рис. 1).

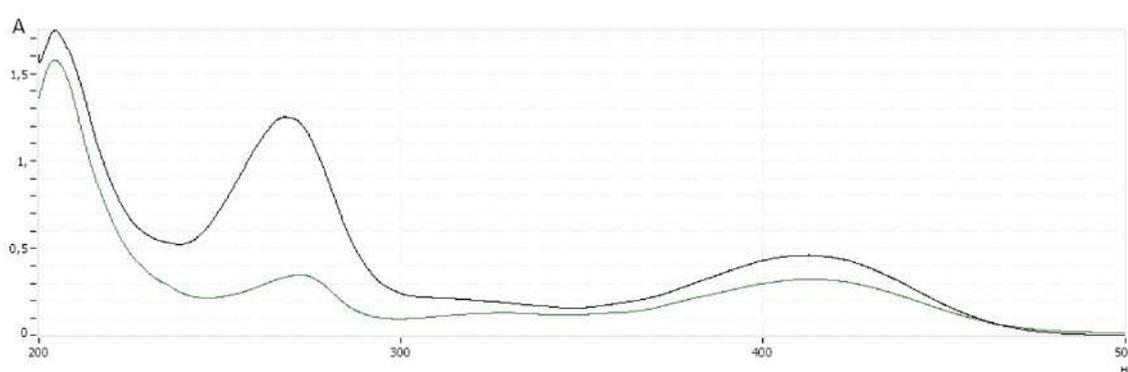


Рисунок 1. УФ-спектр стандартного (чёрный) и испытуемого (зелёный) растворов

Для получения испытуемого раствора была предложена следующая методика: 0,1 г пастилок (точная навеска) растворяли в 25 мл смеси спирта этилового 95 % и воды очищенной в равном соотношении (далее – спирто-водный раствор) в мерной колбе вместимостью 50 мл при нагревании на водяной бане. После охлаждения объём раствора доводили спирто-водным раствором до метки (раствор А). Далее 1 мл раствора А помещали в мерную колбу на 10 мл и доводили до метки спирто-водным раствором (раствор Б). К 1 мл раствора Б прибавляли 4 мл воды, 4,5 мл спирта этилового 95 %, 0,5 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида, и через 15 минут измеряли оптическую плотность окрашенного раствора на спектрофотометре при длине волны около 413 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно проводили реакцию с 1 мл 0,01 % стандартного раствора рутозида, 1,1 мл 0,1 % свежеприготовленного раствора аскорбиновой кислоты, 4,5 мл спирта этилового 95 %, 2,9 мл воды очищенной и 0,5 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида и через 15 минут также измеряли оптическую плотность при тех же условиях. В качестве раствора сравнения использовали спирто-водный раствор. В таблице 3 приведены результаты количественного определения рутозида в жевательных пастилках фотоэлектроколориметрией при длине волны 413 нм [4].

Таблица 3 – Результаты количественного определения рутозида в жевательных пастилках

А	а, г	$x_i$ , г/паст.	$x_{cp}$ , г/паст.	$ x_i - x_{cp} $	$\frac{ x_i - x_{cp} }{x_{cp}} \cdot 100\%$
0,2859	0,9938	0,04481	0,0497	0,004842	9,753
0,3182	0,953	0,05201		0,002355	4,743
0,2838	0,9416	0,04695		0,002706	5,449
0,3435	0,9985	0,05358		0,003932	7,919
0,3203	0,9799	0,05091		0,001261	2,540

Вышеупомянутая методика была валидирована по показателю линейность. Линейность методики устанавливали путем приготовления растворов 5 уровней концентраций стандартных растворов в диапазоне от 80 до 120 % (от количества рутозида в пастилках, принятого за 100 %) и проводили их оценку (рис. 2). Коэффициент корреляции составил 0,9978, что удовлетворяет требованиям Государственной Фармакопеи (рис. 3).

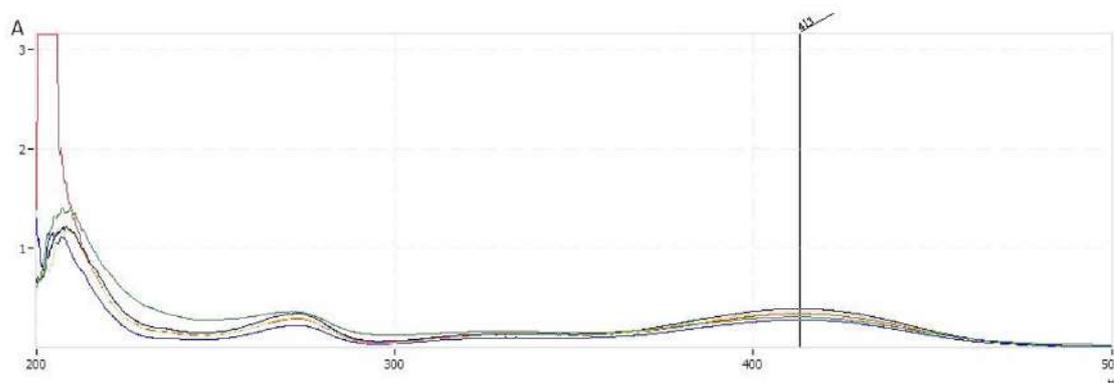


Рисунок 2. УФ-спектры рутозида из жевательных пастилок разных концентраций

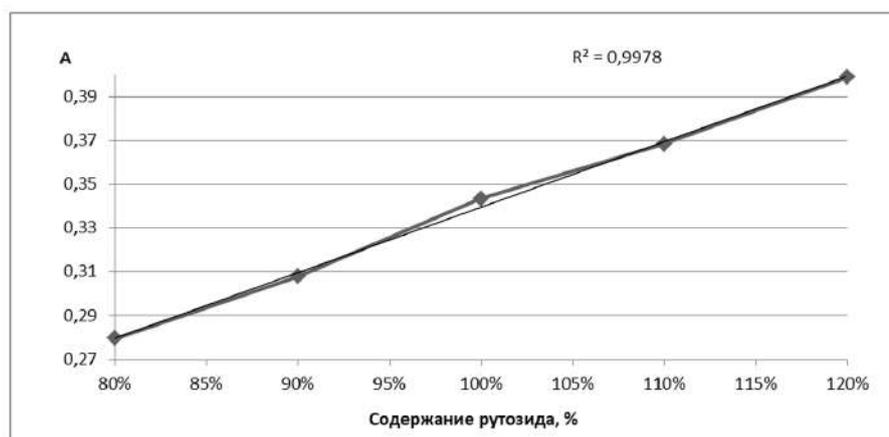


Рисунок 3. График линейной зависимости оптической плотности от содержания рутозида в жевательных пастилках

Таким образом, была проведена идентификация и количественное определение кислоты аскорбиновой и рутозида в жевательных пастилках.

Для аскорбиновой кислоты предложены качественные реакции с фосфорномолибденовой кислотой и серебра нитратом и прямая йодометрия как метод количественного определения.

Для рутозида были выбраны реакция с раствором натрия гидроксида, проба Шинода, и флуоресценция в спиртовой среде. В качестве метода количественного определения рутозида в жевательных пастилках была выбрана фотоэлектроколориметрия по реакции с гидроксидом натрия, после соответствующей пробоподготовки. Подтвержден показатель линейность, так как коэффициент корреляции составил 0,9978, следовательно, наблюдается подтверждение наличия линейной связи между оптической плотностью и концентрацией рутозида в жевательных пастилках.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.00 Общие вопросы медицины и здравоохранения

76.31.35 Фармхимия

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 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, 07–08 ноября 2019 года. Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019. С. 147-149.

2. Петухов К. В., Кулакова Я. А., Теплякова О.В. Трудности с глотанием лекарственных средств: значимость проблемы, основные факторы риска развития // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы V Международной научно-практической конференции молодых ученых 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 1. Екатеринбург: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. С. 352-358.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Москва. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (Дата обращения: 05.02.24)

4. Чернова Л. В. Методические рекомендации по анализу концентратов, полуфабрикатов и внутриаптечной заготовки лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках / Аптеч. упр. Исполкома Ленсовета. Ленинград, 1986. 146 с.

#### SUMMARY

#### DEVELOPMENT OF METHODS FOR ANALYSIS OF CHEWABLE PASTILLES WITH ASCORBIC ACID AND RUTOZIDE

Ismailov P.A., 4<sup>th</sup> year student, Inkin A.D., 1<sup>st</sup> year graduate student (ORCID: 0009-0006-5166-8379)

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, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: pasha.ismajlov@spcpcu.ru

Chemical and physicochemical methods have been proposed for assessing the quality of ascorbic acid and rutoside in chewable lozenges. The proposed methodology was validated according to some indicators.

**Key words:** *chewable lozenges, ascorbic acid, rutoside, linearity.*

## REFERENCES

1. Gundorina A. D., Krishtanova N. A. Lekarstvennaja forma pastilki: ponjatie i vozmozhnosti primenenija // Innovacii v zdorov'e nacii: sbornik materialov VII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Saint-Petersburg: federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Sankt-Peterburgskij gosudarstvennyj himiko-farmaceuticheskij universitet» Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2019. P. 147-149. (In Russ).
2. Petuhov K. V., Kulakova Ja. A., Tepljakova O. V. Trudnosti s glotaniem lekarstvennyh sredstv: znachimost' problemy, osnovnye faktory riska razvitiya // Aktual'nye voprosy sovremennoj medicinskoj nauki i zdravoohraneniya : materialy V Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii molodyh uchenyh i studentov, posvyashchennoj 75-letiyu Pobedy v Velikoj Otechestvennoj vojne, 90-letiyu UGMU i 100-letiyu medicinskogo obrazovaniya na Urale, Yekaterinburg, April 09-10, 2020. Vol. 1. Yekaterinburg: Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Ural'skij gosudarstvennyj medicinskij universitet» Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2020. P. 352-358. (In Russ).
3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV ed. Moscow. 2023. Available at : <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (Accessed: 05.02.24) (In Russ).
4. Chernova L. V. Metodicheskie rekomendacii po analizu koncentratov, polufabrikatov i vnutriaptechnoj zagotovki lekarstvennyh sredstv, izgotovljaemyh v aptekah. / Aptech. upr. Ispolkoma Lensoвета. Leningrad, 1986. 146 p. (In Russ).

УДК 76.31.31

### СРАВНИТЕЛЬНОЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИСТЬЕВ РАЗЛИЧНЫХ СОРТОВ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА *MENTHA L.*

**Казакова М.А.**, очный асп. 2 года обучения кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии  
(ORCID: 0009-0008-3304-0750)

Руководитель: **Куркин В.А.**, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии,  
д.фарм.н., профессор (ORCID: 0000-0002-7513-9352)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
440399, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Российская Федерация

**E-mail:** m.a.kazakova@samsmu.ru

Мята перечная (*Mentha piperita L.*) представляет собой богатый источник биологически активных веществ, в том числе эфирного масла, основным компонентом которого является ментол, проявляющий обширную фармакологическую активность, включая антисептические, седативные и противорвотные свойства. Флавоноиды, такие как апигенин, лютеолин и гесперидин, представляют вторую группу биологически активных соединений, обладающие желчегонным действием. Листья мяты перечной, эфирное масло, ментол активно применяется в официальной медицине, сырье мяты перечной включено в рецептуру моно- и поликомпонентных фармацевтических препаратов, например, настойка мяты перечной, Валемидин, Гипертонплант, грудной сбор №4 и другие комбинированные препараты. Кроме мяты перечной (*Mentha piperita L.*), существуют и другие виды рода *Mentha L.*, характеризующиеся собственным спектром активных компонентов и применением.

**Целью** исследования является сравнительный спектрофотометрический анализ листьев мяты перечной некоторых сортов.

**Ключевые слова:** мята, *Mentha L.*, мята перечная, *Mentha piperita L.*, УФ-спектрофотометрия.

Мята перечная (*Mentha piperita L.*) представляет собой богатый источник биологически активных веществ, в том числе эфирного масла, основным компонентом которого является ментол, проявляющий обширную фармакологическую активность, включая антисептические, седативные и противорвотные свойства. Флавоноиды, такие как апигенин, лютеолин и гесперидин, представляют вторую группу биологически активных соединений, обладающих желчегонным действием. Листья мяты перечной, эфирное масло, ментол активно применяется в официальной медицине, сырье мяты перечной включено в рецептуру моно- и поликомпонентных фармацевтических препаратов, например, настойка мяты перечной, Валемидин, Гипертонплант, грудной сбор №4 и другие комбинированные препараты. Кроме мяты перечной (*Mentha piperita L.*), существуют и другие виды рода *Mentha L.*, характеризующиеся собственным спектром активных компонентов и применением.

В настоящее время проблема стандартизации лекарственного растительного сырья (ЛРС) весьма актуальна.

В Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания описана методика количественного определения суммы флавоноидов методом спектрофотометрии.

Основываясь на опыте зарубежных ученых и полученных нами ранее результатов, была разработана методика определения суммы фенилпропаноидов в листьях мяты перечной методом спектрофотометрии, так как нами было установлено, что доминирующими биологически активными соединениями являются гидроксикоричные кислоты (розмариновая кислота, хлорогеновая кислота, сальвианоловая кислота В). Максимум поглощения водно-спиртовых извлечений при этом наблюдался в области 326 нм.

Материалом исследования являлось измельченное растительное сырье мяты перечной некоторых сортов («Ментоловая», «Шоколадная», «Карамельная», «Оранжевый»). Сырье было собрано в период цветения июль 2023 г. на территории

Ботанического сада Самарского университета, г. Самара. Для проведения анализов получали водно-спиртовые извлечения растительного сырья, используя спирт этиловый 60 %. В качестве метода исследования использовали прямую спектрофотометрию.

При сравнении спектральных характеристик водно-спиртовых извлечений из листьев мяты перечной сортов «Оранжевый», «Карамельная», «Шоколадная» и «Ментоловая», нами было выявлено, что зона основной детекции пиков кривой УФ-спектра находится в области  $326 \text{ nm} \pm 2$ .

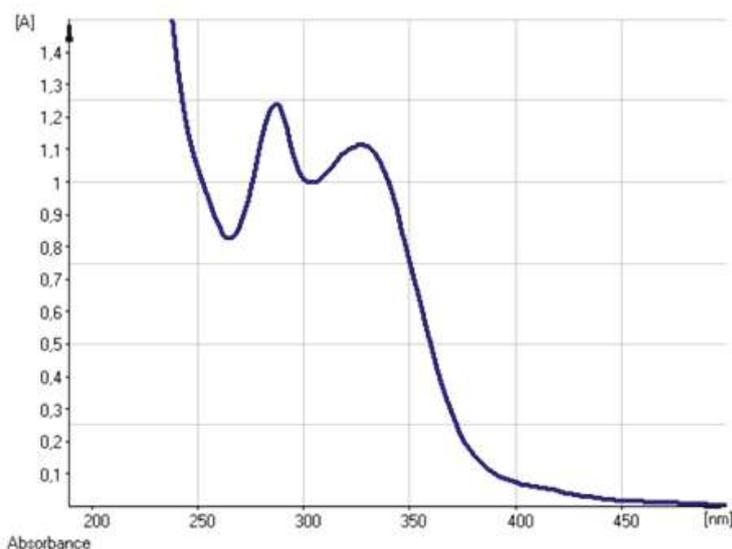


Рисунок 1. Кривая поглощения УФ-спектра извлечения из листьев мяты перечной сорт «Оранжевый»

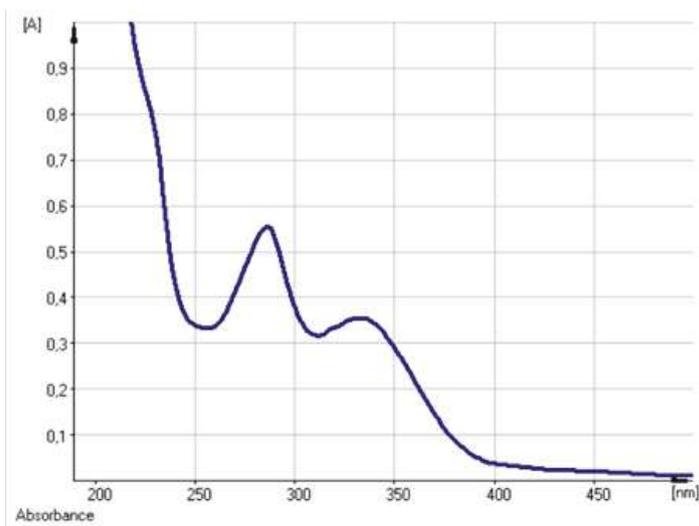


Рисунок 2. Кривая поглощения УФ-спектра извлечения из листьев мяты перечной сорт «Карамельная»

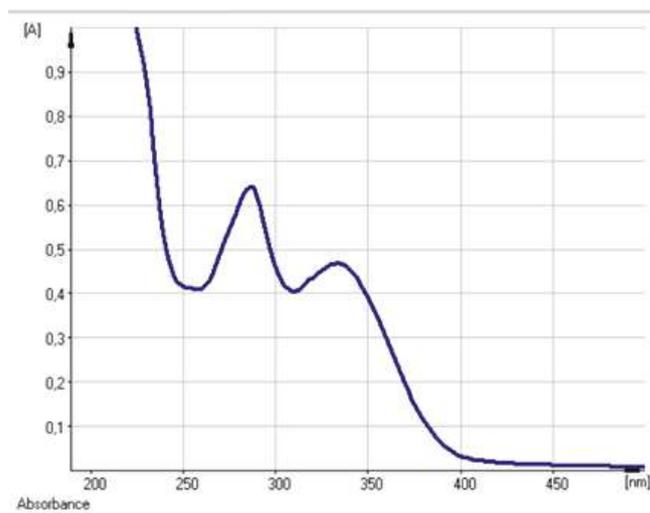


Рисунок 3. Кривая поглощения УФ-спектра извлечения из листьев мяты перечной сорт «Шоколадная»

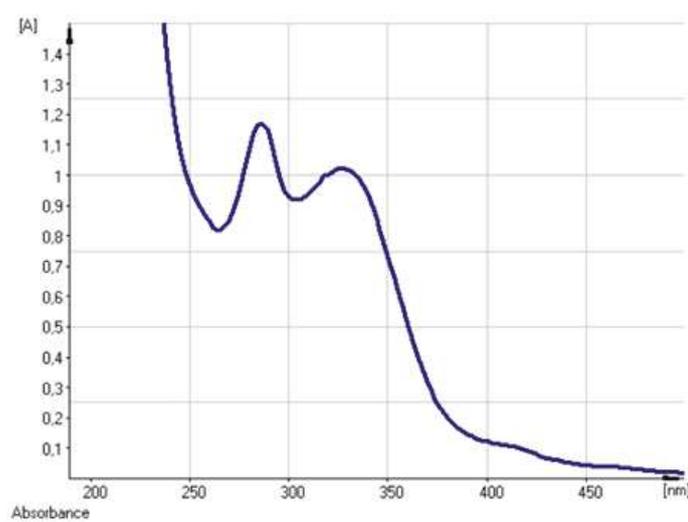


Рисунок 4. Кривая поглощения УФ-спектра извлечения из листьев мяты перечной сорт «Ментоловая»

На основе проведенного сравнительного спектрофотометрического анализа, полученные результаты демонстрируют, что водно-спиртовые извлечения из листьев мяты перечной «Оранжевый», мяты перечной сорт «Карамельная», мяты перечной сорт «Шоколадная» и мяты перечной сорт «Ментоловая» обладают схожими спектральными характеристиками с максимумами поглощения в ультрафиолетовой области при длине волны  $326 \pm 2$  нм. Это свидетельствует о наличии в рассматриваемых образцах гидроксикоричных кислот. Полученные данные могут быть значимы как для дальнейшего изучения фитохимического профиля рода *Mentha* L., так и для разработки стандартов качества фармакопейных препаратов на основе данных сортов мяты перечной.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.31 Фармакогнозия

76.31.35 Фармхимия

УДК 61:615.03

#### ОСОБЕННОСТИ РАЗРАБОТКИ ВЭЖХ-МС/МС МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭТМАБЕНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Карнакова П.К.<sup>1,2</sup>, и.о. старшего химика-аналитика, соискатель (ORCID: 0000-0002-7518-0777)

Руководитель: Комаров Т.Н.<sup>1</sup>, к. фарм. н., директор исследовательского центра (ORCID: 0000-0001-8354-7877)

<sup>1</sup>Центр фармацевтической аналитики

117149, Москва, ул. Симферопольский бульвар, д. 8, Российская Федерация

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** p.karnakova@cpha.ru

В данной работе приводится разработка методики количественного определения инновационного лекарственного препарата производного малоновой кислоты этмабена в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-селективным детектированием. Разработанная методика была валидирована в соответствии с актуальными требованиями нормативной документации и прошла апробацию при проведении фармакокинетического исследования в рамках I фазы клинических исследований.

**Ключевые слова:** этмабен, хроматография, ВЭЖХ-МС/МС, разработка, количественное определение, плазма крови человека, фармакокинетика.

На сегодняшний день одним из наиболее перспективных способов лечения ишемической болезни сердца считается применение препаратов, которые наряду с антиангинальным действием также обладают антиоксидантным и антигипоксическим действиями и обеспечивают нормальное функционирование кардиомиоцитов в условиях сохраняющейся гипоксии [1]. У производных малоновой кислоты был обнаружен выраженный антигипоксический эффект, что открывает большие возможности для создания новых оригинальных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Этмабен (4-[(3-этокси-3-оксопропаноил)амино]бензойная кислота) – производное малоновой кислоты – инновационный лекарственный препарат с антиишемической и антиоксидантной активностью, который может применяться для

лечения ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. Структурная формула этмабена представлена на рисунке 1.

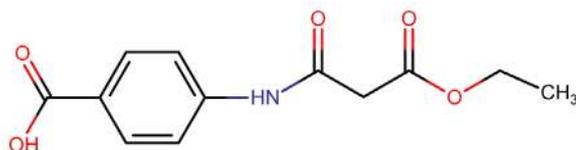


Рисунок 1. Структурная формула этимабена

Ранее был проведен полный цикл доклинических исследований этимабена, включающий оценку эффективности, безопасности [3, 4], было проведено исследование по изучению влияния этимабена на формирование экспериментальной постинфарктной ХСН и доказана кардиотропная активность на модели ХСН [5], а также изучены фармакокинетические параметры при пероральном введении этимабена грызунам и негрызунам [6]. Следующим этапом изучения этимабена является проведение I фазы клинических исследований (КИ). Для проведения аналитического этапа КИ необходимо разработать биоаналитическую методику, пригодную для количественного определения этимабена в плазме крови человека.

**Целью** данной работы является разработка методики количественного определения этимабена в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным-масс селективным детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

**Задачи** исследования:

- Подобрать параметры масс-спектрометрического детектирования;
- Подобрать параметры хроматографического разделения;
- Подобрать аналитический диапазон методики;
- Валидировать методику в соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС);

– Апробировать методику при проведении фармакокинетического исследования.

При проведении данного исследования использовались следующие реактивы, стандартные образцы (СО) и биоматериалы:

- метанол (класс «ОСЧ» для градиентной ВЭЖХ», Химмел, Россия);
- ацетонитрил (класс «ХЧ» ООО «Компонент-Реактив», Россия; класс «HPLC-S Gradient Grade», Biosolve Chimie, Франция);
- муравьиная кислота (класс «98 % pure», PanReac, Германия & AppliChem, Испания);
- вода деминерализованная I класса (Hydrolab R5, Польша);
- СО этимабена (количественное содержание 99,50 %, Отдел синтеза ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Россия);
- СО прометазина гидрохлорида (количественное содержание 99,90 %, USP Reference Standard, Франция);
- интактная плазма крови добровольцев, не содержащая анализируемое вещество;
- плазма крови добровольцев, принимающих участие в КИ.

Были приготовлены следующие стандартные растворы:

– *Исходные стандартные растворы этимабена*: точную навеску СО этимабена растворяли в метаноле до получения в растворе концентрации 1000,000 мкг/мл.

– *Рабочие стандартные растворы этимабена*: разводили исходные стандартные растворы этимабена метанолом до получения концентраций, представленных в таблице 1. Было приготовлено несколько серий стандартных растворов этимабена: растворы, соответствующие оценочному диапазону (серия № 1) для предварительной оценки аналитического диапазона, а также растворы, соответствующие аналитическим диапазонам № 1, 2 (серии № 2, 3) – для проведения полного цикла валидации и частичной валидации методики соответственно.

– *Исходный стандартный раствор внутреннего стандарта (ВС) прометазина*: точную навеску СО прометазина гидрохлорида растворяли в метаноле до получения в растворе концентрации 200,00 мкг/мл.

– *Рабочий стандартный раствор ВС прометазина*: разводили исходный стандартный раствор прометазина метанолом до получения раствора с концентрацией 21,000 мкг/мл.

Таблица 1 – Концентрации этимабена в рабочих стандартных растворах

Уровень		Концентрация этимабена, мкг/мл		
		Серия № 1 (Оценочный диапазон)	Серия № 2 (Диапазон № 1)	Серия № 3 (Диапазон № 2)
Калибровочные образцы	1	0,100	5,000	0,800
	2	0,200	10,000	2,000
	3	1,000	20,000	10,000
	4	2,000	100,000	20,000
	5	5,000	200,000	100,000
	6	10,000	300,000	200,000
	7	20,000	400,000	300,000
	8	30,000	500,000	400,000
	9	–	600,000	500,000
	10	–	–	700,000

Уровень		Концентрация этмабена, мкг/мл		
		Серия № 1 (Оценочный диапазон)	Серия № 2 (Диапазон № 1)	Серия № 3 (Диапазон № 2)
Образцы контроля качества	11	0,100	5,000	0,800
	12	0,300	15,000	2,400
	13	4,500	30,000	3,500
	14	18,000	90,000	35,000
	15	–	360,000	105,000
	16	–	–	420,000
	17	24,000	480,000	560,000

Схема пробоподготовки представлена на рисунке 2. Пробоподготовка осуществлялась с помощью осаждения белков плазмы крови ацетонитрилом в соотношении 1:2. Модельные образцы (калибровочные образцы и образцы контроля качества) готовились путем добавления 10 мкл рабочего стандартного раствора этмабена к 190 мкл интактной плазмы крови. Концентрации этмабена в модельных образцах представлены в таблице 2. Концентрация ВС прометазина в образцах составила 1,000 мкг/мл.



Рисунок 2. Схема пробоподготовки

Таблица 2 – Концентрации этмабена в модельных образцах

Уровень		Концентрация этмабена, мкг/мл		
		Модельные образцы № 1 (Оценочный диапазон)	Модельные образцы № 2 (Диапазон № 1)	Модельные образцы № 3 (Диапазон № 2)
Калибровочные образцы	1	0,005	0,250	0,040
	2	0,010	0,500	0,100
	3	0,050	1,000	0,500
	4	0,100	5,000	1,000
	5	0,250	10,000	5,000
	6	0,500	15,000	10,000
	7	1,000	20,000	15,000
	8	1,500	25,000	20,000
	9	–	30,000	25,000
	10	–	–	35,000
Образцы контроля качества	11	0,005	0,250	0,040
	12	0,015	0,750	0,120
	13	0,225	1,500	0,175
	14	0,900	4,500	1,750
	15	–	18,000	5,250
	16	–	–	21,000
	17	1,200	24,000	28,000

Хроматографическое разделение и масс-селективное детектирование проводилось на высокоэффективном жидкостном хроматографе Nexera XR, оборудованном градиентным насосом, термостатом колонок и образцов, дегазатором, автосамплером, устройством автоматической подачи образцов в автосамплер, краном переключения линии потока высокого давления, и тандемном масс-селективном детекторе с тройным квадруполем LCMS-8040 (Shimadzu Corporation,

Япония). Для обработки первичных данных использовали программное обеспечение LabSolutions (Ver. 5.91) (Shimadzu Corporation, Япония).

В качестве внутреннего стандарта был выбран прометазин ((RS)-N,N, $\alpha$ -триметил-10H-фенотиазин-10-этанамин).

Детектирование на масс-спектрометрическом детекторе проводилось путем мониторинга MRM-переходов (Multiple Reaction Monitoring). Разработка масс-спектрометрического детектирования начиналась с выбора источника и режима ионизации. Ионизация проводилась с помощью электроспрея (ESI, electrospray ionization). Для этмабена был выбран отрицательный режим ионизации, для ВС прометазина – положительный. Далее подбирались параметры MRM-переходов: при разных энергиях соударения (CE, collision energy) регистрировались прекурсор-ионы и дочерние ионы, формировались MRM-переходы, проводилась оптимизация MRM-переходов. Для увеличения интенсивности сигналов были подобраны напряжения на капилляре ESI, а также в оптической системе масс-спектрометрического детектора. Были получены следующие MRM-переходы: 249,90  $\rightarrow$  92,15 m/z (CE 35,6 кВ), 249,90  $\rightarrow$  160,20 m/z (CE 9,2 кВ) – для этмабена; 284,95  $\rightarrow$  197,95 m/z (CE -26,6 кВ) – для прометазина.

Параметры источника ионизации (ESI):

- осушающий газ 20 л/мин;
- распыляющий газ 3 л/мин;
- температура линии десольватации 200 °С;
- температура блока нагрева 400 °С.

При разработке параметров хроматографического разделения были выбраны хроматографическая колонка, элюенты подвижной фазы (ПФ), скорость потока и градиент ПФ, объем ввода пробы и способ пробоподготовки, позволяющие получить пики этмабена и прометазина с оптимальными хроматографическими параметрами.

- Колонка: Luna C18, 100 Å, 50 x 2,00 мм, 5 мкм (Phenomenex, США).
- Температура термостата колонок: 40 °С.
- Подвижная фаза:
- 0,1 % раствор муравьиной кислоты в воде (элюент А, по объему);
- 0,1 % раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле (элюент В, по объему).
- Скорость потока ПФ: 1,00 мл/мин.
- Состав ПФ: 0,00 – 0,50 мин – 10 % элюента В; 0,50 – 1,25 мин – от 10 % до 100 % элюента В; 1,25 – 2,50 мин – 100 % элюента В; 2,50 – 2,60 мин – от 100 % до 10 % элюента В, 2,60 – 4,00 мин – 10 % элюента В.
- Общее время регистрации хроматограммы: 0,00 – 4,00 мин.
- Объем вводимой пробы: 20 мкл.

Пример хроматограммы калибровочного образца представлен на рисунке 3.

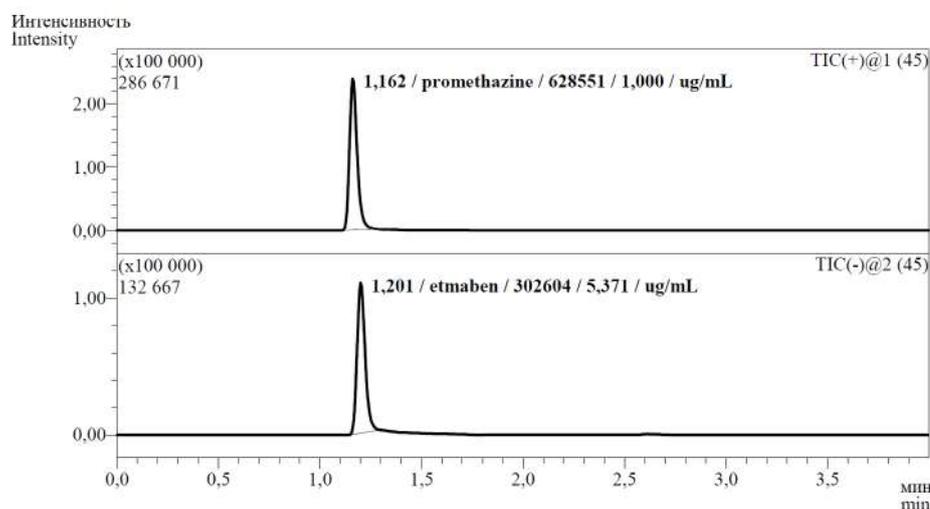


Рисунок 3. Хроматограмма модельного образца плазмы крови

Этмабен является инновационным лекарственным препаратом, поэтому в литературных источниках отсутствуют данные об оценке его фармакокинетических параметров в плазме крови человека. В связи с этим для выбора аналитического диапазона методики был использован оценочный подход. Для этого готовилась серия растворов № 1 (таблица 1). Были проанализированы образцы нескольких добровольцев, а также калибровочные образцы и образцы контроля качества. Концентрации в модельных образцах для проведения оценки соответствовали данным в таблице 2. На основании полученных данных была проведена корректировка аналитического диапазона и приготовлена серия растворов № 2 (таблица 1). Аналитический диапазон методики составил 0,250 – 30,000 мкг/мл (таблица 2).

Далее был проведен валидационный этап исследования. В соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности в рамках ЕАЭС была проведена оценка следующих параметров: калибровочная кривая, точность и прецизионность, нижний предел количественного определения (НПКО), селективность, пригодность стандартных образцов, эффект матрицы, степень извлечения, перенос пробы, стабильность. Основные валидационные параметры с критериями приемлемости представлены в таблице 3.

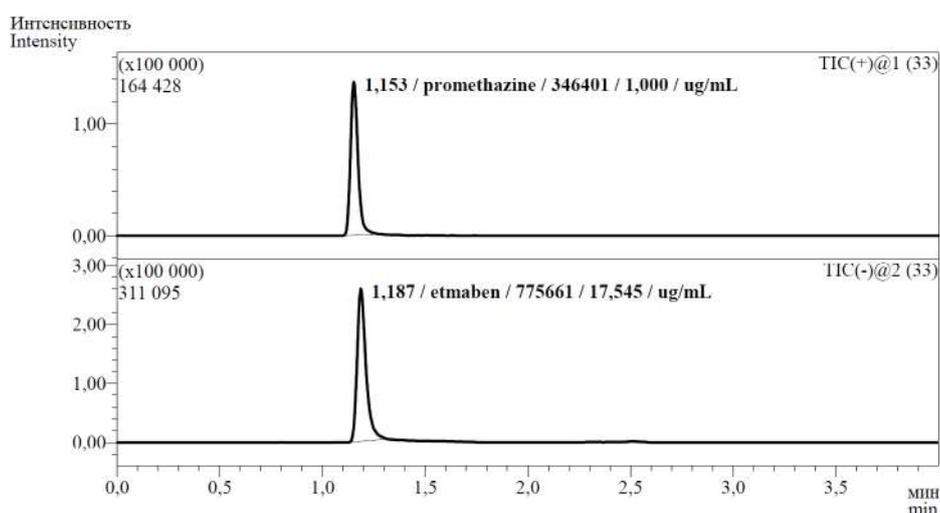
**Таблица 3 – Основные валидационные характеристики**

Валидационная характеристика	Критерий приемлемости
Селективность	Для образца интактной плазмы крови: сигнал аналита $\leq 20\%$ от сигнала НПКО, сигнал ВС $\leq 5\%$ от сигнала ВС.
Калибровочная кривая	$R \geq 0,99$ ; $-20\% \leq E, \% \leq 20\%$ – для уровня НПКО, $-15\% \leq E, \% \leq 15\%$ – для остальных точек.
Точность (внутри циклов, между циклами)	$-20\% \leq E, \% \leq 20\%$ – для уровня НПКО, $-15\% \leq E, \% \leq 15\%$ – для остальных точек.
Прецизионность (внутри циклов, между циклами)	$RSD \leq 20\%$ – для уровня НПКО, $RSD \leq 15\%$ – для остальных точек.
НПКО	$RSD \leq 20\%$ , $-20\% \leq E, \% \leq 20\%$ .
Степень извлечения	$RSD \leq 15\%$ .
Эффект матрицы	Фактор матрицы анализируемых веществ, нормализованного по фактору матрицы ВС: $RSD \leq 15\%$ .
Стабильность	$-15\% \leq E, \% \leq 15\%$ .
Перенос пробы	Для образца интактной плазмы крови: сигнал аналита $\leq 20\%$ от сигнала НПКО, сигнал ВС $\leq 5\%$ от сигнала ВС.

Примечание: R – коэффициент корреляции, RSD, % – относительное стандартное отклонение, E, % – относительная погрешность.

После валидационного этапа исследования приступили к апробации методики. При этом возникла необходимость в доработке методики и дополнительной корректировке аналитического диапазона. Для этого была приготовлена серия растворов № 3 (таблица 1) и проведена частичная валидация методики по параметрам: селективность, калибровочная кривая, точность и прецизионность, НПКО. Аналитический диапазон методики составил 0,040 – 35,000 мкг/мл (таблица 2).

Данная биоаналитическая методика была успешно апробирована при проведении фармакокинетического исследования. Пример хроматограммы образца плазмы крови добровольца, участвующего в данном исследовании, представлен на рисунке 4.



**Рисунок 4. Хроматограмма образца плазмы крови добровольца**

Была проведена разработка методики количественного определения этмабена в плазме крови человека с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС. Данная методика была валидирована в соответствии с актуальными требованиями нормативной документации. Методика была успешно апробирована при проведении фармакокинетического исследования в рамках I фазы КИ и может применяться для других фармакокинетических исследований этмабена.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.19.00 Аналитическая химия

76.31.35 Фармхимия

## ЛИТЕРАТУРА

1. Миокардиальная цитопротекция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиций доказательной медицины? / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, С. В. Фабрицкая, Л. В. Полетаева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2011. Т. 2, N 38. С. 9-14.

2. 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 школьников, студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 апреля 2022 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2022. С. 342-345.

3. Ивкин Д. Ю., Карпов А. А. Экспериментальная оценка эффективности и безопасности нового производного пропандиовой кислоты с кардиотропным действием // Биомедицина. 2022. Т. 18. N 3. С. 109-112. doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-109-112

4. Экспериментальная оценка фармакологической безопасности нового производного пропандиовой кислоты с кардиотропным действием / Д. Ю. Ивкин, А. А. Карпов, В. Е. Ковансков, И. А. Титович // Биомедицина. 2023. Т. 19. N 3E. С. 95-98. doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-95-98

5. Влияние производного бензойной кислоты на формирование экспериментальной хронической сердечной недостаточности / Д. Ю. Ивкин, А. А. Карпов, А. В. Драчева, Н. Н. Питухина, А. С. Ивкина, А. В. Бурякина, А. А. Теслев // Фармация. 2016. Т. 65. N 4. С. 49-52.

6. Гришина А. Ю., Карпов А. А. Изучение фармакокинетических параметров – 4-((3-оксо-3-этоксипропанонил) амино) бензойной кислоты (этамбена) // От молекулы до лекарственного препарата: Сборник материалов I Всероссийской научной конференции, Санкт-Петербург, 27 октября 2023 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2023. С. 58-61.

## SUMMARY

### DEVELOPMENT FEATURES OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF ETMABEN IN HUMAN BLOOD PLASMA AND ITS APPLICATION TO A PHARMACOKINETIC STUDY

**Karnakova P.K.**<sup>1,2</sup>, acting senior analytical chemist, applicant (ORCID: 0000-0002-7518-0777)

Supervisor: **Komarov T.N.**<sup>1</sup>, Ph.D., director of Research Center (ORCID: 0000-0001-8354-7877)

<sup>1</sup>Center of Pharmaceutical Analytics

8, Simferopolsky blv., Moscow, 117638, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** p.karnakova@cpha.ru

The paper presents the development of a method for quantitative determination of an innovative drug derivative of malonic acid, etmaben, in human blood plasma using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). The developed method was validated in accordance with current regulatory requirements and was used in pharmacokinetic study of etmaben.

**Key words:** *etmaben, chromatography, HPLC-MS/MS, development, quantitative determination, human blood plasma, pharmacokinetics.*

## REFERENCES

1. Myocardial cytoprotection in ischemic heart disease: what do we know about it from the point of evidence-based medicine? / M. E. Statsenko, S. V. Turkina, S. V. Fabritskaya, L. V. Poletaeva // Bulletin of Volgograd State Medical University. 2011. Vol. 2. N 38. P. 9-14. (in Russ)

2. Kovanskov V. E., Kushnir V. I., Bulatova S. A. Researching of the effect of malonic 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 – April 18, 2022 / Saint Petersburg: SPCPU, 2022. P. 342-345. (in Russ)

3. 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. N 3. P. 109-112. doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-109-112 (in Russ)

4. Experimental Evaluation of the Pharmacological safety of a new propagandic acid derivative with a cardiotropic action / D. Yu. Ivkin, A. A. Karpov, V. E. Kovanskov, I. A. Titovich // Journal Biomed. 2023. Vol. 19. N 3E. P. 95-98. doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-95-98 (in Russ)

5. Effect of a benzoic acid derivative on the development of experimental chronic heart failure / D. Yu. Ivkin, A. A. Karpov, A. V. Dracheva, N. N. Pituхина, A. S. Ivkina, A. V. Buryakina, A. A. Teslev // Pharmacy. 2016. Vol. 65. N 4. P. 49-52. (in Russ)

6. Grishina A. Y, Karpov A. A. Study of pharmacokinetic parameters of 4-((3-oxo-3-ethoxypropanoyl) amino) benzoic acid (ethmaben) // From molecule to drug: A collection of materials of the I All-Russian Scientific Conference, St. Petersburg, October 27, 2023. Saint Petersburg: SPCPU, 2023. P. 58-61. (in Russ)

**АНАЛИЗ ПОДЛИННОСТИ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТИ ЖИРНЫХ МАСЕЛ,  
ПРЕДСТАВЛЕННЫХ В АПТЕКАХ ДОНБАССА****Козлова Е.В.**, студ. 5 курса (ORCID: 0009-0006-3430-1567)Руководитель: **Виноградова Н.А.**, к.б.н. (ORCID: 0000-0003-3035-0653)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»

283099, Донецк, пр-т Ильича, 16, ДНР

**E-mail:** Ekaterina\_V02@mail.ru

Проведено исследование основных химических показателей, а также реакция на косточковые масла, для подтверждения подлинности и доброкачественности персикового масла ООО «Натуральные масла», взятого из ассортимента аптек Донецкой Народной Республики.

**Ключевые слова:** *жирные масла, подлинность, доброкачественность, кислотное число, число омыления, йодное число, перекисное число.*

В фармации применяют жирные масла в качестве экстрагентов и вспомогательных веществ для приготовления масляных экстрактов и различных лекарственных форм, а также в качестве лекарственных средств и биологически активных добавок. Стоит заметить, что в фармацевтической практике все чаще потребители стали сталкиваться с фальсифицированными или некачественными парафармацевтическими товарами. Покупателю иногда бывает трудно выбрать высококачественное масло из широко разрекламированного некачественного масла. Поэтому, специализированный провизор должен уметь разбираться в этом многообразии, а также проводить комплексный аудит подлинности всех видов растительных масел, реализуемых на фармацевтических рынках Донецкой Народной Республики.

**Целью** работы является определение подлинности и химических показателей персикового масла ООО «Натуральные масла» (кислотное, йодное, перекисное и число омыления).

В работе использовали персиковое масло, производитель ООО «Натуральные масла».

**Реакция на косточковые масла (реакция Биберга).** В пробирку помещали 2,5 мл масла, осторожно добавляли 1 мл охлажденной смеси равных объемов воды и кислот серной и азотной концентрированных. Фиксировали образовавшееся окрашивание раствора.

**Метод определения кислотного числа.** Около 10 г (точная навеска) жирного масла растворяли в 50 мл равных объемов спирта и эфира, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину раствором калия гидроксида 0,1 моль/л. Прибавляли 3–5 капель фенолфталеина и титровали при постоянном помешивании раствором калия гидроксида 0,1 моль/л до появления розового окрашивания, не исчезающего в течение 15 с.

**Метод определения числа омыления.** Точную навеску жира 3,0 г смешивали в колбе вместимостью 200–250 мл с 25 мл спиртового раствора калия гидроксида 0,5 моль/л. К колбе присоединяли обратный холодильник и погружали ее в кипящую водяную баню на 30 мин, поддерживая легкое кипение. Конец омыления определяли по образованию совершенно прозрачного и однородного раствора, не изменяющегося при разведении водой. Параллельно в тех же условиях ставили контрольный опыт: в другой колбе нагревали 25 мл спиртового раствора калия гидроксида 0,5 моль/л без добавления жира. К растворам сразу же после прекращения нагревания прибавляли 25 мл свежeproкипяченной горячей воды, прибавляли 5 капель раствора фенолфталеина и титровали раствором кислоты хлористоводородной 0,5 моль/л до обесцвечивания.

**Метод определения йодного числа.** Навеску вещества 0,25 г помещали в сухую колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, растворяли в 15 мл хлороформа. К полученному раствору медленно прибавляли 25 мл раствора йода бромид. Колбу закрывали пробкой и выдерживали в темном месте при частом перемешивании в течение 30 мин. Прибавляли 10 мл раствора 100 г/л калия йодида, 100 мл воды и титровали раствором натрия тиосульфата 0,1 моль/л при интенсивном перемешивании до светло-желтой окраски, затем прибавляли 5 мл раствора крахмала и титровали раствором натрия тиосульфата 0,1 моль/л по каплям до обесцвечивания. Параллельно проводили контрольный опыт.

**Метод определения перекисного числа.** Около 5,0 г вещества помещали в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл, прибавляли 30 мл смеси хлороформ – кислота уксусная ледяная (2:3). Колбу встряхивали до растворения вещества, прибавляли 0,5 мл насыщенного раствора калия йодида, перемешивали в течение 1 мин и прибавляли 30 мл воды. Полученный раствор титровали раствором натрия тиосульфата 0,01 моль/л, медленно добавляли титрант при непрерывном перемешивании почти до полного исчезновения желтой окраски. Затем прибавляли 5 мл раствора крахмала и продолжали титровать, интенсивно перемешивая до обесцвечивания раствора.

В результате реакции на косточковые масла (реакция Биберга) образовалось красноватое окрашивание, характерное для персикового масла.

**Таблица – Результаты определения химических показателей персикового масла ООО «Натуральные масла»**

Химический показатель	Кислотное число	Число омыления	Йодное число	Перекисное число
Экспериментальные данные	1,85	187,3	98,0	3,7
Требования ОФС	Не более 2,5	187-195	96-103	Не более 5,0

Таким образом, анализ подлинности и доброкачественности персикового масла ООО «Натуральные масла» показал соответствие качества жирного масла требованиям ОФС.

Результаты, полученные при проведении фармакогностического анализа, подтверждают подлинность и доброкачественность персикового масла ООО «Натуральные масла», используемого в косметологии, ароматерапии и лечебных целях.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

61.45.39 Готовые лекарственные формы

УДК 615.072:615.375

### СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕКА ПРОТИВ ГЕПАТИТА В ПО ПОКАЗАТЕЛЮ КАЧЕСТВА «СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ» (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Коновалова Е.А.**, лаборант-исследователь лаборатории препаратов крови  
ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России (ORCID: 0000-0001-8508-6365)

Руководитель: **Кормщикова Е.С.**, к.б.н., заведующий лабораторией препаратов крови  
ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России (ORCID: 0000-0002-8158-8445)

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
«Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови  
Федерального медико-биологического агентства»

610027, г. Киров, ул. Красноармейская ул., д. 72, Российская Федерация

**E-mail:** konovalovaea@niigpk.ru

Иммуноглобулины человека против гепатита В для внутривенного и внутримышечного введения, получаемые из иммуноспецифической плазмы крови доноров, являются важными средствами экстренной профилактики одноименного вирусного заболевания. Действующим веществом указанных лекарственных препаратов являются антитела к комплексу поверхностных белков вируса, объединенных под названием «HBs-антиген». Их содержание контролируют путем определения основного показателя качества – специфической активности. Эффективность применения иммуноглобулина человека против гепатита В во многом зависит от количества антител в дозе вводимого лекарственного препарата. В связи с этим для повышения точности определения специфической активности рекомендовано использование стандартных образцов, аттестованных в международных единицах. В тезисах рассмотрен вопрос о заболеваемости вирусным гепатитом В, содержится информация о структуре вируса и его основном поверхностном антигене, охарактеризованы существующие средства специфической иммунопрофилактики, изложены подходы к стандартизации иммуноглобулинов человека против гепатита В по основному показателю качества. Обоснована актуальность разработки национального (фармакопейного) стандартного образца содержания антител к HBs-антигену вируса гепатита В, соответствующего международным рекомендациям и требованиям нормативных актов Российской Федерации.

**Ключевые слова:** гепатит В; поверхностный HBsAg вируса гепатита В, иммуноглобулин человека против гепатита В; антитела к HBsAg вируса; специфическая активность; стандартный образец.

Инфекционный вирусный гепатит В является глобальной проблемой здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается 296 миллионов человек, живущих с хроническим гепатитом В, и ежегодно регистрируется порядка 1,5 миллионов новых эпизодов инфекции [1]. Заболеваемость острым гепатитом В в Российской Федерации составляет 1800 случаев в год, при этом ежегодно регистрируются летальные исходы, в том числе среди детей [2].

Заболевание протекает в острой и хронической формах [3]. Возбудитель – оболочечный ДНК-вирус из семейства *Hepadnaviridae*, специфически поражает гепатоциты и вызывает тяжелые поражения печени. Вирион имеет сферическую форму с наружной фосфолипидной мембраной, на поверхности которой располагается гетерогенный комплекс белков с различными антигенными детерминантами – HBs-антиген (HBsAg) [4]. Выделяют несколько основных эпитопа HBsAg: **a** – группоспецифическая детерминанта, **y** и **d** – аллельные, **w** и **r** – подтиповые взаимоисключающие детерминанты [5]. Их сочетание формирует различные субтипы вируса, которые имеют четкое географическое распределение, что позволяет отслеживать эволюцию и миграцию вируса. Известно, что в России распространен субтип

ау, встречающийся в 95-98 % случаев. Считается, что различие между субтипами влияет на течение и тяжесть заболевания, вероятность осложнений, ответ на лечение [6].

HBs-антиген служит основным серологическим маркером гепатита В при острой и хронической формах инфекции. Общепризнанно, что именно HBs-антиген играет ключевую роль в возникновении гуморального иммунного ответа. Нейтрализующие антитела к этому антигену препятствуют распространению вируса в организме инфицированного, проникновению в клетки печени, а также способствуют разрушению и удалению вирусных частиц.

Самым надежным способом защиты населения от инфекции является массовая вакцинация [1]. В результате иммунизации в организме вырабатываются протективные антитела к HBsAg. Для защиты организма от заражения их концентрация должна составлять не менее 10 мМЕ/мл [7].

Однако до настоящего времени 100 % охвата населения вакцинацией не достигнуто. В связи с этим существенное значение имеет постконтактная экстренная профилактика, которая сочетает вакцинацию с введением иммуноглобулина человека против гепатита В [8]. Применение указанного препарата крайне востребовано для иммунопрофилактики заболевания у новорожденных, родившихся от инфицированных матерей, а также для предотвращения повторного заражения после трансплантации печени, показанием к которой была печеночная недостаточность, вызванная вирусом [9]. В нашей стране специфический иммуноглобулин также применяют для лечения легких и среднетяжелых форм заболевания.

В настоящее время в государственный реестр лекарственных средств включено три препарата иммуноглобулина человека против гепатита В отечественного и зарубежного производства [10], наименование и характеристика которых приведены в таблице.

**Таблица – Перечень препаратов иммуноглобулина человека против гепатита В, включенных в государственный реестр лекарственных средств**

Торговое наименование	Дозировка	Лекарственная форма	Производитель
АНТИГЕП	100 МЕ/доза (Доза 2 мл)	Раствор для внутримышечного введения	АО "Научно-производственное объединение по медицинским иммунобиологическим препаратам "Микроген" (АО "НПО "Микроген"), Россия
Антигеп-Нео® (Имуноглобулин человека против гепатита В хроматографически очищенный)	50 МЕ/мл	Раствор для внутривенного введения	АО "Научно-производственное объединение по медицинским иммунобиологическим препаратам "Микроген" (АО "НПО "Микроген"), Россия
Неогепатект	50 МЕ/мл	Раствор для внутривенного введения	Биотест Фарма ГмбХ, Германия

Рассматриваемые препараты представляют собой иммуноглобулины класса G, выделенные из плазмы крови доноров, вакцинированных против гепатита В. Их выпускают в форме растворов для внутривенного и внутримышечного введения [11, 12]. При производстве указанных лекарственных средств используются стадии хроматографической очистки. Поскольку указанные препараты получают из плазмы крови человека, неотъемлемой частью их производства являются этапы обеспечения вирусной безопасности. Помимо тщательного отбора доноров, тестирования их крови, индивидуальных единиц и производственных пулов плазмы на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций с применением высокочувствительных методов анализа, использования карантинизированного или патогенредуцированного сырья, обязательны стадии инактивации и/или элиминации вирусов [13].

Действующим началом препаратов иммуноглобулина человека против гепатита В являются антитела к HBsAg. Их содержание контролируют при определении основного показателя качества – специфической активности. Результат проводимой иммунотерапии напрямую зависит от дозы вирусспецифических антител. Для реализации фармакологического действия специфическая активность должна в десятки тысяч раз превышать защитный уровень поствакцинальных антител. На основании нормативных документов, регламентирующих требования к качеству лекарственных средств, данный показатель составляет не менее 100 МЕ/мл для внутримышечной лекарственной формы препарата и не менее 50 МЕ/мл – для внутривенной [11, 12].

Определение специфической активности проводят методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем, разрешенных к применению в Российской Федерации, имеющих чувствительность не ниже 10 МЕ/л, и стандартного образца (СО), аттестованного в международных единицах [14]. СО – это вещество, посредством сравнения с которым осуществляется контроль качества лекарственных средств с помощью физико-химических и биологических методов в целях подтверждения соответствия лекарственных средств требованиям нормативной документации. СО призваны обеспечивать приемлемо низкий риск принятия некорректного заключения о качестве готовой продукции [15]. Их применение служит неотъемлемой частью метрологического обеспечения аналитических методик в фармацевтическом производстве [25], так как дает возможность унифицировать результаты определения основного действующего компонента, осуществлять оценку правильности и стабильности работы тест-систем и лабораторного оборудования [16].

Первый СО иммуноглобулина человека против гепатита В был создан в Нидерландах компанией Sanquin Diagnostic Services в 1977 году из плазмы естественно инфицированных доноров, так как первая вакцина против вируса гепатита В появилась в 1981 году. Национальный институт биологических стандартов и контроля (NIBSC) присвоил ему статус международного и код W1042 [17]. Одна ампула содержала антитела к HBsAg в концентрации 50 МЕ/мл. Для его аттестации были использованы методы пассивной гемагглютинации и контрэлектрофорез (встречный электрофорез) [18].

В 2007 году запасы первого международного стандарта оказались исчерпаны и ВОЗ было принято решение о его замене и разработке второго международного СО. Данный стандарт был произведен в Соединенных Штатах Америки из готовой серии препарата иммуноглобулина человека против гепатита В с концентрацией белка 50 г/л и по настоящее время реализуется NIBSC под кодом 07/164. В его аттестации участвовали специалисты из 22 независимых лабораторий из 12 стран мира. Специфическая активность была определена с использованием 19 различных иммунологических тест-систем и составила 100 МЕ/мл [19].

На территории Российской Федерации применение международного СО затруднено по многим причинам, прежде всего из-за ограниченной доступности и длительности поставок. Кроме того, в соответствии с требованиями отечественных документов в сфере разработки СО необходимо определение статистической неопределенности аттестованного значения, а данная характеристика для международного СО не оценивается [20].

С целью стандартизации методик определения специфической активности необходима разработка национального (фармакопейного) СО, соответствующего как международным рекомендациям, так и отечественным нормативным документам. Его применение позволит повысить точность количественного определения антител к HBsAg, унифицировать данные, полученные при использовании разных методик анализа в независимых лабораториях. Стандартизация отечественных препаратов иммуноглобулина человека против гепатита В по показателю качества «Специфическая активность» с использованием разработанного СО несомненно будет способствовать повышению их качества.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.29.50 Инфекционные болезни

62.00.00 Биотехнология. Бионанотехнологии. Бионаноматериалы

62.01.37 Стандартизация

### ЛИТЕРАТУРА

1. Hepatitis B // World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (Accessed: 06.02.2024)
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023. 368 с.
3. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease / G. Raimondo, G. Navarra, S. Mondello [et al.] // Journal of Hepatology. 2008. Vol. 48(5). P. 743–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.023
4. Tsukuda S., Watahi K. Hepatitis B virus biology and life cycle // Antiviral Res. 2020. Vol. 182. P. 104925. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104925
5. Полянина А. В., Быстрова Т. Н. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса гепатита В в условиях массовой вакцинопрофилактики // Журнал МедиАль. 2019. N. 2(24). С. 10-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2225-0026-2019-2-10-39>
6. A novel hepatitis B virus subgenotype D10 circulating in Ethiopia / Hundie G. B., Stalin Raj V., Gebre Michael D. [et al.] // Journal of viral hepatitis. 2017. Vol. 24(2). P. 163-173. DOI:10.1111/jvh.12631
7. Вакцинопрофилактика гепатита В / Н. А. Озерецковский, Н. В. Шалунова, Е. М. Петручук, И. Н. Индикова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2015. Т. 14. N. 2. С. 87-95. DOI: 10.31631/2073-3046-2015-14-2-87-95
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Вакцина Гепатита В рекомбинантная дрожжевая суспензия для внутримышечного введения» // Комбитех. URL: [https://www.combiotech.com/doc/instr\\_vaccine.pdf](https://www.combiotech.com/doc/instr_vaccine.pdf) (Дата обращения: 07.02.2024)
9. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 – Recommendations // Vaccine. 2019. Vol. 37(2). P. 223-225. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.046
10. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (Дата обращения: 04.02.2024)
11. ФС.3.3.2.00012.18 Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутримышечного введения // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. Москва. 2018. С. 5787-5791. URL: <https://docs.cntd.ru/document/554788255> (Дата обращения: 04.02.2024)
12. ФС.3.3.2.00011.18 Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. Москва. 2018. С. 5781-5786. URL: <https://docs.cntd.ru/document/554788250> (Дата обращения: 04.02.2024)
13. Парамонов И. В., Попцов А. Л., Рылов А. В. Опыт внедрения системы утверждения доноров плазмы для фракционирования // Гематология и трансфузиология. 2016. N 2. С. 87-91
14. ОФС.1.1.0007.18 Стандартные образцы // Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд., Т. 1. Москва. 2018. С. 185-202. URL: <https://docs.ruscml.ru/feml/pharma/v14/vol1/185/> (Дата обращения: 04.02.2024)
15. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 22.12.2020) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу 01.01.2021) // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (Дата обращения: 07.02.2024)

16. Фармакопейные стандартные образцы и практика их применения в отечественной системе стандартизации лекарственных средств / В. А. Меркулов, Е. И. Саканян, Р. А. Волкова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50. N 4. С. 40-43
17. Study of a proposed international reference preparation for anti-hepatitis B immunoglobulin. / Barker L. F., Lorenz D., Rastogi S. C. [et. al.] // WHO Expert Committee on Biological Standardisation 29th Report BS 77.1164. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1977.
18. Ferguson M., Yu M. W., Heath A. Calibration of the second International Standard for hepatitis B immunoglobulin in an international collaborative study // Vox Sanguinis. 2010. Vol. 99(1). P. 77-84. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2010.01314.x
19. WHO International Standard Second International Standard for anti-hepatitis B surface antigen (anti-HBs) immunoglobulin, human NIBSC code: 07/164 Instructions for use (Version 1.0, Dated 22/10/2008) // The National Institute for Biological Standards and Control. Available at: <https://nibsc.org/documents/ifu/07-164.pdf> (Accessed: 04.02.2024)
20. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств / Р. А. Волкова, О. В. Фадейкина, В. И. Климов [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2016. Т. 16. N 4. С. 229–236

## SUMMARY

### STANDARDIZATION OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN DRUGS AGAINST HEPATITIS B IN THE INDICATOR OF SPECIFIC ACTIVITY (LITERATURE REVIEW)

**Konovalova E.A.**, Laboratory Assistant-researcher of the Blood Products Laboratory of the Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency (ORCID: 0000-0001-8508-6365)

Supervisor: **Kormshchikova E.S.**, Candidate of Biological Sciences, Head of the Blood Products Laboratory of the Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency (ORCID: 0000-0002-8158-8445)  
Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency  
610027, Kirov, st. Krasnoarmeyskaya st., 72, Russian Federation  
**E-mail:** konovalovaea@niigpk.ru

Human immunoglobulins against hepatitis B for intravenous and intramuscular administration, obtained from immunospecific blood plasma of donors, are important means of emergency prevention of the viral disease of the same name. The active ingredient of these drugs are antibodies to a complex of surface proteins of the virus, combined under the name «HBs antigen». Their content is monitored when determining the main quality indicator – specific activity. The effectiveness of human immunoglobulin against hepatitis B largely depends on the amount of antibodies in the dose of the administered drug. In this regard, to increase the accuracy of determining specific activity, it is recommended to use standard samples certified in international units. The article describes the problem of hepatitis B morbidity, contains information about the structure of the virus and its main surface antigen, characterizes existing means of specific immunoprophylaxis, touches upon the issue of standardization of human immunoglobulins against hepatitis B according to the main quality indicator. The expediency of developing a national (pharmacopoeia) standard sample of the content of antibodies against hepatitis B, corresponding to international recommendations and requirements of regulatory acts of the Russian Federation, has been established.

**Key words:** *hepatitis B; surface HBsAg of hepatitis B virus, human immunoglobulin against hepatitis B; antibodies to HBsAg virus; specific activity; standard sample.*

## REFERENCES

- Hepatitis B // World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (Accessed: 06.02.2024)
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo izmeneniya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2022 godu: gosudarstvennyy doklad.. Moscow.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i zdorov'ya cheloveka. 2023. 368 p. (In Russ)
- Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease / G. Raimondo, G. Navarra, S. Mondello [et al.] // Journal of Hepatology. 2008. Vol. 48(5). P. 743–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.023
- Tsukuda S., Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle // Antiviral Res. 2020. Vol. 182. P. 104925. DOI:10.1016/j.antiviral.2020.104925
- Polyanina A. V., Bystrova T. N. Molekulyarno-epidemiologicheskaya kharakteristika virusa gepatita v v usloviyakh massovoy vaksinoprofilaktiki // ZHurnal MediAIP. 2019. N. 2(24). P. 10-39. DOI: 10.21145/2225-0026-2019-2-10-39 (In Russ.)
- A novel hepatitis B virus subgenotype D10 circulating in Ethiopia / Hundie G. B., Stalin Raj V., Gebre Michael D. [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. 2017. Vol. 24(2). P. 163-173. DOI: 10.1111/jvh.12631
- Vaksinoprofilaktika gepatita V / N. A. Ozereckovskij, N. V. Shalunova, E. M. Petruchuk, I. N. Indikova // Jepidemiologija i Vaksinooprofilaktika. 2015. Vol. 14. N. 2. P. 87-95. DOI: 10.31631/2073-3046-2015-14-2-87-95 (In Russ.)

8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Вакцина Гепатита V рекомбинантная дрожжевая суспензия длжа внутримышечного введения» // Combiotech. Available at: [https://www.combiotech.com/doc/instr\\_vaccine.pdf](https://www.combiotech.com/doc/instr_vaccine.pdf) (Accessed: 07.02.2024) (In Russ.)
9. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 – Recommendations // Vaccine. 2019. Vol. 37(2). P. 223-225. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.046
10. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (Accessed: 04.02.2024) (In Russ.)
11. FS.3.3.2.00012.18 Immunoglobulin cheloveka protiv gepatita V dlja vnurimyshechnogo vvedeniya // Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. XIV izd. T. 4. Moscow. 2018. P. 5787-5791 Available at: <https://docs.cntd.ru/document/554788255> (Accessed: 04.02.2024) (In Russ.)
12. FS.3.3.2.00011.18 Immunoglobulin cheloveka protiv gepatita V dlja vnurivennogo vvedeniya // Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. XIV izd. T. 4. Moscow. 2018. P. 5781-5786. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/554788250> (Accessed: 04.02.2024) (In Russ.)
13. Paramonov I. V., Popcov A. L., Rylov A. V. Opyt vnedreniya sistemy utverzhdeniya donorov plazmy dlja frakcionirovaniya // Gematologija i transfuziologija. 2016. N 2. C. 87-91. (In Russ.)
14. OFS.1.1.0007.18 Standartnye obrazcy // Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii XIV izd., T. 1. Moscow. 2018. P. 185-202. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/185/> (Accessed: 04.02.2024) (In Russ.)
15. Federal'nyj zakon ot 12.04.2010 N 61-FZ (red. ot 22.12.2020) «Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv» (s izm. i dop., vstup. v silu 01.01.2021) // Konsul'tantPljus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (Accessed: 04.02.2024) (In Russ.)
16. Farmakopejnye standartnye obrazcy i praktika ih primeneniya v otechestvennoj sisteme standartizacii lekarstvennyh sredstv / V. A. Merkulov, E. I. Sakanjan, R. A. Volkova [et al.] // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2016. Vol. 50. N 4. P. 40-43. (In Russ.)
17. Study of a proposed international reference preparation for anti-hepatitis B immunoglobulin. / Barker L. F., Lorenz D., Rastogi S. C. [et. al.] // WHO Expert Committee on Biological Standardisation 29th Report BS 77.1164. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1977.
18. Ferguson M., Yu M. W., Heath A. Calibration of the second International Standard for hepatitis B immunoglobulin in an international collaborative study // Vox Sanguinis. 2010. Vol. 99(1). P. 77-84. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2010.01314.x
19. WHO International Standard Second International Standard for anti-hepatitis B surface antigen (anti-HBs) immunoglobulin, human NIBSC code: 07/164 Instructions for use (Version 1.0, Dated 22/10/2008) // The National Institute for Biological Standards and Control. Available at: <https://nibsc.org/documents/ifu/07-164.pdf> (Accessed: 04.02.2024)
20. Aktual'nye voprosy standartnyh obrazcov v sfere obrashhenija biologicheskikh lekarstvennyh sredstv / R. A. Volkova, O. V. Fadejkina, V. I. Klimov [i dr.] // BIOpreparty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2016. Vol. 16 (4). P. 229–236. (In Russ.)

УДК 543.544.5.068.7

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ВЭЖХ ДЛЯ АНАЛИЗА ЧИСТОТЫ 1-(ФЕНИЛ(ФЕНИЛИМИНО)МЕТИЛ)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА

Коробейникова О.И., студ. 4 курса

Руководители: Алексеева Г.М., канд. хим. наук, доцент,

Труханова Ю.А., ассистент кафедры аналитической химии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: olga.korobejnikova@spcru.ru

Разработана универсальная методика анализа нового синтезированного соединения, относящегося к классу глутаримидов 1-(фенил(фенилимино)метил)пиперидин-2,6-диона по показателю «Хроматографическая чистота» с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (далее-ВЭЖХ).

**Ключевые слова:** глутаримиды, ВЭЖХ, хроматографическая чистота, обращенная фаза, градиент.

Глутаримиды – класс органических соединений, относящихся к имидам карбоновых кислот. Они могут быть образованы при помощи реакции глутарового ангидрида и *C,N*-диарилформамидинов. Данные соединения нашли свое эффективное применение в фармакологии и медицине благодаря своим уникальным свойствам. Глутаримиды действуют как антагонисты андрогенных рецепторов, противовоспалительные, анксиолитики, антибактериальные средства. Некоторые синтетические производные глутаримидов уже используются в качестве иммунодепрессивных и седативных средств (например, леналидомид) или анксиолитиков (буспирон). Не стоит забывать и о том, что они нашли свое место в сфере противоопухолевой терапии, где совместно с другими медикаментами используются для успешного лечения разнообразных форм онкологических заболеваний [1]. Это является ярким примером разностороннего и значимого вклада данного класса в медицинскую практику.

Одним из новых представителей данного класса соединений является 1-(фенил(фенилимино)метил)пиперидин-2,6-дион. В ходе экспериментов *in vivo* была доказана его высокая фармакологическая активность. Вещество обладает

противовоспалительным и анальгезирующим действием. Кроме того, доказано, что препарат превосходит по активности действия метамизола натрия [2].

В настоящее время актуальность разработки и контроля качества фармацевтических субстанций несомненно высока. И тогда возникает потребность разработки методики для обнаружения различных примесей, которые в дальнейшем могут способствовать снижению эффективности фармакологического эффекта.

Так, например, в статье [3] был проведен анализ обнаружения методом ВЭЖХ глутамина в качестве примеси, который образуется вследствие гидролиза Талидомида. Кроме того, *L*-глутамин является одним из исходных соединений для синтеза препарата. Поэтому глутамин контролируется, как в лекарственных формах Талидомида, так и в фармацевтических субстанциях.

Подвижная фаза для анализа представляла собой два элюента, содержащих смесь метанола с водой в различных соотношениях и добавление вспомогательных компонентов в виде фосфорной кислоты и 2-нафталинсульфоната натрия. Анализируемый и стандартный растворы разводились в смеси ДМФА/0,15 %  $H_3PO_4$  с последующей обработкой в УЗ-бане.

Хроматографические условия для анализа методом ВЭЖХ:

Эксперименты проводились с использованием ВЭЖХ серии Hewlett/Packard 1100 с многоволновым УФ-детектором. Колонкой размером 150x4,6 мм. Agilent Zorbax SB-фенил с размером частиц 5 мкм. Объем инъекции составил 100 мкл. Длина волны составляла 254 нм. Разделение проводилось при температуре окружающей среды в градиентном режиме, как показано ниже в таблице 1:

**Таблица 1 – Хроматографические условия анализа субстанции лекарственного препарата Талидомид с использованием метода ВЭЖХ**

Время, (мин)	Фаза А, %	Фаза Б, %	Скорость потока, мл/мин
0	100	0	0,5
10	100	0	0,5
11	0	100	1,5
25	0	100	1,5
26	100	0	0,5
60	100	0	0,5

Первый изократический сегмент с элюентом А был использован для элюирования глутамина. Второй изократический сегмент с элюентом В и более высокой скоростью потока использовали для элюирования талидомида.

Данная методика была признана специфичной, точной и обладающей высокой чувствительностью для анализа лекарственного препарата Талидомид на существующие примеси.

Изучение научной литературы дало представление об условиях, применяемых для анализа упомянутого класса соединений и дальнейшему усовершенствованию методик, которые могут быть применимы для новой субстанции, предлагаемой на анализ.

**Целью нашей работы** являлась разработка методики анализа 1-(фенил(фенилимино)метил)пиперидин-2,6-диона методом ВЭЖХ для анализа по показателю «Хроматографическая чистота».

**Задачи данной работы включают:**

Анализ литературных данных по методикам контроля качества производных глутаримида методом ВЭЖХ;

Разработка методики ВЭЖХ-УФ для анализа 1-(фенил(фенилимино)метил)пиперидин-2,6-диона;

Оценка возможности разработки методики по показателю «Родственные примеси» на основе представленной методики.

Для проведения исследования в качестве объекта выступал 1-(фенил(фенилимино)метил)пиперидин-2,6-дион, синтезированный на кафедре органической химии СПХФУ. В качестве исходных соединений для синтеза были использованы *N*-фенилбензамидин и глутаровый ангидрид. Реакция протекала при кипячении в среде толуола.

ВЭЖХ-анализ проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1100, оснащенный УФ-детектором.

Разработка была основана на данных статьи [2], однако в данной статье для анализа в качестве подвижной фазы А был использован фосфатный буферный раствор. Учитывая, что валидация описанной методики не была проведена, перед нами стояла задача проверки возможности ее использования. Для разработки методики ВЭЖХ для анализа чистоты на кафедре органики целенаправленно был получен образец низкой чистоты и в ходе первичных ВЭЖХ-тестов было определено, что в образце содержатся гидрофобные примеси, которые необходимо элюировать высокой концентрацией органической фазы. В этой связи было принято решение отказаться от фосфатного буфера.

Анализируемое соединение не имеет свободных основных или кислотных групп (рисунок 1), поэтому данное вещество должно быть устойчиво к изменению pH подвижной фазы, в силу того, что соединение должно находиться только в молекулярной форме. Были взяты на анализ буферные растворы различных концентраций, а именно: 20мМ формиатный буферный раствор (pH=5,1±0,1), 30мМ буферный раствор (pH=6,3±0,1), 40мМ буферный раствор (pH=6,6±0,1). Определено, что при использовании 30мМ буферного раствора наблюдается наилучшее разделение, пики примесей не накладываются друг на друга. Учитывая, что основной предполагаемой примесью является исходный *C,N*-диарилформамидин, имеющий свободную амино группу, было решено проводить разработку методики

с использованием буфера (рН 6,3), что также способствует нахождению данной примеси в молекулярной форме и при условии использования обращенно-фазового режима, способствовало лучшему удерживанию вещества на колонке.

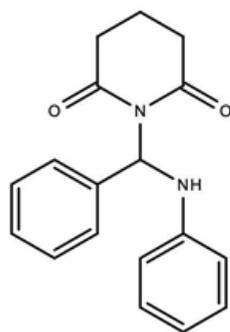


Рисунок 1. Структурная формула 1-(фенил(фенилимино)метил)пиперидин-2,6-диона

Для исследования на наличие примесей предлагаемого соединения хроматографическое разделение ВЭЖХ-УФ проводили на колонке с обращенной фазой Restek Roc C8, 5 мкм, 150x4,6 мм. Подвижная фаза: Формиатный буфер 30мМ (А) (рН 6,3 ±0,1) и метанол (Б). Анализ проводился в градиентном режиме (таблица 2).

Таблица 2 – Хроматографические условия анализа методом ВЭЖХ субстанции 1-(фенил(фенилимино)метил)пиперидин-2,6-дион

Температура колонки 30 °С. Объем инъекции 10 мкл. Длина волны 252нм.			
Время, (мин)	Фаза А, %	Фаза Б, %	Скорость потока, мл/мин
0	75	25	0,5
20	20	80	0,5
30	10	90	0,5
35	10	90	0,5
40	75	25	0,5
45	75	25	0,5

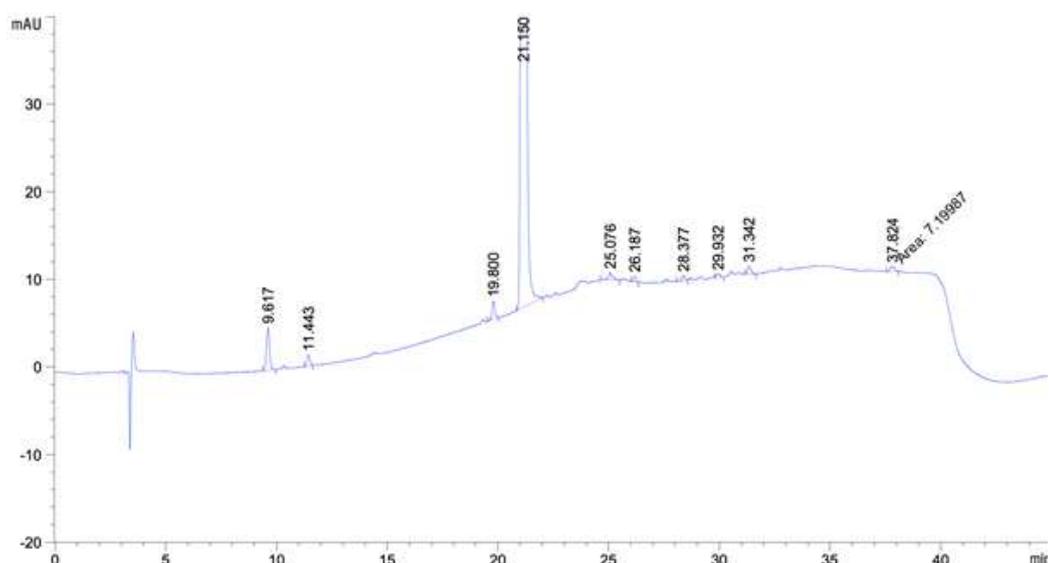
Для определения оптимальных условий хроматографического анализа нами были протестированы 4 колонки различных производителей, которые отличались размером и сорбентом (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты хроматографического анализа колонок по основному веществу

Колонка	Время, мин	Температура	Скорость потока, мл/мин	ТТ	As
YMC-Pack Pro C18	21.325	30	0.5	119155	0.90
Phenomenex Prodigy	25.436	30	0.5	125389	0.66
YMC-Pack C8	24.689	30	0.5	119544	1.06
Restek Roc C8	21.095	30	0.5	139361	0.94

В результате анализа было установлено, что при использовании колонки Restek Roc C8 наблюдаются хорошие параметры хроматографического пика основного вещества. А именно, число теоретических тарелок и асимметрия пиков. Также стоит отметить, что при использовании данной колонки основное вещество имеет наименьшее время удерживания.

В результате реализации описанного градиентного режима (табл. 2) с использованием колонки C8 для представителя ряда глутаримидов была получена следующая хроматограмма (рис. 2).



RetTime [min]	k'	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Symm.	Width [min]	Plates	Resol	Selectivity
9.617	2.21	47.46251	4.87785	0.99	0.1467	23817	-	-
11.443	2.83	11.34177	1.27311	0.99	0.1400	37013	7.48	1.28
19.800	5.62	17.85455	2.03668	0.91	0.1317	125240	36.14	1.99
21.150	6.07	1.64951e4	2168.67236	0.94	0.1172	180507	6.38	1.08
25.076	7.38	12.79714	8.85992e-1	0.81	0.1511	152566	17.19	1.22
26.187	7.75	4.49915	6.22818e-1	0.92	0.1173	276018	4.86	1.05
28.377	8.49	6.13975	6.36808e-1	1.01	0.2699	61240	6.65	1.09
29.932	9.01	5.41390	4.11451e-1	0.63	0.3614	37970	2.89	1.06
31.342	9.48	8.97909	9.20367e-1	0.68	0.1500	241890	3.24	1.05
37.824	11.64	7.19987	5.64402e-1	1.05	0.2044	189618	21.49	1.23

Рисунок 2. Хроматограмма анализа 1-(фенил(фенилимино)метил)пиперидин-2,6-диона

Пригодность хроматографической системы рассчитывали и оценивали путем анализа параметров пика основного вещества и разрешением пика основного вещества с сопутствующими примесями [4].

Таблица 4 – Характеристики для определения пригодности хроматографической системы

Компонент	Коэффициент асимметрии пика, $A_s$	Разрешение пиков, $R_s$	Эффективность хроматографического анализа. Т.Т., N
Субстанция	0.94	6,38	184873
Рекомендуемое значение	$A_s \leq 2,0$	$R_s > 2,0$	$N \geq 1000$

Полученные данные показывают, что параметры асимметрии пика, разрешения и эффективности хроматографического анализа удовлетворяют рекомендуемым значениям.

Следовательно, можно сделать вывод, что система пригодна для анализа субстанции по предложенной нами методике. А также на основании полученной хроматограммы можно увидеть, что основное вещество имеет оптимальное время удерживания около  $RT = 21,150$  мин при времени анализа равном 45 минут. Доказано, что примеси основного вещества имеют приемлемое разрешение от пика основного вещества и данная методика может быть адаптирована для анализа родственных примесей производных глутаримидов.

В ходе исследования была разработана простая в исполнении методика ВЭЖХ для анализа производного глутаримида по показателю «Хроматографическая чистота». Хроматографическое разделение ВЭЖХ-УФ проводили на колонке с обращенной фазой Restek Roc C8, 5 мкм, 150x4,6 мм. Подвижная фаза: формиатный буфер (А) (рН  $6,3 \pm 0,1$ ) и метанол (Б). Данная методика может быть основой для разработки методики по показателю «Родственные примеси».

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.19.00 Аналитическая химия

31.19.29 Анализ органических веществ

## ЛИТЕРАТУРА

1. Glutarimides: biological activity, general synthetic methods and physicochemical properties / J. B. Popović-Dorđević [et al.] // Hemijska industrija. 2015. Vol. 69(5). P. 523-536.

2. Facile directed synthesis of (Z)-1-(aryl(arylino)methyl)piperidine-2,6-diones from C,N-diarylformamides / Y. A. Trukhanova [et al.] // Asian Journal of Organic Chemistry. 2023. P. e202300324.
3. The determination of a potential impurity in Thalidomide drug substance and product by HPLC with indirect UV detection / Li. Jingyi [et al.] // 2003. Vol. 31(1). P. 19-27.
4. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development: scientific guideline // European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline>. (Accessed: 07.02.2024)

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF HPLC METHOD FOR PURITY ANALYSIS 1-(PHENYL(PHENYLIMINO)METHYL)PIPERIDINE-2,6-DIONE

Korobeynikova O.I., student 4 course

Supervisors: Alekseeva G.M., Ph.D. Sciences, Associate Professor,  
Trukhanova Yu.A., assistant at the Department of Analytical Chemistry  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: olga.korobeynikova@spcpu.ru

A universal method has been developed for the analysis of a new synthesized compound belonging to the class of glutarimides 1-(phenyl(phenylimino)methyl)Piperidine-2,6-dione in terms of «Chromatographic purity» using the high-performance liquid chromatography (hereinafter HPLC) method.

**Key words:** *glutarimides, HPLC, chromatographic purity, reverse phase, gradient.*

## REFERENCES

1. Glutarimides: biological activity, general synthetic methods and physicochemical properties / J. B. Popović-Đorđević [et al.] // Hemijska industrija. 2015. Vol. 69(5). P. 523-536.
2. Facile directed synthesis of (Z)-1-(aryl(arylino)methyl)piperidine-2,6-diones from C,N-diarylformamides / Y. A. Trukhanova [et al.] // Asian Journal of Organic Chemistry. 2023. P. e202300324.
3. The determination of a potential impurity in Thalidomide drug substance and product by HPLC with indirect UV detection / Li. Jingyi [et al.] // 2003. Vol. 31(1). P. 19-27.
4. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development: scientific guideline // European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline>. (Accessed: 07.02.2024)

УДК 615.012.1

### РАЗРАБОТКА МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ И ОЧИСТКИ ГИБРИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ХАЛКОНА И 1,4-ДИЗАМЕЩЕННОГО 1,2,3-ТРИАЗОЛА

Куков Д.В., студ. 5 курса (ORCID: 0000-0002-3627-8077), Афанасьева И.С., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0005-0121-1509)

Руководитель: Черных И.В., д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии  
и фармакогнозии (ORCID: 0000-0002-5618-7607)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации  
390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, Российская Федерация

E-mail: kukov-dmitrii02@yandex.ru

Получены гибридные соединения халконов и 1,2,3-триазолов с помощью реакции образования триазольного фрагмента путем азид-алкильного циклоприсоединения 3-азидоацетофенона с терминальным алкином и дальнейшей конденсацией Клайзена-Шмидта с ароматическим альдегидом с образованием халкольной группировки. Охарактеризованы физико-химические свойства (растворимость, температура плавления), ИК-спектроскопией подтверждена структура продуктов, а также проведена химическая модификация – образование солей органических и минеральных кислот.

**Ключевые слова:** *1,2,3-триазолы, клик-химия, халконы, молекулярная гибридизация.*

Азолы – гетероциклические соединения, содержащие атом азота, которые являются частыми структурными компонентами современных лекарственных веществ. В последние годы значительно увеличивается интерес к производным 1,2,3-триазола, что объясняется относительной легкостью и экологичностью их получения, а также широким спектром фармакологических эффектов, обусловленных наличием данного гетероцикла [1.2].

Халконы – это производные флавоноидов с открытой цепью, также представляющие интерес для фармакологов благодаря выявленной противоопухолевой, ангиопротекторной, противогрибковой, противомикробной, противовоспалительной активности [3].

**Целью** работы является проведение молекулярной гибридизации халконов (природных агентов) и 1,2,3-триазола (синтетического компонента).

Получение гибридных соединений складывалось из двух последовательных стадий: синтез триазольного фрагмента из производных ароматических кетонов и их конденсация с производными бензальдегида.

В качестве исходного вещества был взят 3-аминоацетофенон, который подвергался следующим модификациям:

1) реакция получения соли диазония (1) под действием нитрита калия в сернокислой среде при охлаждении; соединение из реакционной среды не выделялось;

2) взаимодействие (1) с азидом натрия в слабощелочной среде с получением органического азиды (2) и его отделением от реакционной среды (отстаиванием);

3) реакция клик-химии – азид-алкильное циклоприсоединение, катализируемое одновалентной медью (генерируется *in situ*) между (2) и пропаргиловым спиртом с получением промежуточного продукта – 3-[4-(Гидрокси-метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-ацетофенон (3) [4].

Далее была проведена очистка (3) от исходного вещества и полупродуктов (1-2) с помощью 3-кратной промывки соединения 10 % серной кислотой и контролем чистоты очистки методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) в системе элюентов гексан-этилацетат 4:1 на пластинке Sorbfil.

Очищенный триазол (3) подвергали конденсации Клайзена-Шмидта в спиртовой среде под действием 50 % гидроксида натрия с производными бензальдегида (бензальдегид, 3-хлорбензальдегид, *n*-диметиламинобензальдегид, 3-метоксисбензальдегид) с образованием конечного гибридного продукта (4-7 соответственно).

При анализе чистоты (4-7) методом ТСХ в системе ацетон-этилацетат-гексан 3:3:1 было выявлено наличие примесей (3), соответствующих производных бензальдегида и дополнительного пятна, присутствующего на всех гибридах, которым может являться менее термодинамически стабильный цис-изомер халкона.

Было предложено два варианта очистки: первоначальная очистка (4-7) заключалась в промывке веществ 25 % серной кислотой. Контроль чистоты проводили методом ТСХ в системе ацетон-этилацетат-гексан 3:3:1.

Второй способ очистки – колоночная хроматография на силикагеле в градиентном режиме: использование системы ацетон-этилацетат-гексан 3:3:1 для удаления примесей и чистого ацетона для экстрагирования целевых веществ. Контроль очистки – ТСХ в предложенных ранее условиях.

Полученные индивидуальные соединения анализировались по показателям описание, растворимость, температура плавления, подлинность устанавливалась методом ИК-спектроскопии в области 400-4000 см<sup>-1</sup> в соответствии с общими фармакопейными статьями Государственной фармакопеи XV издания.

С целью перспективного исследования полученных соединений (4-7) на предмет их фармакологической активности *in vitro* целесообразно повысить их растворимость в физиологически нейтральных растворителях: воде и 1 % водном растворе диметилсульфоксида (ДМСО). Для этого были получены соли гибридов с хлористоводородной, азотной и винной кислотами. Анализ солей проводился методом ИК-спектроскопии и химическими реакциями на соответствующие анионы (реактивы: AgNO<sub>3</sub>, дифениламин, KCl).

Полному удалению примесей способствовал вариант очистки с использованием колоночной хроматографии – на ТСХ отсутствовали как пятна исходных соединений, так и предполагаемого цис-изомера халкона, чего не наблюдалось при промывке соединений раствором серной кислоты.

3-(фенил)-1-{3-[4-(гидрокси-метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}проп-2-ен-1-он (4) – кристаллический порошок серовато-синего цвета, практически нерастворим (ПНР) в воде, ДМСО, умеренно растворим (УР) в растворах кислот, мало растворим (МР) в спирте, ацетонитриле. Температура плавления 177–179 °С.

3-(3-хлорфенил)-1-{3-[4-(гидрокси-метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}проп-2-ен-1-он (5) – светло-желтый кристаллический порошок, легко растворим (ЛР) в спирте, 1 % водном ДМСО, растворим (Р) в ацетоне, растворах кислот, МР в ацетонитриле. Температура плавления – 194–196 °С.

3-(6-метоксифенил)-1-{3-[4-(гидрокси-метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}проп-2-ен-1-он (6) – кристаллический порошок желтого цвета, ПНР в воде, 1 % водном ДМСО, ЛР в кислотах, ОМР в этаноле, ацетоне, ацетонитриле. Температура плавления 149–151 °С.

3-(6-диметиламинофенил)-1-{3-[4-(гидрокси-метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}проп-2-ен-1-он (7) – кристаллический порошок красного цвета, ПНР в воде, ацетонитриле, 1 % водном ДМСО, ЛР в кислотах, ОМР в этаноле и ацетоне. Температура плавления 120–124 °С.

На ИК-спектрах определены колебания основных функциональных групп: О-Н 3392-3311 см<sup>-1</sup>, С-Н sp<sup>2</sup> 3099-3080 см<sup>-1</sup>, С-Н sp<sup>3</sup> 2990-2870 см<sup>-1</sup>, ν<sub>C=O</sub> 1676-1654 см<sup>-1</sup>, обертоны бензольного кольца 1950-1750 см<sup>-1</sup>, С-Н 1460 см<sup>-1</sup>, С-О 1060 см<sup>-1</sup>, С-О-С 980 см<sup>-1</sup>.

Простая химическая модификация с получением солей неорганических и органических кислот не привела к значительному улучшению растворимости в воде и 1 % водном растворе ДМСО.

Таким образом, разработана методика получения и очистки гибридов халкона и 1,4-дизамещенного 1,2,3-триазола, проведен их частичный физико-химический анализ и идентификация.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.37.35 Гетероциклические соединения

61.45.31 Органические синтетические лекарственные вещества

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bozorov K., Zhao J., Aisa H. A. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 27. N 16. P. 3511–3531. DOI: 10.1016/j.bmc.2019.07.005
2. Dheer D., Singh V., Shankar R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments // *Bioorganic Chemistry*. 2017. Vol. 71. P. 30–54. DOI: 10.1016/j.bioorg.2017.01.010
3. Singh P., Anand A., Kumar V. Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 85. P. 758-777. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.08.033
4. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective «ligation» of azides and terminal alkynes / V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin [et al.] // *Angewandte Chemie – International Edition*. 2002. Vol. 41(14). P. 2596–2599. DOI: 10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE PREPARATION AND PURIFICATION OF HYBRID COMPOUNDS OF CHALCONE AND 1,4-DISUBSTITUTED 1,2,3-TRIAZOLE

**Kukov D.V.**, 5<sup>th</sup> year student (ORCID: 0000-0002-3627-8077),

**Afanasieva I.S.**, 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0005-0121-1509)

Research adviser: **Chernykh I.V.**, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor,

Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy (ORCID: 0000-0002-5618-7607)

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov

390026 Ryazan, Vysokovoltynaya str., 9, Russian Federation

**E-mail:** kukov-dmitrii02@yandex.ru

4 hybrid compounds of chalcones and 1,2,3-triazoles were obtained through reactions of the formation of a triazole fragment of 3-aminoacetophenone using a copper-catalyzed azide-alkyl cycloaddition and further condensation of Klaysen-Schmidt to form a chalcolic grouping. The physicochemical properties (solubility, melting point) were characterized, the structure of the products was confirmed by IR spectroscopy, and chemical modification was carried out – the formation of salts of organic and mineral acids.

**Key words:** 1,2,3-triazoles, click chemistry, chalcones, molecular hybridization.

## REFERENCES

1. Bozorov K., Zhao J., Aisa H. A. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 27. N 16. P. 3511–3531. DOI: 10.1016/j.bmc.2019.07.005
2. Dheer D., Singh V., Shankar R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments // *Bioorganic Chemistry*. 2017. Vol. 71. P. 30–54. DOI: 10.1016/j.bioorg.2017.01.010
3. Singh P., Anand A., Kumar V. Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 85. P. 758-777. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.08.033
4. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective «ligation» of azides and terminal alkynes / V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin [et al.] // *Angewandte Chemie – International Edition*. 2002. Vol. 41(14). P. 2596–2599. DOI: 10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4

УДК 543.63

### СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ПЕРВИЧНЫХ АМИНОВ И ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ: МИКРОЭКСТРАКЦИЯ ЭНРОФЛОКСАЦИНА

**Курашов Я.В.**<sup>1,2</sup>, асп. 1 курса

Руководители: **Булатов А.В.**<sup>1</sup>, д.х.н., профессор; **Гармонов С.Ю.**<sup>2</sup>, д.х.н., профессор

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, Российская Федерация

<sup>2</sup>Казанский национальный исследовательский технологический университет

420015, Казань, ул. Карла Маркса, 68, Российская Федерация

**E-mail:** yakurashov@outlook.com

В данной работе показана возможность образования супрамолекулярных систем на основе первичных аминов и гидрофобных эвтектических растворителей. Установлено, что при введении в изотропный раствор первичного амина гидрофобного эвтектического растворителя на основе терпеноида и карбоновой кислоты (объем не более 10 мкл) происходит спонтанное выделение новой фазы, в которую могут извлекаться целевые аналиты.

**Ключевые слова:** супрамолекулярный растворитель, SUPRAS, коацервация, глубокий эвтектический растворитель, энрофлоксацин, микроэкстракция.

Новые возможности для выделения и концентрирования аналитов из сложных по составу объектов (биопробы, пищевые продукты) открывают методы жидкостной микроэкстракции, позволяющие достичь высокой скорости установления межфазного равновесия при минимальных расходах экстрагентов и сочетающиеся с различными методами анализа. Актуальной задачей остается поиск новых экстракционных систем, обеспечивающих эффективное выделение целевых аналитов. В данной работе впервые показана возможность образования супрамолекулярных систем на основе первичных аминов и гидрофобных эвтектических растворителей. Установлено, что при введении в изотропный раствор первичного амина гидрофобного эвтектического растворителя на основе терпеноида и карбоновой кислоты (объем не более 10 мкл) происходит спонтанное выделение новой фазы, в которую могут извлекаться целевые аналиты. Было показано, что в присутствии гидрофобного эвтектического растворителя образуется фаза экстракта с низким содержанием воды, что позволяет уменьшить содержание полярных матричных компонентов пробы в фазе экстракта. Возможности новой экстракционной системы были показаны на примере микроэкстракционного выделения энрофлоксацина из водных растворов для его последующего определения методом высокоэффективной хроматографии с флуориметрическим детектированием. Энрофлоксацин принадлежит к классу фторхинолоновых антибиотиков, эффективных против широкого спектра микробиологических инфекций. Энрофлоксацин находят в мясных продуктах и тканях куриц, свиней, коров и в молоке, яйцах и мёде [1]. Около 70-80 % антибиотика выводится из организма в неизменном виде и попадает в окружающую среду [2]. Всплеск использования энрофлоксацина в недавнем времени привел к увеличению случаев нахождения патогенов с резистентностью к лекарствам. Это связано с тем, что остатки этих антибиотиков длительное время сохраняются в молоке, тканях, почве и в природных и сточных водах. Предельно допустимые концентрации в ЕС и КНР составляют от 100 до 300 мкг/кг. Для определения таких концентраций в пищевых продуктах нужна точная, чувствительная и экологичная методика.

Целью было проверить возможность коацервации коллоидного раствора аминов с помощью глубоких эвтектических растворителей (ГЭР) на основе терпенов, оптимизировать условия микроэкстракционного выделения Энрофлоксацина в фазу супрамолекулярного растворителя. Методика микроэкстракции с образованием супрамолекулярного растворителя (SUPRAS) из водных проб представлена на рисунке 1.

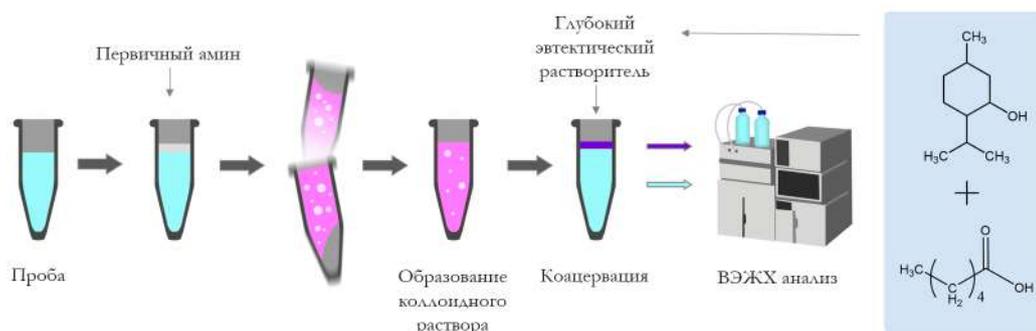


Рисунок 1. Методика микроэкстракции в SUPRAS с ГЭР в качестве триггера

После добавления первичного амина в пробу и перемешивания образовывался однородный мицеллярный раствор. После добавления глубокого эвтектического растворителя, предположительно из-за описанного ранее механизма включения ментола в мицеллярную структуру [3], поверхностный заряд нейтрализовывался и инициировал выделение супрамолекулярной фазы.

Были приготовлены эвтектические смеси терпенов с высшими кислотами и спиртами в эквимолярном соотношении. На рисунке 2 приведены гистограммы сравнения составов ГЭР по их площади пиков в супрамолекулярной. Этот показатель позволяет оценить концентрирование реагента в фазе SUPRAS. Первые опыты показали, что система амина с инициатором коацервации на основе ГЭР из карбоновых кислот и ментола экстрагировали аналит эффективнее всего. Дополнительное исследование кислот и ментола в составе ГЭР привели нас к выводу, что для Энрофлоксацина оптимальной системой является Ментол-гексановая кислота.

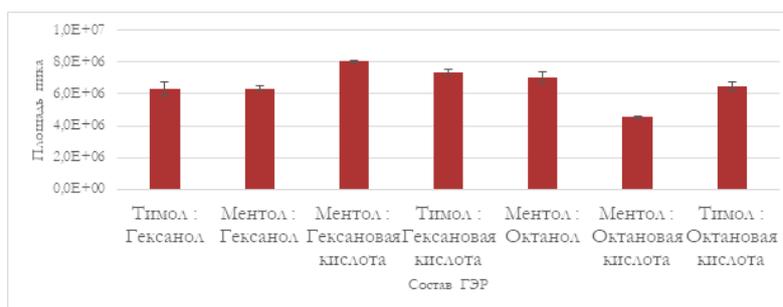


Рисунок 2. Зависимость площади хроматографического пика

Были также проведены опыты, демонстрирующие слабое влияние объема ГЭР на эффективность экстракции и во всех случаях, при добавлении от 5 до 20 мкл ГЭР наблюдалась коацервация. Время также почти не оказывало влияние

на экстракцию энрофлоксацина, это объясняется наличием стадии коллоидного состояния, при котором массообмен происходит почти мгновенно. После установления этих факторов было исследовано влияние соотношения молярных долей прекурсоров ГЭР на его экстракционные свойства. И, хотя чем ниже молярная доля кислоты, тем меньше объема выделялось, и тем больше концентрировался аналит, оптимальное соотношение оказалось 1:1, при котором можно добиться удовлетворительного концентрирования аналита в фазе SUPRAS, при этом не пожертвовав степенью извлечения. Далее задача была подобрать оптимальный амин для образования SUPRAS. Были проверены все гидрофобные первичные амины от н-гексил- до н-дециламина. В случае с аминами, концентрация в экстракте увеличивалась с увеличением углеродной цепи амина. Но в случае дециламина наблюдалось резкое снижение выделяющегося объема фазы SUPRAS, что приводило к увеличению концентрирования, но также это резко снизило степень извлечения. Также нами было проверено влияние объема взятой пробы на экстракционные характеристики.

Оптимизированные параметры представлены в таблице:

**Таблица – Оптимизированные значения микроэкстракции энрофлоксацина**

Параметр	Оптимальное значение
Природа ГЭР	Ментол-гексановая кислота
Объем ГЭР	10 мкл
Время нахождения раствора в коллоидном состоянии	2 мин
Влияние мольного соотношения прекурсоров ГЭР	1:1
Природа прекурсора СУПРАС	н-нониламин
Объем пробы	4 мл

В заключение было исследовано содержание воды в супрамолекулярной фазе с помощью титрования по методу Карла-Фишера, которое составило 22 % (w/w). В представленной работе продемонстрировано инициирование коацервации водного раствора первичного амина с помощью глубоких эвтектических растворителей на основе терпеноидов. Были найдены оптимальные параметры микроэкстракции для водных растворов энрофлоксацина.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.19.29 Анализ органических веществ

76.31.35 Фармхимия

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Use of micellar liquid chromatography to analyze oxolinic acid, flumequine, marbofloxacin and enrofloxacin in honey and validation according to the 2002/657/EC decision / K. Tayeb-Cherif [et al.] // Food Chemistry. 2016. Vol. 202. P. 316-323. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.02.007>

2. Ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction for determination of enrofloxacin in surface waters / R. A. S. Dias [et al.] // Microchemical Journal. 2021. Vol. 160. P. 105633. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105633>

3. Supramolecular solvents formation in aqueous solutions containing primary amine and monoterpene compound: Liquid phase microextraction of sulfonamides / P. Bogdanova [et al.] // Talanta. 2020. Vol. 216. P. 120992. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120992>

#### SUMMARY

#### SUPRAMOLECULAR SYSTEMS BASED ON PRIMARY AMINES AND EUTECTIC SOLVENTS: MICROEXTRACTION OF ENROFLOXACIN

**Kurashov Y.V.**<sup>1,2</sup>, postgraduate student 1<sup>st</sup> year

Supervisors: **Bulatov A.V.**<sup>1</sup>, DSc, full professor, **Garmonov S.Y.**<sup>2</sup>, DSc, full professor

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University

199034, St Petersburg, 7-9 Universitetskaya Embankment, Russian Federation

<sup>2</sup>Kazan National Research Technological University

420015, Kazan, 68 Karl Marx street, Russian Federation

**E-mail:** yakurashov@outlook.com

This work shows the possibility of formation of supramolecular systems based on primary amines and hydrophobic eutectic solvents. It was found that the introduction of a hydrophobic eutectic solvent based on terpenoids and carboxylic acid into an isotropic solution of a primary amine (volume not exceeding 10  $\mu$ L) results in the spontaneous release of a new phase into which the target analytes can be extracted.

**Key words:** *supramolecular solvent, SUPRAS, coacervation, deep eutectic solvent, enrofloxacin, microextraction.*

## REFERENCES

1. Use of micellar liquid chromatography to analyze oxolinic acid, flumequine, marbofloxacin and enrofloxacin in honey and validation according to the 2002/657/EC decision / K. Tayeb-Cherif [et al.] // Food Chemistry. 2016. Vol. 202. P. 316-323. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.02.007>
2. Ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction for determination of enrofloxacin in surface waters / R. A. S. Dias [et al.] // Microchemical Journal. 2021. Vol. 160. P. 105633. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105633>
3. Supramolecular solvents formation in aqueous solutions containing primary amine and monoterpene compound: Liquid phase microextraction of sulfonamides / P. Bogdanova [et al.] // Talanta. 2020. Vol. 216. P. 120992. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120992>

УДК 665.5

### ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ: ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ МЕТОДА НА ПРИМЕРЕ РОЗМАРИНА ЛЕКАРСТВЕННОГО

Марков А.А., маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0006-4995-8529),

Ермаченков Р.Э., асп. 1 года обучения (ORCID: 0009-0006-7785-7143)

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, литера А, Российская Федерация

E-mail: andrej.markov@spcru.ru

В данной работе представлен практический пример определения подлинности эфирных масел с использованием метода хроматографического профилирования. Авторами была определена подлинность трех коммерческих образцов эфирного масла розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis* L.) с использованием хроматографических профилей, представленных в ISO 1342:2012 и Европейской Фармакопее.

**Ключевые слова:** *Rosmarinus officinalis* L., эфирные масла, хроматографическое профилирование, газовая хроматография.

Эфирные масла находят широкое применение во многих отраслях промышленности, среди которых основная доля приходится на пищевую, парфюмерную и химико-фармацевтическую. Согласно прогнозам, суммарный объем мирового рынка эфирных масел в течение 9 лет увеличится в 2,5 раза [1].

Промышленное производство эфирных масел характеризуется крайне низким выходом готового продукта, что в совокупности со значительным расходом растительного сырья обосновывает их высокую стоимость.

Высокий спрос в совокупности с высокой стоимостью эфирных масел являются главными причинами появления на рынке фальсифицированной продукции.

Существует множество способов фальсификации эфирных масел, среди которых наиболее популярными являются: разбавление более дешевым эфирным маслом, разбавление растительными маслами, добавление синтетических компонентов или составление полностью синтетической композиции, а также добавление фиксаторов запаха (диэтилфталат, изопропилмиристал, дипропиленгликоль, и т.д.) [2]. Помимо непосредственной потери прибыли производителями качественной продукции, наличие фальсифицированной продукции на рынке представляет потенциальную опасность для конечного потребителя ввиду неконтролируемого и неизвестного состава.

Сложность химического состава эфирных масел, состоящего из большого количества соединений различных химических классов, и его естественная вариабельность ввиду онтогенетических и эколого-фитоценологических факторов в значительной степени усложняет процесс подтверждения подлинности с использованием классических аналитических методов.

Одним из наиболее эффективных методов анализа объектов сложного состава, регламентированным к использованию, при анализе эфирных масел согласно Европейской Фармакопее и международной организации по стандартизации (ISO) является метод хроматографического профилирования [3, 4].

Хроматографический профиль, в данном контексте, представляет из себя перечень компонентов эфирного масла, составленных из репрезентативных и характерных компонентов с указанием пределов их концентрации, и, возможно, отношения их концентраций.

Такой аналитический подход сопряжен с рядом ограничений:

1. Для применения хроматографического профиля в достаточной степени должен быть изучен компонентный состав эфирного масла и его вариабельность, в большей степени, географическая. В Европейской Фармакопее насчитывается 32 монографии, посвященные эфирным маслам, а ISO опубликовано 96 стандартов эфирных масел, в России работы в этом направлении находятся на стадии формирования.

2. Большинство стандартов ISO включают в себя хроматографический профиль эфирных масел, произведенных путем гидродистилляции, и методом холодного прессования для некоторых цитрусовых. Эфирное масло, произведенное отличным от указанного в стандарте методом, не может контролироваться с применением данного стандарта.

3. Унификация условий анализа необходима для получения наиболее воспроизводимых результатов. Современный подход основан на преимущественном использовании капиллярной газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектированием.

Несмотря на ограничения, метод хроматографического профилирования представляет собой один из наиболее эффективных способов идентификации и определения подлинности эфирных масел

**Цель работы** – определение подлинности ряда коммерчески доступных эфирных масел с использованием метода хроматографического профилирования.

**Задачи:**

1. Провести газохроматографический анализ исследуемых эфирных масел и идентифицировать его компонентный состав.

2. Установить соответствие хроматографического профиля испытуемых эфирных масел требованиям стандартов качества.

3. Сделать заключение о соответствии испытуемых образцов.

**Материалы и методы.**

В качестве объектов исследования были использованы эфирные масла розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis* L.) от производителей «FirOil», «СпивакЪ» и «Botavikos».

*Анализ эфирных масел*

Работа проводилась на аппаратно-программном комплексе газового хроматографа «Кристалл 5000.2», снабженного пламенно-ионизационным детектором. Анализ и последующая идентификация проводилась отдельно на двух хроматографических колонках с неподвижной фазой различной полярности: HP-5MS UI (Agilent, США), 30м×0,25мм с толщиной неподвижной жидкой фазы ((5 %-фенил)-метилполисилоксан) 0,25 мкм и DB-WAX (Agilent, США) 30м×0,32мм с толщиной неподвижной жидкой фазы (полиэтиленгликоль) 0,50 мкм. В качестве газа-носителя использовался гелий. Количественное определение исследуемых компонентов проводили по методу внутренней нормализации. Условия хроматографического разделения представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Условия хроматографического разделения**

Параметр	Хроматографическая колонка	
	HP-5MS UI	DB-WAX
Температура испарителя	250 °С	
Деление потока	200	
Режим г-н	Постоянный поток	
Поток	1 мл/мин	
Детектор	Пламенно-ионизационный	
Температура детектора	300 °С	250 °С
Температурная программа термостата	75 °С (1 мин) => 4 °С/мин => => 240 °С (20 мин)	75 °С (1 мин) => 4 °С/мин => => 225 °С (35 мин)
Время анализа	62,3 мин	73,5 мин
Объем вводимой пробы	0,1 мкл	

*Проведение идентификации.*

Идентификация компонентов проводилась с использованием линейных индексов удерживания. Для их определения был использован раствор *n*-алканов состава C7-C22 (гептан-докозан) в концентрации 0,25 мкг/мл.

Использованные реактивы: *n*-алканы состава C7-C22 (гептан-докозан), СТХ, Эко-аналитик.

Приготовление раствора *n*-алканов: в мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мл *n*-гексана и около 25 мг каждого из испытуемых *n*-алканов. Содержимое колбы доводят до метки *n*-гексаном и перемешивают.

Анализ проводился в условиях, представленных в таблице 1.

Линейные индексы удерживания (*LRI*) для исследуемых компонентов рассчитывались по следующей формуле:

$$LRI = 100 \cdot \left[ \frac{t_{R(an)} - t_{R(z)}}{t_{R(z+1)} - t_{R(z)}} + z \right],$$

где  $t_{R(an)}$ ,  $t_{R(z)}$  и  $t_{R(z+1)}$  – времена удерживания исследуемого вещества и *n*-алканов с числом углеродных атомов *z* и (*z*+1) соответственно.

Рассчитанные индексы удерживания компонентов эфирных масел по результатам анализа на хроматографических колонках различной полярности сравнивались со справочными индексами.

**Результаты и обсуждение.** Перед проведением скринингового анализа эфирного масла был проведен анализ раствора *n*-алканов, хроматограмма раствора на различных хроматографических колонках в режиме наложения представлена на рисунке 1. Хроматограммы исследуемых эфирных масел розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis* L.) представлены на рисунках 2-4.

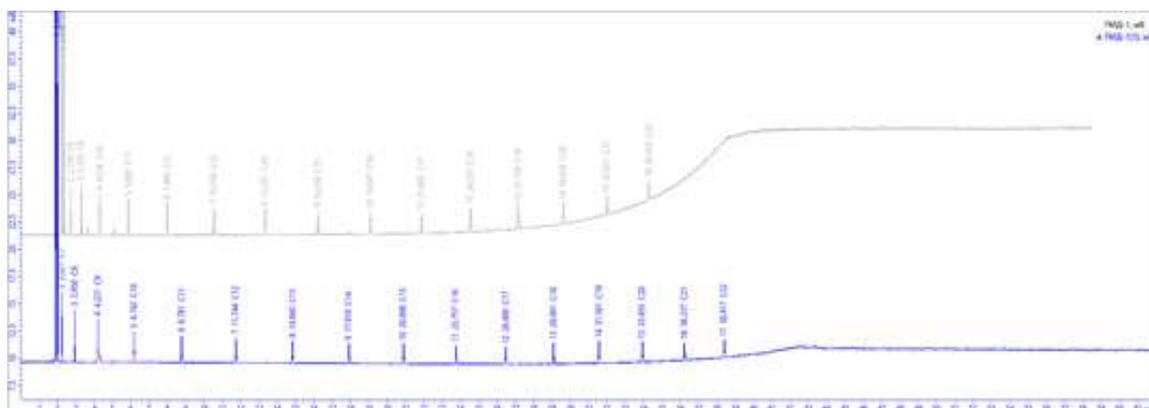


Рисунок 1. Хроматограмма раствора *n*-алканов в режиме наложения (HP-5MS – черный, DB-WAX – синий)



Рисунок 2. Хроматограмма эфирного масла розмарина лекарственного, (*Rosmarinus officinalis L.*) от производителя «FirOil» (Хроматографическая колонка: HP-5MS UI)



Рисунок 3. Хроматограмма эфирного масла розмарина лекарственного, (*Rosmarinus officinalis L.*) от производителя «СпивакЪ» (Хроматографическая колонка: HP-5MS UI)



Рисунок 4. Хроматограмма эфирного масла розмарина лекарственного, (*Rosmarinus officinalis L.*) от производителя «Botanikos» (Хроматографическая колонка: HP-5MS UI)

Хроматографический профиль эфирного масла розмарина лекарственного регламентирован в монографии Европейской Фармакопеи и стандарте ISO 1342:2012 [3, 5], соответствующие требования к хроматографическому профилю представлены в таблице 2.

**Таблица 2 – Хроматографический профиль эфирного масла розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis L.*) в соответствии с ISO 1342:2012 и Ph.Eur 11**

Компоненты	Хроматографический профиль эфирного масла розмарина лекарственного ( <i>Rosmarinus officinalis L.</i> ), содержание компонента в %			
	Тунисский или марокканский вид		Испанский вид	
	ISO 1342:2012	Ph.Eur 11	ISO 1342:2017	Ph.Eur 11
$\alpha$ -пинен	(9,0...14,0) %	(9,0...14,0) %	(18,0...26,0) %	(18,0...26,0) %
цинеол	(38,0...55,0) %	(38,0...55,0) %	(16,0...23,0) %	(16,0...25,0) %
камфора	(5,0...15,0) %	(5,0...15,0) %	(12,5...22,0) %	(13,0...21,0) %
линалоол	(0,3...2,0) %	-	(0,5...2,5) %	-
лимонен	(1,5...4,0) %	(1,5...4,0) %	(2,5...5,5) %	(2,5...5,0) %
$\beta$ -пинен	(4,0...9,0) %	(4,0...9,0) %	(2,0...5,0) %	(2,0...6,0) %
камфен	(2,5...6,0) %	(2,5...6,0) %	(7,0...13,0) %	(8,0...12,0) %
<i>n</i> -цимен	(0,5...2,5) %	(0,8...2,5) %	(1,0...2,0) %	(1,0...2,2) %
борнеол	(1,0...5,0) %	(1,5...5,0) %	(1,0...4,5) %	(2,0...4,5) %
$\beta$ -мирцен	(1,0...2,0) %	(1,0...2,0) %	(2,5...4,5) %	(1,5...5,0) %
$\alpha$ -терпинеол	(1,0...2,5) %	(1,0...2,6) %	(1,0...4,0) %	(1,0...3,5) %
борнил ацетат	(0,1...1,6) %	(0,1...1,5) %	(0,5...2,5) %	(0,5...2,5) %
вербенон	не более 0,4 %	не более 0,4 %	(0,7...2,5) %	(0,7...2,5) %

При проведении идентификации компонентов эфирных масел с использованием индексов удерживания, согласно последним требованиям, расхождения между справочными и экспериментальными значениями не должны превышать 5 и 10 единиц для экспериментов, выполненных на хроматографической колонке с неполярной и полярной неподвижными фазами, соответственно [6]. Рассчитанные индексы удерживания компонентов хроматографического профиля эфирного масла розмарина лекарственного, полученные с использованием двух хроматографических колонок, и соответствующие справочные значения индексов удерживания представлены в таблице 3.

**Таблица 3 – Результаты идентификации компонентов хроматографического профиля эфирного масла розмарина лекарственного**

Компоненты	$LRI_{HP-5MS\ UI}$	$LRI_{HP-5MS\ UI\ ref}$	$LRI_{DB-WAX}$	$LRI_{DB-WAX\ ref}$
$\alpha$ -пинен	938	939 [7]	1039	1029 [8]
цинеол	1035	1031 [7]	1234	1224 [9]
камфора	1150	1146 [7]	1552	1545 [8]
линалоол	1100	1096 [7]	1557	1562 [8]
лимонен	1032	1029 [7]	1218	1213 [8]
$\beta$ -пинен	983	979 [7]	1130	1129 [8]
камфен	953	954 [7]	1085	1075 [8]
<i>n</i> -цимен	1026	1024 [7]	1290	1288 [8]
борнеол	1169	1169 [7]	1726	1728 [8]
$\beta$ -мирцен	992	990 [7]	1170	1174 [10]
$\alpha$ -терпинеол	1193	1196 [7]	1719	1719 [10]
борнил ацетат	1289	1285 [7]	1601	1597 [10]
вербенон	1205	1205 [7]	1703	1701 [11]

Отличие расчетных линейных индексов удерживания для неполярной и полярной колонки не превышают 5 и 10 единиц, соответственно, что свидетельствует о правильности проведенной идентификации компонентов хроматографического профиля.

Результаты анализа испытуемых образцов эфирных масел представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты анализа испытуемых образцов эфирных масел

Компоненты	Содержание		
	FirOil	СпивакЪ	Botavikos
$\alpha$ -пинен	12,62 %	2,81 %	45,66 %
циннеол	42,84 %	25,38 %	0,06 %
камфора	17,85 %	22,71 %	40,53 %
линалоол	1,58 %	1,57 %	9,40 %
лимонен	3,84 %	24,91 %	2,41 %
$\beta$ -пинен	8,72 %	2,81 %	0,63 %
камфен	4,70 %	2,58 %	0,83 %
<i>n</i> -цимен	2,67 %	5,16 %	не более 0,01 %
борнеол	3,10 %	3,35 %	0,27 %
$\beta$ -мирцен	0,43 %	5,66 %	0,18 %
$\alpha$ -терпиннеол	1,62 %	3,37 %	не более 0,03 %
борнил ацетат	не более 0,04 %	1,17 %	не обнаружен
вербенон	не более 0,01 %	не более 0,06 %	не обнаружен

Из представленных в таблице 4 результатов анализа испытуемых образцов эфирного масла можно заключить, что все испытуемые образцы не соответствуют требованиям, предъявляемым согласно ISO 1342:2012 и Ph.Eur 11. Образец от производителя «FirOil» не удовлетворяет предъявляемым требованиям к эфирному маслу розмарина лекарственного тунисского или марокканского вида из-за превышения содержания камфоры в его составе (17,85 % при 5,0 – 15,0 % в качестве нормы), что может объясняться множеством причин: ненадлежащими условиями транспортировки и хранения исследуемого масла, особенностями растительного сырья, используемого для производства, особенностями почвы и климата в месте выращивания сырья, особенностями технологического процесса получения эфирного масла и т.д. Тем не менее, подобное несоответствие позволяет произвести идентификацию испытуемого эфирного масла. Различие хроматографического профиля других испытуемых эфирных масел от приведенного в нормативной документации настолько велико, что процесс их идентификации невозможен. Такое значимое отличие от регламентированного хроматографического профиля свидетельствует о фальсификации исследуемого эфирного масла.

**Заключение.** В ходе проведенных исследований было апробировано применение метода хроматографического профилирования, как метода установления подлинности объектов со сложной матрицей, для контроля качества коммерчески доступных эфирных масел розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis* L.). Компоненты хроматографического профиля, согласно ISO 1342:2012 и Ph.Eur 11, были идентифицированы с применением линейных индексов удерживания. Установлено, что все три испытуемых образца эфирного масла не соответствуют требованиям к составу хроматографического профиля. Тем не менее, в хроматографическом профиле образца производства «FirOil» отмечено лишь превышение содержания камфоры, что позволяет произвести идентификацию эфирного масла. Хроматографический профиль других испытуемых образцов значительно отличается от регламентированного, что не позволяет произвести идентификацию и свидетельствует о фальсификации продукции.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 31.19.29 Анализ органических веществ
- 31.23.17 Терпены и родственные соединения
- 61.47.31 Эфирные масла

## ЛИТЕРАТУРА

1. Essential Oils Market Size By Product, Application & Forecast 2023 // Global Market Insights Available at: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/essential-oil-market> (Accessed: 10.09.2023).
2. Capetti F. Adulteration of essential oils: A multitask issue for quality control. Three case studies: *Lavandula angustifolia* Mill., *Citrus limon* (L.) Osbeck and *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) cheel // *Molecules*. 2021. Vol. 26(18). P.5610. DOI: 10.3390/molecules26185610.
3. European Pharmacopoeia // European Department for the Quality and Medicines. 11th ed. Strasbourg. France. 2023. Available at: <https://pheur.edqm.eu/home> (Accessed: 11.09.2023).
4. ISO 11024-2:1998(en) Essential oils. General guidance on chromatographic profiles. Part 2: Utilization of chromatographic profiles of samples of essential oils // International Organization for Standardisation. Available at: <https://www.iso.org/standard/19009.html>. (Accessed: 10.09.2023)
5. ISO 1342:2012(en) Essential oil of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) // International Organization for Standardisation. Available at: <https://www.iso.org/standard/56521.html>. (Accessed: 11.09.2023)
6. Bicchi C., Chaintreau A., Joulain D. Identification of flavour and fragrance constituents // *Flavour and Fragrance Journal*. 2018. Vol. 33(3). P. 201-202. DOI: 10.1002/ffj.3445

7. Adams R. P. Identification of essential oil components by gas chromatography/quadrupole mass spectroscopy. 4 th. ed. Carol Stream: Allured publishing corporation, 2007. 804 p.
8. Qian M. C., Wang Y. Seasonal variation of volatile composition and odor activity value of ‘Marion’(*Rubus* spp. hyb) and ‘Thornless Evergreen’(*R. laciniatus* L.) blackberries.” // *Journal of Food Science*. 2005. Vol. 70(1). P.13-20.
9. Högnadóttir Á., Russell L. R. Identification of aroma active compounds in orange essence oil using gas chromatography–olfactometry and gas chromatography–mass spectrometry // *Journal of chromatography A*. 2003. Vol. 998(1-2). P.201-211. DOI:10.1016/S0021-9673(03)00524-7
10. Wannes A. W., Mhamdi B., and Marzouk B. GC comparative analysis of leaf essential oils from two myrtle varieties at different phenological stages // *Chromatographia*. 2009. Vol. 69(1-2). P. 145-150. DOI: 10.1365/s10337-008-0818-9
11. Pintore G. et al. Chemical composition and antimicrobial activity of *Rosmarinus officinalis* L. oils from Sardinia and Corsica // *Flavour and fragrance journal*. 2002. Vol. 17(1). P. 15-19. DOI: 10.1002/ffj.1022

## SUMMARY

### CHROMATOGRAPHIC PROFILING OF ESSENTIAL OILS: PRACTICAL APPLICATION ON THE EXAMPLE OF ROSEMARY OIL

**Markov A.L.**, 1<sup>st</sup> year master’s student (ORCID: 0009-0006-4995-8529),

**Ermachenkov R.E.**, 1<sup>st</sup> year postgraduate student (ORCID: 0009-0006-7785-7143)

Supervisor: **Terninko I.I.**, Doctor of Pharmacy, Associate Professor, Head of TL (CQCM),

Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0002-2942-1015)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** andrej.markov@spcpcu.ru

This paper provides a practical example of the authenticity determination of essential oils using the chromatographic profiling method. The authors used chromatographic profiles presented in ISO 1342:2012 and the European Pharmacopoeia to determine the authenticity of three commercial samples of essential oil of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.).

**Key words:** *Rosmarinus officinalis* L., essential oils, chromatographic profiling, gas chromatography.

## REFERENCES

1. Essential Oils Market Size By Product, Application & Forecast 2023 // Global Market Insights Available at: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/essential-oil-market> (Accessed: 10.09.2023).
2. Capetti F. Adulteration of essential oils: A multitask issue for quality control. Three case studies: *Lavandula angustifolia* Mill., *Citrus limon* (L.) Osbeck and *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Nees // *Molecules*. 2021. Vol. 26(18). P.5610. DOI: 10.3390/molecules26185610.
3. European Pharmacopoeia // European Department for the Quality and Medicines. 11th ed. Strasbourg, France. 2023. Available at: <https://pheur.edqm.eu/home> (Accessed: 11.09.2023).
4. ISO 11024-2:1998(en) Essential oils. General guidance on chromatographic profiles. Part 2: Utilization of chromatographic profiles of samples of essential oils // International Organization for Standardisation. Available at: <https://www.iso.org/standard/19009.html>. (Accessed: 10.09.2023)
5. ISO 1342:2012(en) Essential oil of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) // International Organization for Standardisation. Available at: <https://www.iso.org/standard/56521.html>. (Accessed: 11.09.2023)
6. Bicchi C., Chaintreau A., Joulain D. Identification of flavour and fragrance constituents // *Flavour and Fragrance Journal*. 2018. Vol. 33(3). P. 201-202. DOI: 10.1002/ffj.3445
7. Adams R. P. Identification of essential oil components by gas chromatography/quadrupole mass spectroscopy. 4 th. ed. Carol Stream: Allured publishing corporation, 2007. 804 p.
8. Qian M. C., Wang Y. Seasonal variation of volatile composition and odor activity value of ‘Marion’(*Rubus* spp. hyb) and ‘Thornless Evergreen’(*R. laciniatus* L.) blackberries.” // *Journal of Food Science*. 2005. Vol. 70(1). P.13-20.
9. Högnadóttir Á., Russell L. R. Identification of aroma active compounds in orange essence oil using gas chromatography–olfactometry and gas chromatography–mass spectrometry // *Journal of chromatography A*. 2003. Vol. 998(1-2). P.201-211. DOI:10.1016/S0021-9673(03)00524-7
10. Wannes A. W., Mhamdi B., and Marzouk B. GC comparative analysis of leaf essential oils from two myrtle varieties at different phenological stages // *Chromatographia*. 2009. Vol. 69(1-2). P. 145-150. DOI: 10.1365/s10337-008-0818-9
11. Pintore G. et al. Chemical composition and antimicrobial activity of *Rosmarinus officinalis* L. oils from Sardinia and Corsica // *Flavour and fragrance journal*. 2002. Vol. 17(1). P. 15-19. DOI: 10.1002/ffj.1022

## СКРИНИНГ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК ЭКСПРЕСС-МЕТОД ОЦЕНКИ ПРОТЕКАНИЯ ХИМИЧЕСКОЙ УТИЛИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОТХОДОВ

Михайлова Н.И., старший преподаватель кафедры фармацевтической химии

Руководитель: Лукашов Р.И., к.фарм.н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Республика Беларусь, 220083, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, корпус 15

E-mail: n\_mihaylova91@mail.ru

В настоящей статье представлены результаты скрининга противомикробной активности продуктов химической деструкции цефтриаксона натрия и азитромицина, образовавшихся при взаимодействии испытуемых веществ с пероксидом водорода и реактивом Фентона. Показано, что оба антибактериальных лекарственных средства утратили свои антимикробные свойства в отношении культуры *Staphylococcus aureus* после химической деструкции реактивом Фентона, что делает данный способ обезвреживания перспективной альтернативой термической утилизации.

**Ключевые слова:** *цефтриаксон натрия, азитромицин, обезвреживание, утилизация, реактив Фентона, пероксид водорода, антимикробная активность.*

Безопасное обращение и утилизация фармацевтических отходов становится как никогда актуальной задачей в условиях постоянно растущего рынка лекарственных препаратов. По статистике до 8 % лекарственных препаратов, приобретаемых населением, остаются неиспользованными, при этом в отдельных случаях эта цифра может достигать 50 %. Лекарственные препараты обнаруживаются в водоемах многих стран мира, в том числе – в питьевой воде. Для антибактериальных лекарственных средств проблема корректной утилизации стоит еще более остро в связи с тем, что в последние годы все больше растет антибиотикорезистентность микроорганизмов, риски развития которой растут в условиях нерационального применения и утилизации данной группы лекарственных препаратов [1].

В Республике Беларусь лекарственные препараты зачастую обезвреживают в ходе сжигания при температуре 900-1200 °С. Однако использование данного подхода требует специального дорогостоящего оборудования, а также сопряжено с рисками выброса токсичных продуктов сгорания в атмосферу. Согласно действующей инструкции о правилах и методах обезвреживания отходов лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники [2] антибактериальные лекарственные препараты можно обезвреживать при помощи 10 % раствора гидроксида натрия в соотношении 9 к 1, после выдерживания лекарства в растворе реактива в течение 2 недель смесь нейтрализуют до нейтральной pH, и раствор сливают в канализацию после разбавления десятикратным избытком воды. Однако не изучена полнота протекания процессов деструкции антибактериальных лекарственных средств данным методом, а некоторые антибиотики (например, азитромицин) не взаимодействуют с гидроксидом натрия даже при нагревании, что делает невозможным применение такого метода.

**Цель исследования** – провести химическое обезвреживание антибактериальных лекарственных средств (на примере цефтриаксона натрия и азитромицина), и апробировать методику скрининга антимикробной активности на культуре *Staphylococcus aureus* в качестве качественного метода доказательства утраты антибактериальными лекарственными средствами их противомикробных свойств.

**Задачи исследования:**

1. Провести химическую деструкцию цефтриаксона натрия и азитромицина с использованием реактива Фентона и пероксида водорода.

2. Изучить антимикробную активность образовавшихся продуктов деструкции методом диффузии в агар на культуре *Staphylococcus aureus*.

В качестве способов химической деструкции цефтриаксона натрия и азитромицина использовали следующие подходы:

1) окисление пероксидом водорода 30 % (для растворения азитромицина добавляли 2-3 капли кислоты хлористоводородной, разведенной в реакционную смесь);

2) окисление реактивом Фентона (сульфат железа (II), пероксид водорода 30 %).

Контроль протекания деструкции осуществляли спектрофотометрическим методом по регистрации значений оптической плотности при длине волны, соответствующей максимуму поглощения исходных растворов с помощью спектрофотометра Solar серии РВ2201. Для характеристики степени протекания химической деструкции вещества рассчитывали процент уменьшения оптической плотности раствора при длине волны 200 нм по формуле (1):

$$\% \text{ изм.} = \frac{A_{\text{исх}} - A_{\text{кон}}}{A_{\text{исх}}} \times 100\% \quad (1),$$

где  $A_{\text{исх}}$  – оптическая плотность исходного раствора,

$A_{\text{кон}}$  – оптическая плотность испытуемых растворов на 7 сутки.

Для приготовления испытуемых образцов пробы цефтриаксона натрия и азитромицина после деструкции действующего вещества разводили водой дистиллированной в соотношении 1 к 10 и доводили уровень pH до 7.

Скрининг противомикробной активности продуктов деструкции цефтриаксона натрия и азитромицина осуществляли методом диффузии в агар на плотной питательной среде согласно требованиям ГФ РБ II, Т. 1, ст. 2.7.2 [2]. Определяли размер зоны ингибирования роста тест-культуры *Staphylococcus aureus* (АТСС 25923). Чистые культуры микроорганизмов предварительно выращивали при 37 °С в течение 24 ч на скошенном мясопептонном агаре. Затем бактериологической петлей вносили исследуемую культуру микроорганизма в стерильный флакон с 2 мл стерильного раствора 9 г/л натрия хлорида Р, полученную суспензию встряхивали и доводили до оптической плотности 0,125 при длине волны 550 нм.

На застывший в чашках Петри агар в стерильных условиях наносили по 1,0 мл суспензии микроорганизмов. Равномерно распределяли суспензию микроорганизмов по всей поверхности агара, а затем выдерживали при комнатной температуре в течение 10 мин. Избыток суспензии сливали в дезинфицирующий раствор. Затем в чашке с микроорганизмами делали лунки диаметром 6 мм, в которые вносили 50 мкл испытуемого раствора, в одну из лунок каждой чашки вносили растворитель (воду Р). После внесения проб в лунки чашки с культурами оставляли при комнатной температуре на 1–2 ч для диффузии испытуемых растворов в агар и уменьшения влияния колебаний во времени между внесением проб. Инкубировали при температуре 37 °С в течение 24 ч и оценивали рост микроорганизмов.

Изменение оптической плотности раствора и формы спектра поглощения цефтриаксона натрия после окисления реактивом Фентона представлена на рисунке 1. При длине волны 200 нм через 7 дней после проведения реакции оптическая плотность реакционной смеси уменьшилась на 69,6 %. При этом при длине волны 276 нм образовался новый пик, который указывает на образование нового продукта деструкции.

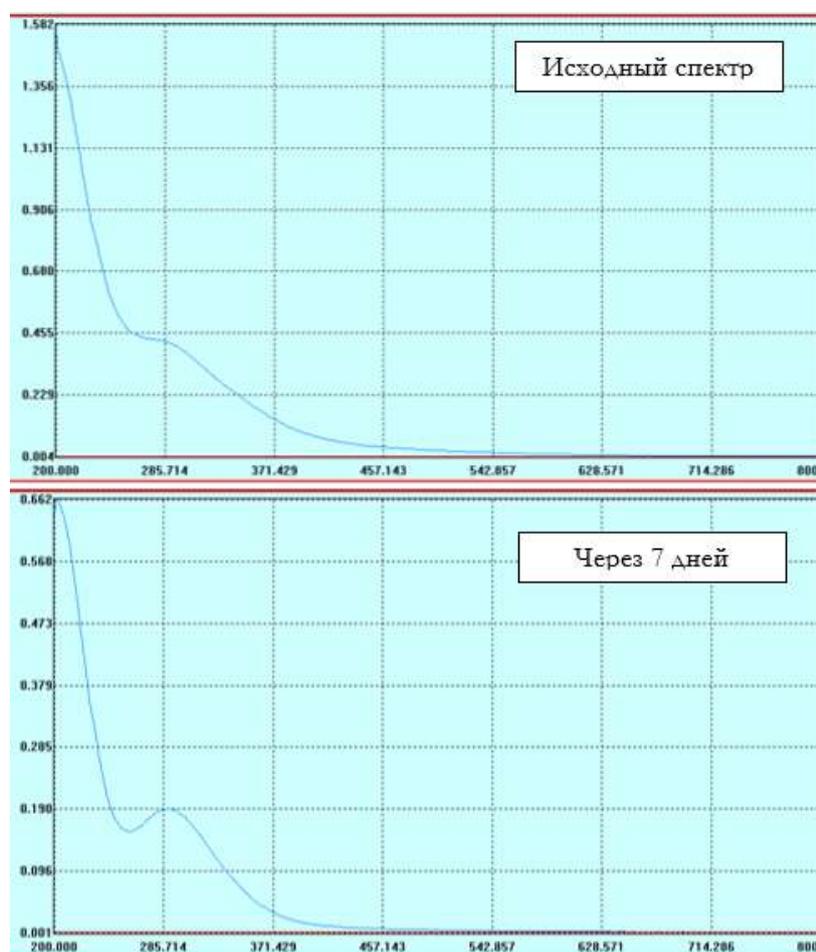


Рисунок 1. Изменение спектра поглощения реакционной смеси цефтриаксона натрия с реактивом Фентона

Изменение оптической плотности раствора и формы спектра поглощения цефтриаксона натрия после окисления пероксидом водорода представлена на рисунке 2. При длине волны 200 нм через 7 дней после проведения реакции оптическая плотность реакционной смеси уменьшилась на 28,98 %. При этом изменилась также форма спектра, что указывает на протекание процессов химической деструкции реакционной смеси.

Изменение оптической плотности раствора и формы спектра поглощения азитромицина после окисления реактивом Фентона и пероксидом водорода 30 % представлена на рисунках 3 и 4 соответственно. При длине волны 200 нм через 7 дней после проведения реакции оптическая плотность реакционной смеси «азитромицин + реактив Фентона» снизилась на 54,6 %, «азитромицин+пероксид водорода» – на 26,9 %, что свидетельствует о протекании процесса химической деструкции действующего вещества.

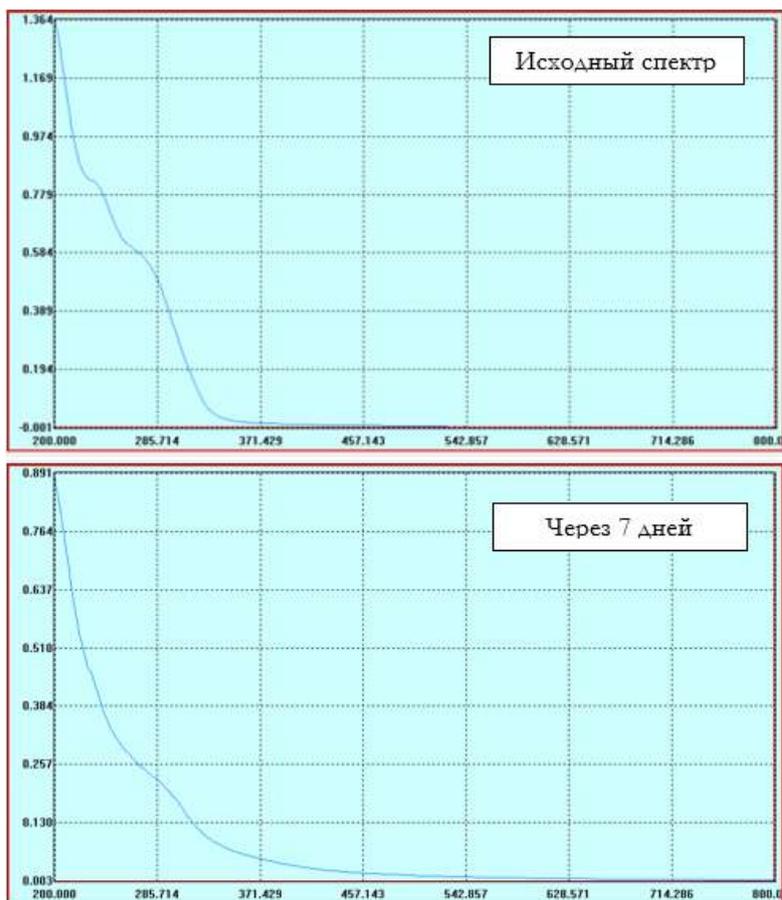


Рисунок 2. Изменение спектра поглощения реакционной смеси цефтриаксона натрия с пероксидом водорода 30 %

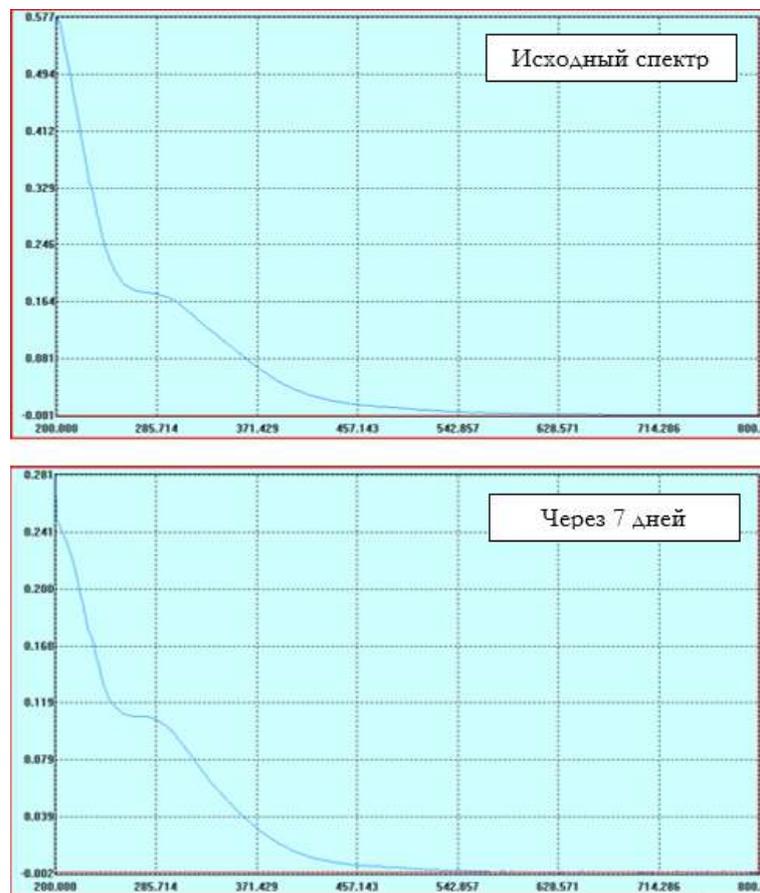


Рисунок 3. Изменение спектра поглощения реакционной смеси азитромицина с реактивом Фентона

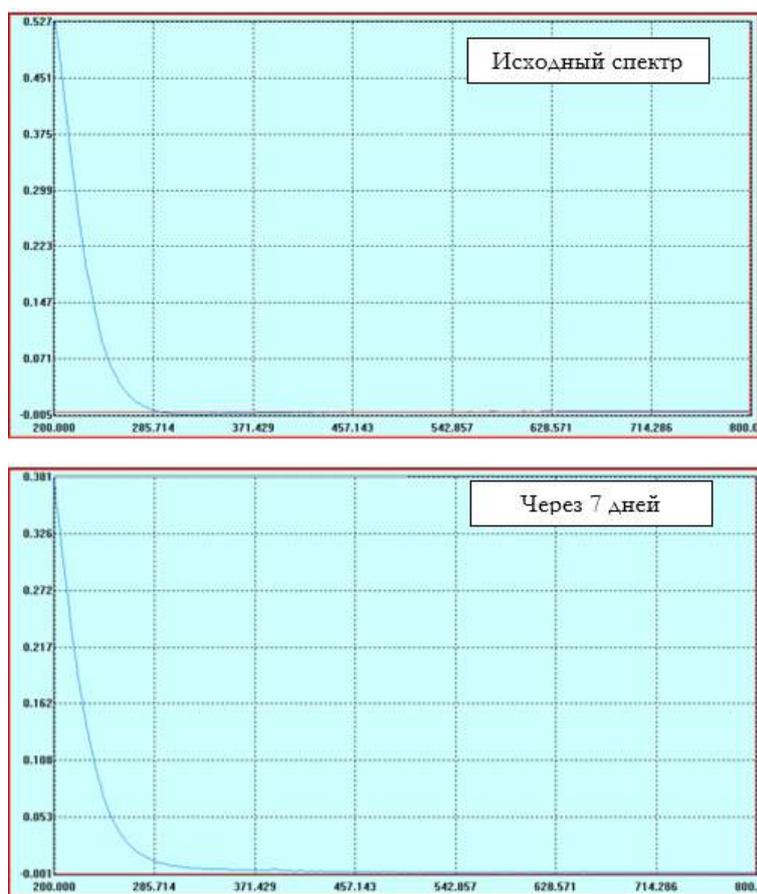


Рисунок 4. Изменение спектра поглощения реакционной смеси азитромицина с перексидом водорода 30 %

Установлено, что как у азитромицина, так и у цефтриаксона натрия в ходе химической деструкции при использовании реактива Фентона антимикробная активность снизилась на 73 % и 66,15 % соответственно (зона подавления роста *Staphylococcus aureus* соответствует аналогичной зоне контрольного образца реактива Фентона без добавления к нему антибактериальных лекарственных средств).

Зоны подавления антимикробной активности азитромицина и цефтриаксона натрия после окисления перексидом водорода соответствуют контрольному образцу раствора пероксида водорода и превышает зоны антимикробной активности исходных испытуемых образцов до проведения деструкции. Так как испытуемый контрольный образец пероксида водорода обладает высокой исходной антимикробной активностью, для возможности использования данного метода в качестве химической деструкции антибактериальных лекарственных средств необходимо проведение предварительной деструкции пероксида водорода.

В ходе исследования показано, что как азитромицин, так и цефтриаксон натрия подвергаются химической деструкции с использованием пероксида водорода 30 % и реактива Фентона. В обоих случаях наблюдается снижение оптической плотности раствора.

В ходе скрининга антимикробной активности показано, что как азитромицин, так и цефтриаксон натрия утрачивают антимикробные свойства в отношении *Staphylococcus aureus* после деструкции с реактивом Фентона, в связи с чем данный способ химического обезвреживания является перспективной альтернативой термической утилизации и требует дальнейшей идентификации продуктов деструкции и анализа их токсичности на растительных и животных организмах.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

76.01.94 Охрана окружающей среды

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Distribution and persistence of cephalosporins in cephalosporin producing wastewater using SPE and UPLC–MS/MS method / X. Yu [et al.] // Sci. Total Environ. 2016. Vol. 569–570. P. 23–30. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.06.113
2. Об утверждении инструкции о правилах и методах обезвреживания отходов лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники: постановление министерства здравоохранения Республики Беларусь, 22 ноября 2002 г. № 81 // Национальный центр правовой информации Республики Беларусь. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W20309049> (Дата обращения: 03.02.2024).

3. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 2 т. Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / под общ. ред. А. А. Шерякова; М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Молодечно: «Победа», 2012. 1220 с.

## SUMMARY

### SCREENING OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ANTIBACTERIAL DRUGS AS A RAPID METHOD FOR ASSESSING THE PROGRESS OF CHEMICAL DISPOSAL OF PHARMACEUTICAL WASTE

**Mikhailava N.I.**, senior lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry  
Supervisor: **Lukashou R.I.**, candidate of pharmaceutical sciences, associate professor,  
head of the department of pharmaceutical chemistry  
Belarusian State Medical University  
220083, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83, Republic of Belarus  
**E-mail:** n\_mihaylova91@mail.ru

This article presents the results of screening the antimicrobial activity of the chemical destruction products of ceftriaxone sodium and azithromycin, formed by the interaction of the test substances with hydrogen peroxide and Fenton's reagent. It was shown that both antibacterial drugs lost their antimicrobial properties against the culture of *Staphylococcus aureus* after chemical destruction with Fenton's reagent, which makes this method of neutralization a promising alternative to thermal disposal.

**Key words:** *ceftriaxone sodium, azithromycin, neutralization, disposal, Fenton's reagent, hydrogen peroxide, antimicrobial activity.*

## REFERENCES

1. Distribution and persistence of cephalosporins in cephalosporin producing wastewater using SPE and UPLC–MS/MS method / X. Yu [et al.] // *Sci. Total Environ.* 2016. Vol. 569–570. P. 23–30. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.06.113
2. Ob utverzhenii instrukcii o pravilah i metodah obezvezhivaniya othodov lekarstvennykh sredstv, izdelij medicinskogo naznacheniya i medicinskoj tehniki: postanovlenie ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Belarus', 22 nojabrja 2022 g. N 81 // *Nacional'nyj centr pravovoj informacii Respubliki Belarus'*. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W20309049> (Accessed: 03.02.2024). (In Russ).
3. Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Belarus'. v 2 t. T. 1: Obshhie metody kontrolja kachestva lekarstvennykh sredstv / pod obshh. red. A.A. Sherjakova; M-vo zdavoohraneniya Respubliki Belarus', UP "Centr jekspertiz i ispytanij v zdavoohranenii". Molodechno: «Pobeda», 2012. 1220 s. (In Russ).

УДК 61:615.1

### ВЛИЯНИЕ РАЗМЕРНОГО СПЕКТРА НАНОЧАСТИЦ НА СОБСТВЕННОЕ РАДИОТЕПЛОВОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В ПРЕПАРАТАХ ИНТЕРФЕРОНА

**Назаров А.А.**, студ. 4 курса (ORCID: 0009-0006-9816-3300)

Руководитель: **Петров Г.В.**, ассистент кафедры Фармацевтической и Токсикологической химии  
(ORCID: 0009-0004-1123-7393)

Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы (РУДН), Медицинский Институт РУДН  
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

**E-mail:** 1032200520@pfur.ru

Иммунитет является основополагающим механизмом защиты организма от воздействия чужеродных агентов. Влияние окружающей среды и прочих антропогенных факторов сильно сказывается на работе иммунной системы. В связи с увеличением заболеваемости вирусными инфекциями, на фоне SARS-CoV-19, а также снижения общего иммунитета у населения, на фармацевтическом рынке увеличился спрос на иммуномодуляторы и противовирусные препараты. Большую часть таких препаратов на рынке представляют интерфероны (ИФН). Целью работы является создание экспресс метода контроля качества лекарственных препаратов, позволяющий проводить анализ без вскрытия первичной упаковки. В качестве испытуемой субстанции были выбраны препараты, содержащие ИФН в качестве действующего вещества, а именно: ИФН –  $\alpha 2b$  и ИФН –  $\beta 1a$ .

**Ключевые слова:** *интерферон-  $\alpha 2b$ ; интерферон-  $\beta 1a$ ; наночастицы, радиотепловое излучение; SARS-CoV-19.*

Создание неинвазивного метода контроля качества без вскрытия первичной упаковки, на основе вышеописанных свойств нанопрепаратов, является перспективным направлением, позволяющим решать трудоемкие задачи при контроле качества лекарственных препаратов (ЛП).

**Цель** данной тезисной работы была направлена на представление возможности контроля качественных характеристик препаратов ИФН с помощью метода детектирования собственного радиотеплового излучения. В связи с поставленной целью были сформулированы следующие **задачи**:

- 1) Определить размерные спектры препаратов ИФН –  $\alpha 2b$  и  $\beta 1a$  в постановке до ускоренного состаривания и после;

2) Показать различие между эмиссионной активностью препаратов надлежащего качества и препаратов искусственно состаренных.

Для исследования были выбраны препараты ИФН, так как они проявляют высокую эмиссионную активность ( $71 \pm 6$  мкВт/м<sup>2</sup>). В свою очередь, ИФН – это группа цитокинов, представляющих собой гликопротеины, функционирующие как полифункциональные биорегуляторы широкого спектра действия. Таким образом при искусственном состаривании препаратов ИФН ожидается коагуляция частиц и, соответственно, увеличение их размерных диапазонов, что повлечет за собой снижение их излучающей способности.

Были отобраны ЛП ИФН двух разных групп: а –  $\alpha 2b$  и б –  $\beta 1a$ . ИФН а –  $\alpha 2b$  в виде интраназальных капель дозировкой 10000 МЕ/мл (ЛП-001503); ИФН- $\beta 1a$  в виде раствора для подкожного введения дозировкой 44 мкг/0.5 мл (ЛП-004137).

Контроль изменения размерного спектра исследуемых образцов с разными качественными характеристиками осуществлялся при помощи метода динамического лазерного светорассеяния ZetasizerNano ZSP (DLS) (MALVERN Instruments, Малверн, Великобритания). Использование данного метода подразумевает анализ разбавленных образцов. Определение размера наночастиц доступно в диапазоне от 1 нм до 10 мкм с использованием запатентованной технологии неинвазивного обратного рассеяния (NIBS). Измерения каждого образца проводились не менее 7 раз. Результаты обрабатывались с помощью пакета программного обеспечения Origin ProLab (США).

Плотность потока радиотеплового излучения в микроволновом диапазоне длин волн определяли с помощью прибора TES – 92 (TES Electrical Electronic Corp., Тайбэй, Тайвань) с датчиком, настроенным на анизотропное измерение вдоль оси Z. Результатами измерений является максимальное среднее значение плотности потока с пошаговым усреднением каждые 300 мс. Измерения проводились без вскрытия первичной упаковки при активации путем нагревания до 37 °С при помощи твердотельного термостата с элементами Пельтье (Termo 24-15, Россия). Фоновое излучение не превышало 1 мкВт/м<sup>2</sup>. Измерения проводились не менее 7 раз.

Был исследован размерный спектр препаратов ИФН надлежащего качества и искусственно состаренных путем нагревания.

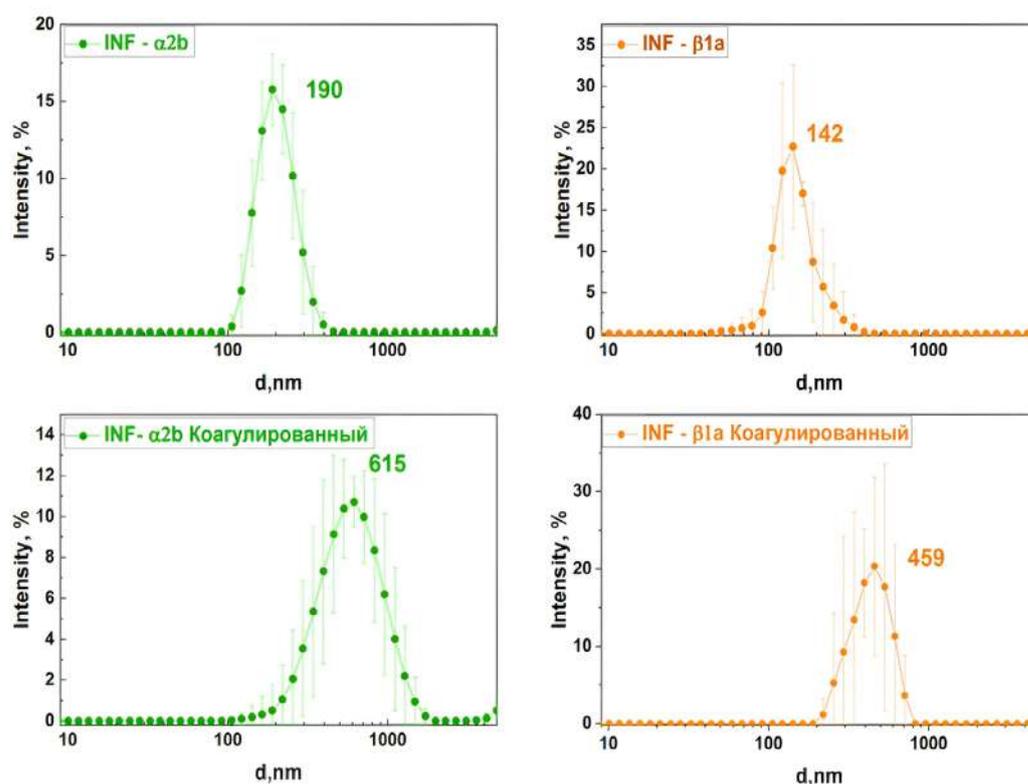


Рисунок. Распределение размера частиц на примере ИФН –  $\alpha 2b$ ,  $\beta 1a$  надлежащего качества и искусственно состаренных нагреванием, по интенсивности. (n = 7)

Обращаясь к рисунку, можно наблюдать изменение размерного спектра двух препаратов ИФН. При нагревании исследуемых образцов до 50 °С в течение одного часа, заметно характерное увеличение размера частиц в несколько раз, по сравнению с препаратом надлежащего качества. Это может свидетельствовать о наступившей коагуляции. В связи с этим меняется и излучающая способность препаратов (табл.).

**Таблица – Собственное радиотепловое излучение препаратов ИФН –  $\alpha 2b$  и –  $\beta 1a$  с различными качественными характеристиками. Измерения проводились без вскрытия первичной упаковки (n=7).**

Образцы	ИФН – $\alpha 2b$	ИФН – $\beta 1a$
	F, мкВт/м <sup>2</sup>	
Надлежащего качества	71 ± 6	38 ± 3
Искусственно состаренные	29 ± 5	17 ± 4

При изучении собственного радиотеплового излучения наблюдается снижение излучающей способности у препарата с конформационными изменениями. В сравнении с исходным образцом интенсивность излучения снизилась в ~ 3 раза.

В данной тезисной работе была продемонстрирована зависимость собственного радиотеплового излучения от размерного спектра наночастиц, на примере ЛП ИФН –  $\alpha 2b$  и –  $\beta 1a$ . Определен размерный спектр нативных и подвергшихся процессу искусственного состаривания препаратов ИФН. Размер частиц препаратов надлежащего качества находится в нанодиапазоне (190 нм – ИФН –  $\alpha 2b$ ; 142 нм – ИФН –  $\beta 1a$ ). В результате искусственного состаривания препарата продемонстрировано изменение размерного диапазона в несколько раз (615 нм- ИФН –  $\alpha 2b$ ; 459 нм – ИФН –  $\beta 1a$ ), что может свидетельствовать о коагуляции препарата. Показано различие эмиссионной активности препаратов ИФН в зависимости от их качественных характеристик (Табл. 1). Как и ожидалось, излучающая активность у коагулированных препаратов снизилась, но не исчезла вовсе, и была выше фоновых значений (1 мкВт/м<sup>2</sup>). При изменении структуры наночастицы, когда она претерпевает конформационные изменения, соответственно, будут меняться и ее физико-химические свойства, поэтому данная постановка исследования являлась критически важной для предложения возможности контроля качественных характеристик ЛП.

В ходе исследований была представлена и описана возможность контролировать качественные характеристики ЛП ИФН, при помощи метода детектирования собственного радиотеплового излучения. Описанный метод является перспективным, так как может использоваться для контроля качества ЛП в экспресс режиме без вскрытия первичной упаковки.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств  
76.31.35 Фармхимия

УДК 615.322

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗОМЕРИЗАЦИИ *транс*-ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА МЕТОДОМ ВЭЖХ-УФ-МС/МС

**Панков Д.И.**<sup>1</sup>, асп. 1 года обучения (ORCID: 0009-0007-6195-6400),

**Токарева М.А.**<sup>2</sup>, асп. 2 года обучения, **Корочкина М.Д.**<sup>1</sup>, студ. 2 курса

Руководители: **Терехов Р.П.**<sup>1</sup>, к.фарм.н., доцент, **Мельников Е.С.**<sup>1,2</sup>, к.фарм.н., доцент,

**Селиванова И.А.**<sup>1</sup>, д.фарм.н., профессор

<sup>1</sup>Кафедра химии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина,

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

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

<sup>2</sup>Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского

109240, Москва, ул. Яузская, д. 11, Российская Федерация

**E-mail:** pankov\_d\_i@staff.sechenov.ru

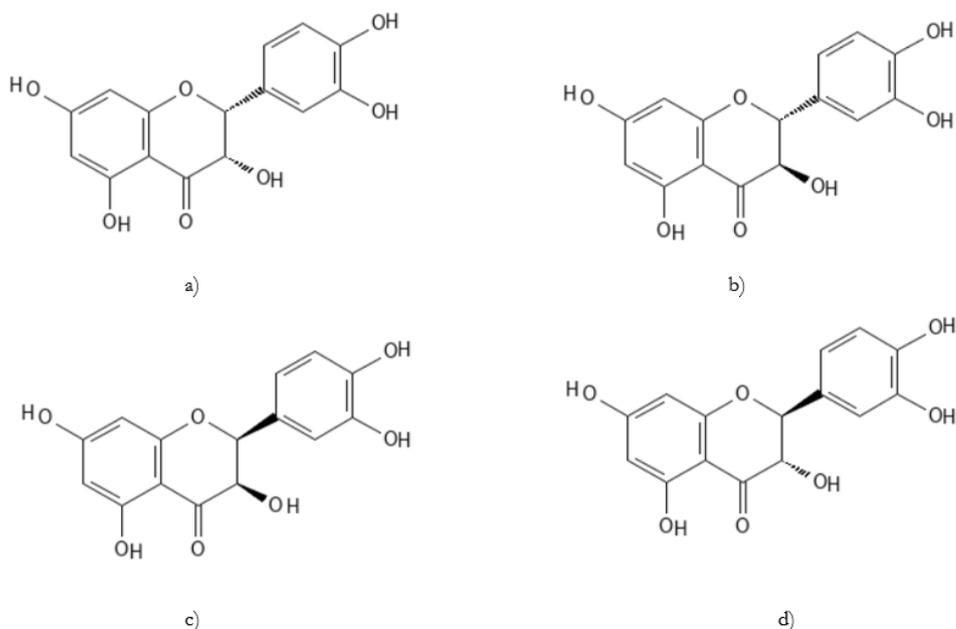
В молекуле дигидрокверцетина (ДКВ) имеется два центра хиральности в положениях 2 и 3  $\gamma$ -пиранонового кольца, что обуславливает возможность существования его в виде двух пар диастереомеров: *цис*-ДКВ и *транс*-ДКВ. Для *транс*-ДКВ подтвержден широкий спектр фармакологической активности, а в отношении *цис*-изомера данные в литературе ограничены. Цель настоящей работы – проведение скрининговых исследований трансформации *транс*-ДКВ в *цис*-диастереомер под контролем ВЭЖХ-УФ-МС/МС для дальнейшего его накопления и изучения свойств. Установлено, что при стоянии водно-метанольного раствора ДКВ происходит увеличение количества *цис*-изомера. В щелочном водно-метанольном растворе скорость реакции изомеризации увеличивается.

**Ключевые слова:** диастереомеры, дигидрокверцетин, изомеризация, высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия, масс-спектрометрия.

Дигидрокверцетин (ДКВ) (2-(3,4-дигидроксифенил)-3,5,7-тригидрокси-2,3-дигидро-4H-1-бензопиран-4-он) производится в промышленных масштабах из комлевой части древесины лиственницы. В его молекуле имеется два центра хиральности в положениях 2 и 3  $\gamma$ -пиранонового кольца, что обуславливает возможность существования в виде двух пар диастереомеров: *цис*-ДКВ и *транс*-ДКВ (рис. 1). В литературе описаны случаи частичной изомеризации *транс*-изомера данного флавоноида в *цис*-изомер [1].

В проекте фармакопейной статьи на фармацевтическую субстанцию ДКВ (ФС.2.4.0014, обсуждение проекта закончилось 28.07.2023) в разделе «определение» указывается 2R,3R-конфигурация действующего вещества, что соответствует *транс*-ДКВ, для которого подтвержден широкий спектр фармакологической активности [2, 3]. Информация в литературе про фармакологические свойства *цис*-ДКВ весьма скудная, что в сочетании с отсутствием в ФС.2.4.0014 метода контроля стереоизомерного состава приводит к невозможности обеспечить безопасность фармацевтической субстанции. Использование метода ВЭЖХ в тандеме с современными способами детектирования позволит разделить и идентифицировать диастереомеры.

**Цель** настоящей работы – проведение скрининговых исследований трансформации *транс*-ДКВ в *цис*-изомер под контролем ВЭЖХ-УФ-МС/МС.



**Рисунок 1. а) 2R,3S (*цис*-изомер), б) 2R,3R (*транс*-изомер), в) 2S,3R (*цис*-изомер), д) 2S,3S (*транс*-изомер); а) и б); в) и д) – пары диастереомеров; а) и в); б) и д) – пары энантиомеров**

В качестве исходного вещества использовали ДКВ, выпускаемый под маркой Лавитол® АО «Аметис» (Благовещенск, Россия). Подвижная фаза состояла из метанола (категория чистоты «для ВЭЖХ», Химмед, Москва, Россия) и дистиллированной деионизованной воды. В качестве модификатора в элюент добавляли муравьиную кислоту (категория чистоты «для масс-спектрометрии», Honeywell-Fluka, Штайнхайм, Германия).

Для приготовления стокового раствора 10 мг ДКВ растворяли в 10 мл метанола. К 100 мкл полученного раствора добавляли 900 мкл смеси вода/метанол 1:1, об. (раствор А), 900 мкл метанола (раствор Б), 900 мкл смеси вода/метанол 1:1, об. и 5 мкл 0,1 М раствора натрия гидроксида в воде (раствор В).

Хроматографическая система включала два насоса LC-30AD (Shimadzu, Киото, Япония), автосамплер SIL-20AC (Shimadzu, Киото, Япония), термостат СТО-20А (Shimadzu, Киото, Япония) с колонкой Kinetex® 2,6 мкм Biphenyl 100 Å, 100 мм × 3,0 мм (Phenomenex, Torrance, CA, USA), диодно-матричный SPD-M20A (Shimadzu, Киото, Япония) и масс-спектрометрический LCMS-8040 (Shimadzu, Киото, Япония) детектор.

Подвижная фаза состояла из компонента А (0,1 % раствор муравьиной кислоты в воде) и Б (0,2 % раствор муравьиной кислоты в метаноле). Скорость потока подвижной фазы составляла 0,65 мл/мин. Колонку термостатировали при 60 °С. Спектрофотометрический детектор был настроен на длину волны 290 нм. Время хроматографирования занимало 15 мин. Программа градиентного элюирования начиналась с 7 % компонента Б и к 15 минуте анализа достигала 21 %.

На хроматограмме растворов (рис. 2) присутствует два пика с временами удерживания 10,1 мин и 11,6 мин. Используя государственный стандартный образец ДКВ (ГСО 10766-2016), первый пик идентифицирован как *транс*-изомер данного флавоноида [4]. УФ- и МС-спектры веществ с временами удерживания 10,1 и 11,6 мин идентичны (рис. 3), что позволяет отнести их к диастереомерам одного вещества, то есть второй пик принадлежит *цис*-ДКВ, поскольку разделение осуществляли в ахиральных условиях.

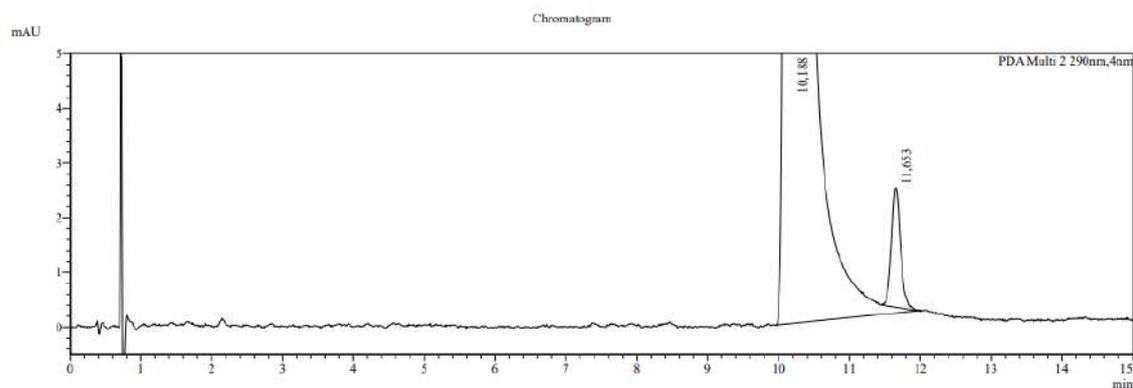


Рисунок 2. Пик с  $t_R=10,1$  мин – транс-ДКВ, пик с  $t_R=11,6$  мин – цис-ДКВ

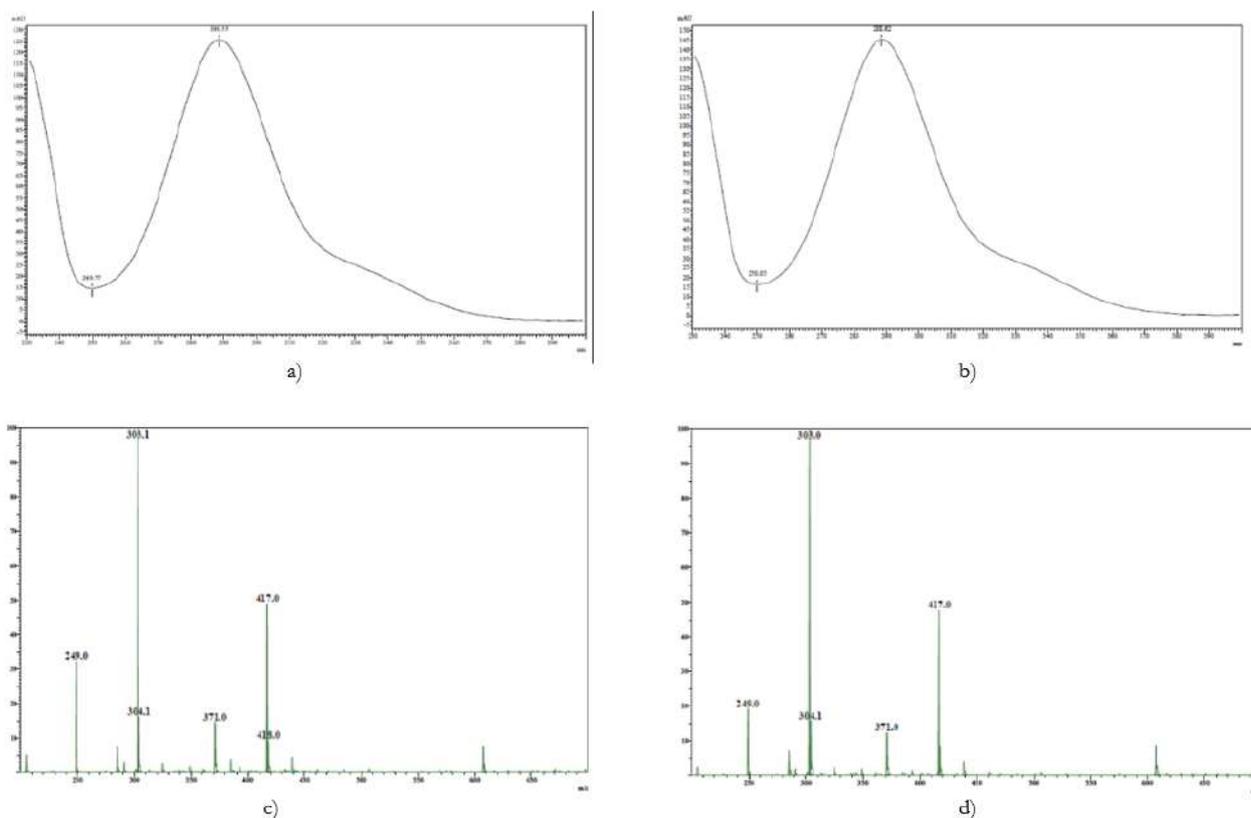


Рисунок 3. а) УФ-спектр пика с  $t_R=10,1$  мин, б) УФ-спектр пика с  $t_R=11,6$  мин, в) масс-спектр пика с  $t_R=10,1$  мин, д) масс-спектр пика с  $t_R=11,6$  мин

Результаты хроматографирования растворов А, Б и В представлены в таблице. За точку отсчета времени приняли время начала первого анализа.

Таблица – Результаты хроматографирования растворов А, Б и В

Время, мин	Площадь пика цис-ДКВ, mAU·s		
	Раствор А	Раствор Б	Раствор В
0	13942	9299	59215
45	16689	9072	-
90	21099	9642	-

При стоянии водно-метанольного раствора ДКВ происходит увеличение количества *цис*-изомера. В щелочном водно-метанольном растворе реакция образования *цис*-ДКВ идет интенсивнее. Учитывая возможность флаванонов изомеризоваться в халконы, можно прогнозировать аналогичный механизм раскрытия  $\gamma$ -пиранонового цикла у флаванолов, представителем которых является изучаемый нами ДКВ. Kiehlmann et al. в своей работе обнаружил, что кипячение спиртового раствора ДКВ, подкисленного соляной кислотой, приводит к повышению концентрации *цис*-диастереомера [1]. Однако

нам не удалось воспроизвести результаты данного эксперимента с изомеризацией в кислой среде. Скрининговые исследования показали, что *транс*-изомер переходит в *цис*-конфигурацию при добавлении щелочи.

В рамках дальнейшего исследования планируется уточнить механизм изомеризации, оптимизировать условия получения и накопить *цис*-ДКВ для исследования его физико-химических и фармакологических свойств.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 075-15-2022-305).

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

31.23.39 Кумарины, флавоноиды, антоцианины и родственные соединения

31.21.15 Вопросы строения и стереохимия

31.19.29 Анализ органических веществ

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Селиванова И. А. [и др.]. Исследование кристаллической структуры дигидрокверцетина // Химико-фармацевтический журнал. 1999. Т.33. N4. С. 51-53.
2. Kiehlmann E., Li E. P. M. Isomerization of Dihydroquercetin // Journal of natural products. 1995. Vol. 58(3). P. 450–455.
3. Rogovskii V. S. [et al]. Antioxidant and anti-inflammatory activities of dihydroquercetin, its aminomethylated derivative, and their inclusion complexes with cyclodextrin. // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2021. Vol. 55. P. 778–780.
4. Tukhovskaya E. A. [et al]. Taxifolin reduces blood pressure in elderly hypertensive male wistar rats // Bulletin of experimental biology and medicine. 2022. Vol. 174(1). P. 29–32.

#### SUMMARY

#### INVESTIGATION OF *trans*-DIHYDROQUERCETIN ISOMERIZATION VIA HPLC-UV-MS/MS

**Pankov D.I.**<sup>1</sup>, 1<sup>st</sup> PhD student (ORCID: 0009-0007-6195-6400), **Tokareva M.A.**<sup>2</sup>, 2<sup>nd</sup> PhD student,

**Korochkina M.D.**<sup>1</sup>, 2<sup>nd</sup> year student

Scientific supervisor: **Terekhov R.P.**<sup>1</sup>, Ph.D., Associate Professor, **Melnikov E.S.**<sup>1,2</sup>, Ph.D., Associate Professor,

**Selivanova I.A.**<sup>1</sup>, Doctor of Pharmacy, Professor

<sup>1</sup>First Moscow State Medical University (Sechenov University), A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy,  
Department of Chemistry

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

<sup>2</sup>I. V. Davydovsky City Clinical Hospital

11 Yauzskaya str., Moscow, Russian Federation, 109240

**E-mail:** pankov\_d\_i@staff.sechenov.ru

The dihydroquercetin (DHQ) molecule has two chirality centers at positions 2 and 3 of the  $\gamma$ -pyranone ring. It makes possible for DHQ molecules to exist in the forms of two pairs of diastereomers: *cis*-DHQ and *trans*-DHQ. A wide range of biological activity has been confirmed for *trans*-DHQ. However, to best of our knowledge the information about pharmacological properties of *cis*-DHQ is poor. The objective of current paper was to carry out screening studies of the transformation of *trans*-DHQ into *cis*-diastereomer using HPLC-UV-MS/MS as a control method. We found that aqueous-methanol medium results in increase of *cis*-isomer amount. The addition of alkaline intensify the transformation.

**Key words:** *diastereomers, dihydroquercetin, isomerization, high-performance liquid chromatography, spectrophotometry, mass-spectrometry.*

#### REFERENCES

1. Selivanova I. A. [et al]. Study of the crystalline structure of dihydroquercetin // Pharmaceutical Chemistry Journal. 1999. Vol. 33(4). P. 222–224. (In Russ).
2. Kiehlmann E., Li E. P. M. Isomerization of Dihydroquercetin // Journal of natural products. 1995. Vol. 58(3). P. 450–455.
3. Rogovskii V. S. [et al]. Antioxidant and anti-inflammatory activities of dihydroquercetin, its aminomethylated derivative, and their inclusion complexes with cyclodextrin. // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2021. Vol. 55. P. 778–780.
4. Tukhovskaya E. A. [et al]. Taxifolin reduces blood pressure in elderly hypertensive male wistar rats // Bulletin of experimental biology and medicine. 2022. Vol. 174(1). P. 29–32.

## ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Рак Е.И.**, асп. 1 года (ORCID: 0009-0009-1526-4846)

Руководитель: **Смирнов В.В.**, профессор, д.ф.н. (ORCID: 0000-0002-8232-6682)

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:** rak.elizavetka@mail.ru

Лекарственные препараты на основе пептидов активно применяются в медицинской практике с давних времён. При разработке методик контроля качества пептидных препаратов необходимо учитывать особенности их строения, растворимость, размер, полярность и другие характеристики.

**Ключевые слова:** *пептидные препараты, пептиды, особенности, контроль качества, специфика.*

Контроль качества лекарственных препаратов является одним из ключевых аспектов обеспечения их безопасности и эффективности. В настоящее время, применение пептидных лекарственных препаратов является широко распространённым в обеспечении медицинской помощи населению благодаря их высокой селективности, низкой токсичности и широкому спектру действия.

Контроль качества пептидных препаратов, также как и других низкомолекулярных препаратов, включает в себя качественную оценку (определение подлинности), количественное определение (определение концентрации действующего вещества) и оценку чистоты (определение родственных примесей, посторонних примесей, остаточных растворителей). Для анализа лекарственного препарата пептидной структуры необходимо подбирать оптимальные методы определения физических и химических свойств исходя из их структуры, это позволит добиться высокой чувствительности анализа и получить точные и воспроизводимые результаты.

Пептидные препараты получают из органов и тканей животных (органопрепараты), из пептидных гормонов (тиреоидные гормоны), полусинтетическим (аналоги вазопрессина) и синтетическим методами (тетрапептиды).

Среди пептидных лекарственных препаратов можно выделить следующие классы:

- 1) пептидные вакцины;
- 2) противоопухолевые пептиды;
- 3) пептидно-лекарственные конъюгаты;
- 4) цитокиномиметические пептиды;
- 5) антимикробные пептиды;
- 6) диагностические пептиды.

**Цель.** Выявить особенности, влияющие на контроль качества пептидных препаратов.

Основными трудностями контроля качества природных пептидов являются их низкая концентрация в природных источниках, наличие стадии извлечения и очистки пептида из природного источника, а также его стабилизация и предотвращение фрагментации. В свою очередь, для синтетических и полусинтетических пептидов наличие стадии синтеза также сопровождается образованием родственных примесей, например промежуточных продуктов, а наличие стадии очистки приводит к наличию в препарате остаточных органических растворителей, что так же необходимо контролировать.

В мировой практике для исследования пептидов наиболее распространён метод ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием. Для идентификации первичной структуры крупных пептидов, возможно использование пептидного картирования; для оценки чистоты – вертикальный электрофорез в полиакриламидном геле в восстанавливающих (редуцирующих) и невосстанавливающих (нередуцирующих) условиях, капиллярный электрофорез, иммуноблоттинг, капиллярное изоэлектрическое фокусирование, ВЭЖХ.

Структура пептидной молекулы определяет условия проведения анализа. Например, для разделения гидрофильных полярных соединений обычно используют обращенно-фазовую хроматографию; для пептидов с короткой цепью, а также с низкой гидрофобностью – нормально-фазовую ВЭЖХ. В свою очередь, выбор обращённой фазы определяется размером и гидрофобностью пептидов: для пептидов с короткой цепью, гидрофильных пептидов используют фазы C8 и C18, для крупных и гидрофобных – фазы C3, C4, C6.

Для уменьшения полярности пептидов и обеспечения лучшего удерживания адсорбентом оптимальным диапазоном pH элюента является 2-3. Также для увеличения времени удерживания пептидов в состав подвижной фазы вводят модификаторы (трифторуксусная, муравьиная кислоты) или ион-парные реагенты (противоионы), которые способны образовывать ион-пары с положительно заряженными группировками пептидов. В качестве органического компонента подвижной фазы чаще всего используется ацетонитрил, так как он прозрачен в УФ-области до 200 нм, обладает низкой вязкостью, высокой летучестью и хорошей селективностью.

При детектировании пептидных веществ чаще используют диапазон длин волн – выше 250 нм. При отсутствии хромофоров, которые способны поглощать УФ-излучение в этой области, используют метод дериватизации, которая, в свою очередь, может затруднить дальнейший анализ пептидов.

Установлено, что пептиды с концевым остатком аргинина показывают более высокие интенсивности сигнала.

В вертикальном электрофорезе можно изменять pH буфера, получать гели с широким диапазоном размером пор, вводить детергенты, однако одномерный гель-электрофорез ПААГ не способен фракционировать смеси, содержащие

более 100 белков. Для анализа сложных смесей белков, полученных от целых клеток, тканей или биологических жидкостей, используют двумерный гель-электрофорез (2Д-электрофорез): сначала белки разделяют по заряду согласно их изоэлектрической точке путем изоэлектрического фокусирования (ИЭФ), а затем согласно их молекулярной массе с помощью электрофореза в ПААГ.

Таким образом, при разработке методик контроля качества пептидных препаратов следует обращать внимание на следующие характеристики:

1) Размер молекулы.

Пептидные связи, образованные аминокислотными остатками с разветвленной боковой цепью, часто менее стабильны из-за стерических препятствий.

Крупные частицы имеют большее сопротивление и электростатические силы, действующие на нее. Вследствие этого, молекулы большего размера имеют меньшую электрофоретическую подвижность.

2) Конформация.

Глобулярные белки имеют большую электрофоретическую подвижность, чем фибриллярные в гель-электрофорезе.

3) Строение боковых цепей.

К гидрофильным относятся радикалы, содержащие карбоксильную/гидроксильную/тиольную/аминогруппу. В свою очередь, к гидрофобным относятся радикалы, содержащие метильные группы, алифатические цепи или циклы.

Анализ молекул на основе их гидрофобных свойств предполагает использование обращенно-фазовой хроматографии, гидрофильных – жидкостной хроматографии гидрофильного взаимодействия.

4) Растворимость.

Пептид должен хорошо растворяться в растворителях или буферах, которые будут использоваться в дальнейшем. Например, выпадение осадка в колонке хроматографической системы может привести к ее загрязнению и поломке прибора из-за резкого перепада давления.

5) Заряд.

Чем сильнее заряд молекулы, тем выше ее скорость миграции в геле.

6) Изоэлектрическая точка (ИЭТ) пептида.

Чем больше значения рН отличаются от значения ИЭТ, тем больший суммарный заряд несет молекула и тем выше скорость ее движения к электроду.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.25.15 Структура и свойства природных и синтетических высокомолекулярных соединений

84.01.11 Современное состояние и перспективы развития стандартизации

УДК 61:615.1(06)

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКОТОКСИЧНОСТИ ПРОДУКТОВ ХИМИЧЕСКОЙ ДЕСТРУКЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ НА ПРИМЕРЕ АМОКСИЦИЛЛИНА ТРИГИДРАТА

Рубанкова М.С., студ. 5 курса, Михайлова Н.И., ст. преподаватель

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:** marirubankova@gmail.com

В результате данного исследования при помощи биоиндикатора кресс-салата (*Lepidium sativum*) определена экотоксичность продуктов химической деструкции амоксициллина тригидрата, проводимой путем кислотного и щелочного гидролиза в различных условиях.

**Ключевые слова:** химическая деструкция, бета-лактамы, антибиотики, амоксициллин, экотоксичность, кресс-салат, *Lepidium sativum*.

На сегодняшний день остро стоит вопрос об утилизации медицинских отходов, к которым, в числе прочих, относятся фармацевтические отходы (просроченные, неиспользованные лекарственные средства (далее – ЛС) и т. д.) из-за их вероятного неблагоприятного воздействия на окружающую среду. Первые сообщения о наличии ЛС в сточных водах и природных водных резервуарах были опубликованы еще в 1977 году, и с этого момента данная тема не теряет своей актуальности.

Существующие методы утилизации фармацевтических отходов имеют ряд недостатков. В качестве перспективного альтернативного метода может рассматриваться утилизация ЛП путем их химической деструкции.

Использование антибактериальных ЛС сопряжено с риском развития антибиотикорезистентности, которая значительно повышается при их попадании в окружающую среду. Методы химической деструкции предполагают полное или частичное разрушения химической структуры ЛС, что позволит ограничить контакт нативной структуры антибактериальных ЛС с микроорганизмами окружающей среды и уменьшить риск развития к ним антибиотикорезистентности.

**Цель:** определение экотоксичности продуктов гидролиза антибактериальных ЛС на примере амоксициллина тригидрата.

В качестве объекта исследования была использована фармацевтическая субстанция амоксициллина тригидрата. На основе анализа его химической структуры и ожидаемых химических свойств для деструкции был выбран метод гидролиза.

Для исследования готовили 1 % водный раствор амоксициллина тригидрата, к которому для растворения субстанции добавляли раствор хлористоводородной кислоты разведенной (соотношение 20:1) (далее – испытуемый раствор).

Процесс деструкции амоксициллина тригидрата в ходе гидролиза в составе полученного раствора проводили:

- без добавления реактивов;
- при добавлении равного объема раствора натрия гидроксида разведенного.

Анализ степени протекания реакций химической деструкции проводился при помощи абсорбционной спектрофотометрии в УФ и видимой областях, путем регистрации спектров поглощения в диапазоне длин волн от 200 до 800 нм. В качестве контрольного раствора использовался растворитель – вода дистиллированная. Регистрация результатов проводилась на спектрофотометре Solar серии RB2201.

Для получения спектра поглощения анализируемых образцов отбирали по 0,025 мл исходных растворов и доводили до 5,00 мл водой дистиллированной (1:200).

Гидролиз полученных растворов проводился без нагревания и при нагревании на водяной бане в течение одного часа при температуре 60 °С.

Период проведения исследования составил 141 день. Растворы выдерживались в помещении при комнатной температуре вдали от прямых солнечных лучей.

Исследование экотоксичности продуктов деструкции амоксициллина тригидрата проводили с использованием биоиндикатора кресс-салата (*Lepidium sativum*). Срок проведения исследования составил 5 дней. Количество семян, используемых для исследования 1 образца – 30 штук.

Исследуемые растворы доводились до pH 5,0-7,5 (за исключением исходных образцов). Растворы разводились водой дистиллированной (в соотношении 1:2) и вносились ежедневно в объеме 1,5-2,0 мл. В качестве контрольного раствора использовалась вода дистиллированная. Для исследования использовались исходные образцы, которые не подвергались химической деструкции, и образцы, подвергшиеся щелочному гидролизу без нагревания и после нагревания.

В ходе протекания реакции гидролиза амоксициллина тригидрата в составе испытуемого раствора наблюдается изменение спектра поглощения: уменьшение оптической плотности в области максимума поглощения исходного раствора (228 нм) на 24,30 % после нагревания и 18,4 % без нагревания, и появление нового максимума поглощения при 353 нм, что свидетельствует об изменении химической структуры исследуемого вещества в ходе его химической деструкции. При анализе данных спектров поглощения выявлено более интенсивное протекание реакции после нагревания. Также наблюдалось изменение цвета раствора как после нагревания (раствор приобрел светло-желтый цвет), так и без нагревания (раствор постепенно приобретал более интенсивную желтую окраску).

В результате гидролиза амоксициллина тригидрата в составе испытуемого раствора при добавлении к нему равного объема гидроксида натрия разведенного наблюдается уменьшение оптической плотности в области максимума поглощения исходного раствора (246 нм) на 43,82 % после нагревания и 26,18 % без нагревания и появление нового максимума поглощения при 377 нм. При анализе данных спектров поглощения выявлено более интенсивное протекание реакции после нагревания. Также наблюдалось изменение цвета раствора как после нагревания (раствор приобрел светлый оранжево-желтый цвет), так и без нагревания (раствор постепенно приобретал более интенсивную желтую окраску).

Результаты исследования экотоксичности приведены в таблице.

**Таблица – Результаты исследования экотоксичности продуктов деструкции амоксициллина тригидрата**

	День 1-2	День 3	День 4	День 5	Внешний вид растений на 5 день
	Проросшие семена/все семена	Проросшие семена/зеленые растения	Проросшие семена/зеленые растения	Проросшие семена/зеленые растения	
ИО амоксициллина	26/30	28/0	29/0	29/0	Нет зеленых растений (обусловлено низким pH) (рис. 1)
Амоксициллин + NaOH	19/30	26/20	28/25	28/27	Здоровые зеленые растения (рис. 2)
Амоксициллин + NaOH, t	22/30	27/22	30/28	30/29	Здоровые зеленые растения (рис. 3)
Контроль (вода)	25/30	30/24	30/28	30/28	Здоровые зеленые растения (рис. 4)



Рисунок 1. ИО амоксициллина



Рисунок 2. Амоксициллин + NaOH



Рисунок 3. Амоксициллин + NaOH, t



Рисунок 4. Контроль (вода)

В первый и второй день исследования оценивалось количество проросших семян по отношению ко всем семенам. В дальнейшем (после появления зеленых растений) оценивалось количество зеленых растений по отношению ко всем проросшим семенам.

У исходного образца амоксициллина отсутствуют зеленые растения, что, предположительно, обусловлено низким значением pH исходного раствора (так как он не подвергался нейтрализации). Образцы амоксициллина, подвергшиеся химической деструкции, не показали значимого угнетения роста и развития растений *Lepidium sativum*.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о протекании процесса химической деструкции испытуемых веществ при выбранных методиках. В результате гидролиза амоксициллина тригидрата наблюдаются уменьшение оптической плотности в области максимума поглощения исходного раствора (228 нм в кислой среде и 246 нм в щелочной среде) и появление нового максимума поглощения при 353 нм в кислой среде и 377 нм в щелочной среде, что свидетельствует об изменении химической структуры исследуемого вещества и образовании продуктов деструкции. При этом более интенсивное протекание реакции наблюдалось при нагревании.

Изучение экотоксичности продуктов, образовавшихся в процессе обезвреживания 1 % раствора амоксициллина, показало, что они не нарушают рост и развитие растений *Lepidium sativum*, что свидетельствует о меньшей экотоксичности продуктов его деструкции по сравнению с нативным ЛС.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

34.47.51 Экологическая токсикология

УДК 54:544.174.2

### АТОМНО-ЭМИССИОННЫЙ СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВИТАМИНОВ

Смолина С.А., студ. 3 курса, Мику И.Е., студ. 3 курса

Научный руководитель: **Радин М.А.**, кандидат химических наук, доцент,  
заведующий кафедрой физической и коллоидной химии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

**E-mail:** sofya.smolina@spcru.ru

В ходе работы был изучен метод атомно-эмиссионной спектроскопии. Проведен качественный и полуколичественный анализ проб витаминов, результаты сопоставлены с нормативным документом, нарушения не обнаружены, но найдены некоторые отклонения от указанного производителем состава. В ходе работы были выявлены преимущества и недостатки данного метода анализа.

**Ключевые слова:** физико-химический метод анализа витаминов, атомно-эмиссионный спектральный анализ, оптическая атомная спектроскопия, электронный спектр, элементный состав, микроэлементы, макроэлементы, тяжелые металлы.

Витамины являются незаменимыми органическими веществами, необходимыми для нормального роста, развития и жизнедеятельности всего организма, так как участвуют во множестве биохимических процессов. Большинство витаминов не синтезируется в организме человека, а витаминов, синтезирующихся микрофлорой кишечника, недостаточно для удовлетворения потребностей организма, поэтому витамины должны поступать с пищей. Многие витамины выполняют свою роль в обмене веществ в тесном взаимодействии с теми или иными минеральными элементами.

При рациональном питании в организм с пищей поступают все необходимые витамины и микроэлементы, однако значительная часть людей не питается правильно. Восполнить возникающий дефицит помогают витаминно-минеральные комплексы. Поскольку какие-то количества микроэлементов попадают к нам с пищей, то необходимо знать количественное содержание этих микроэлементов в таблетках, чтобы исключить передозировку. Если это не учитывать, то элементы будут копиться в организме, что в итоге отрицательно скажется на здоровье. Например, избыточное накопление железа приводит к отложению металла в органах (печень, поджелудочная железа, суставы, сердце). Явления отравления железом выражаются рвотой, диареей (иногда с кровью), падением артериального давления (АД), параличом центральной нервной системы (ЦНС) и воспалением почек. При избытке кальция наблюдаются: мышечная слабость, затруднение координации движений, деформация костей позвоночника и ног, хронический гипертрофический артрит, тошнота, рвота, боли в брюшной полости, полиурия, никтурия и другое. Избыток цинка задерживает рост и нарушает минерализацию костей. Повышенное содержание натрия опасно задержкой воды в организме (что приводит к отекам), ростом возбудимости миокарда, развитием гипертензивных состояний.

На сегодняшний день фармацевтический рынок переполнен витаминными препаратами, имеющими различные составные элементы. Поскольку дозы витаминов имеют маленький объем, таблетки приходится увеличивать, добавляя наполнители, консерванты и в небольших дозах – другие химические вещества. Но что-то из этого производитель может не указать на упаковке продукта, или указать не совсем верное количество компонента. А знание элементного состава, как было выяснено выше, является очень важным. Поэтому качественный и количественный анализ витаминов является актуальным.

**Целью** работы является исследование элементного состава витаминов методом атомно-эмиссионного спектрального анализа (АЭСА).

**Задачи:**

1. Изучить метод АЭСА.
  2. Провести качественный и полуколичественный анализ проб витаминов.
  3. Сравнить результаты с составом, указанным на упаковках.
  4. Для элементов, определенных количественно, сравнить с предельно допустимыми концентрациями и суточными нормами.
  5. Сделать выводы о применимости данного метода в фармацевтической отрасли, выявить преимущества и недостатки.
- В качестве объектов исследования выступили 3 пробы витаминов: аскорутин, витаминно-минеральный комплекс, рибоксин.

Исследование проводилось методом АЭСА, основанном на регистрации оптических спектров (качественный анализ) или измерении интенсивности отдельных спектральных линий определяемых элементов (количественный анализ).

Спектры испускания, или эмиссионные, получают при возбуждении атомов. В основном состоянии, когда электроны находятся на нижних (начальных) уровнях, атомы обладают минимальной энергией и не излучают. Под влиянием внешних воздействий (высокая температура, столкновение с быстролетающими частицами) атомы получают дополнительную энергию и валентные электроны переходят на более высокие энергетические уровни. Такое состояние атома называется возбужденным, оно является нестабильным, и примерно через  $10^{-8}$  секунд каждый атом самопроизвольно возвращается в основное или другое устойчивое промежуточное состояние. Освобождающаяся при этом энергия испускается в виде кванта света  $h$ .

Набор квантов с одинаковой энергией образует одну спектральную линию. Совокупность спектральных линий образует эмиссионный спектр. Чем больше у атома валентных электронов, тем больше количество разрешенных переходов и, следовательно, больше линий в спектре. Таким образом, атомный спектр носит сугубо индивидуальный характер.

Наиболее интенсивные линии спектра называют аналитическими. Визуально сравнивая интенсивность аналитических линий в пробе и в стандартном образце (с известной концентрацией), можно произвести полуколичественную оценку неизвестного содержания элемента в пробе, поскольку при определенной температуре интенсивность спектральной линии пропорциональна концентрации соответствующего элемента. Если на аналитическую линию с какой-либо стороны накладывается другая линия, то получить корректное значение интенсивности, а значит и количественное содержание, становится затруднительным. Тем не менее, при частичном перекрытии остается возможность использования линии для качественного определения.

Так как в атомной спектроскопии аналитический сигнал (электромагнитное излучение) генерируется при возбуждении частиц в атомарном состоянии, для реальных объектов необходимы предварительное испарение и атомизация. В качестве атомизатора мы использовали дуговой разряд, удобный для исследования порошковых проб и позволяющий возбуждать резонансные линии большинства элементов Периодической системы (исключение составляют галогены, инертные газы). Резонансные линии соответствуют переходу между основным и первым возбужденным уровнем, и являются самыми чувствительными.

Основными элементами спектральной установки являются: источник света, в котором осуществляется испарение и атомизация вводимой пробы; спектральный прибор, раскладывающий излучение от источника в спектр с помощью диспергирующего элемента; детектор, фиксирующий зависимость интенсивности спектральной линии от длины волны.

Эксперимент проводился в лаборатории спектральных методов анализа НИИ химии СПбГУ на установке, включающей в себя спектрограф ДФС-452 с фотодиодной системой регистрации (рис.1). Электрод с анализируемой пробой и противозлектрод закрепляют вертикально друг под другом с использованием штатива УШТ-4, который находится в камере разряда (КР). Конструкция штатива позволяет перемещать электроды как по отдельности, так и вместе для установки межэлектродного промежутка на оптической оси спектрального прибора. При горении дугового разряда угольные электроды нагреваются, проба поступает в плазму за счет испарения, далее происходит ее атомизация и возбуждение образовавшихся атомов. Для создания плазмы используется генератор ИВС-28 в режиме дуги переменного тока. Условия проведения исследования: сила тока 18 А, напряжение 380 В, время дугового разряда 5-6 с, температура плазмы 4000 °С.

Осветительная система (ОС) – кварцевый линзовый конденсатор, направляет излучение плазмы во входную щель (ВЩ) спектрографа, где гомоцентрический пучок света преобразуется в параллельный, который, отражаясь от сферического зеркала, попадает на дифракционную решетку (ДР), разлагающую свет в спектр. Она имеет 1200 штрихов на 1 мм, работает во втором порядке. Спектральный диапазон прибора – от 190 до 1100 нм, обратная линейная дисперсия –  $0,5 \div 0,2$  нм/мм во втором порядке. Фокусное расстояние зеркального объектива: 1000 мм. В фокальной плоскости сферического зеркала установлен многоканальный анализатор эмиссионных спектров (МАЭС) – полупроводниковые многоэлементные фотоприёмники. 2580 фотодиодов расположено в ряд, каждый шириной 12,5 мкм и длиной 1 мм. В анализаторе установлено 5 диодных линеек, термостабилизированных с помощью полупроводниковых электрохолодильников Пельтье. Спектральный диапазон чувствительности фотоприёмников находится в области от 200 нм до 1000 нм. БП – блок питания МАЭС.

Цифровая обработка спектральных данных существенно упрощает процесс идентификации в связи с использованием баз данных линий элементов. В данном исследовании мы использовали программное обеспечение «Атом 3.3». Со всех установленных в МАЭС диодных линеек во время работы производится регулярное считывание сигналов с заданным интервалом времени, называемым временем экспозиции. Эти сигналы проходят через усилитель, аналого-цифровой преобразователь (АЦП) и через контроллер передаются в компьютер, где в виде численных значений принимаются программой «Атом 3.3».

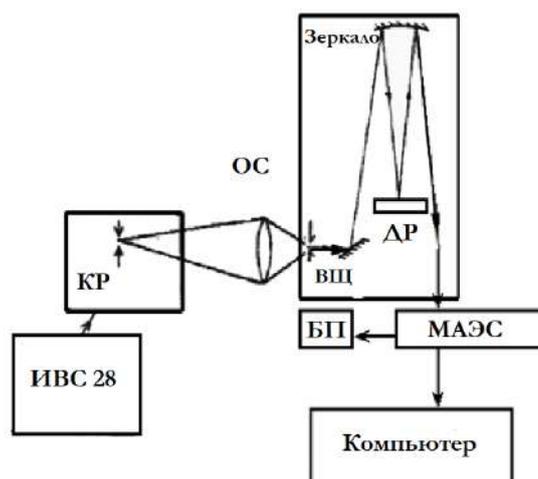


Рисунок 1. Блок-схема спектральной установки

Для количественного определения кадмия, меди и цинка были приготовлены в колбах на 25 мл стандартные образцы из головных растворов кадмия, меди, имеющих концентрации 375 мг/л; цинка – 3750 мг/л. Для получения следующих концентраций кадмия и меди стандартных образцов в угольном порошке: 0,1 мг/г; 0,3 мг/г; 1 мг/г; 3 мг/г; были приготовлены их растворы с концентрациями соответственно 12,5 мкг/мл; 37,5 мкг/мл; 125 мкг/мл и 375 мкг/мл из головных растворов. А для концентраций цинка в угольном порошке: 1 мг/г; 3 мг/г; 10 мг/г; 30 мг/г были приготовлены растворы с концентрациями соответственно 125 мкг/мл; 375 мкг/мл; 1250 мкг/мл и 3750 мкг/мл. В результате анализа стандартов были получены градуировочные зависимости (рис. 2), в сравнении с которыми определяется концентрация искомого элемента.

Также был проведен анализ холостой пробы с чистым графитовым порошком. С помощью ступки и пестика мы измельчили образцы витаминов, загрузили их в полости электродов и зарегистрировали спектры всех проб.

В полученном спектре пробы №2 (витаминно-минеральный комплекс) видно, что у многих элементов значения интенсивностей выделены красным в таблице анализа (рис. 3). Такие значения являются «зашкаленными». Это означает, что элементы с такими значениями содержатся в пробе в макроколичествах. Точное содержание таких элементов мы определить не можем, только примерно оценить в сравнении с другими пиками. К ним относятся: железо, магний, марганец, натрий, кальций, алюминий, титан, кремний.

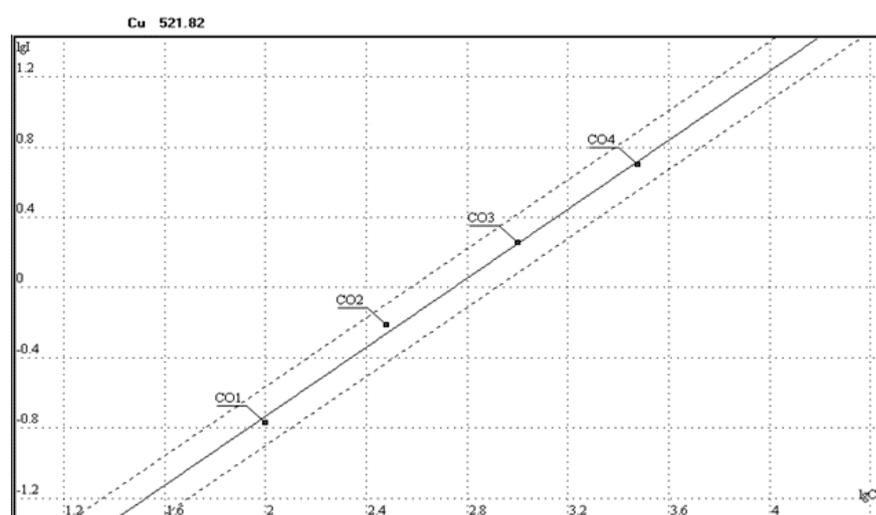


Рисунок 2. Градуировочный график для меди

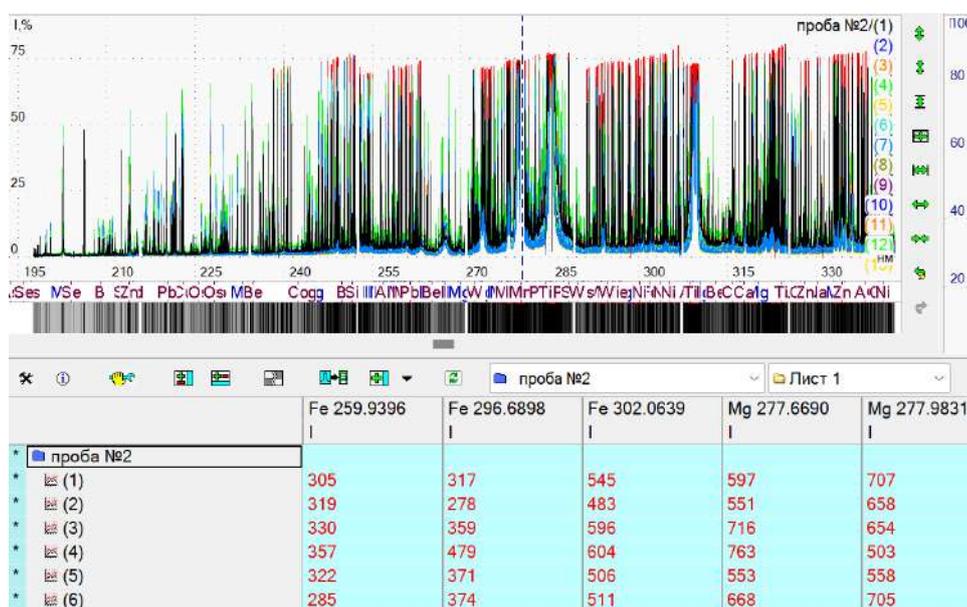


Рисунок 3. Спектр пробы №2

Для определения интенсивности пиков мы также использовали гистограммы (рис. 4) – зависимости интенсивности спектральных линий от времени горения источника света. На гистограмме первые 15 секунд (ось абсцисс) отображают результат анализа в холостом опыте, следующие 15 секунд – в первой пробе и так далее.

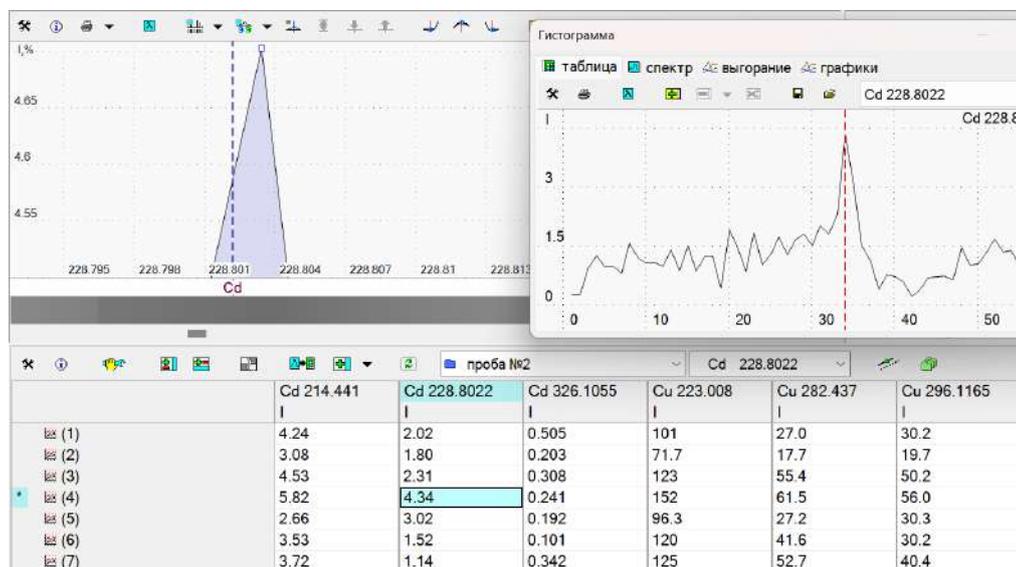


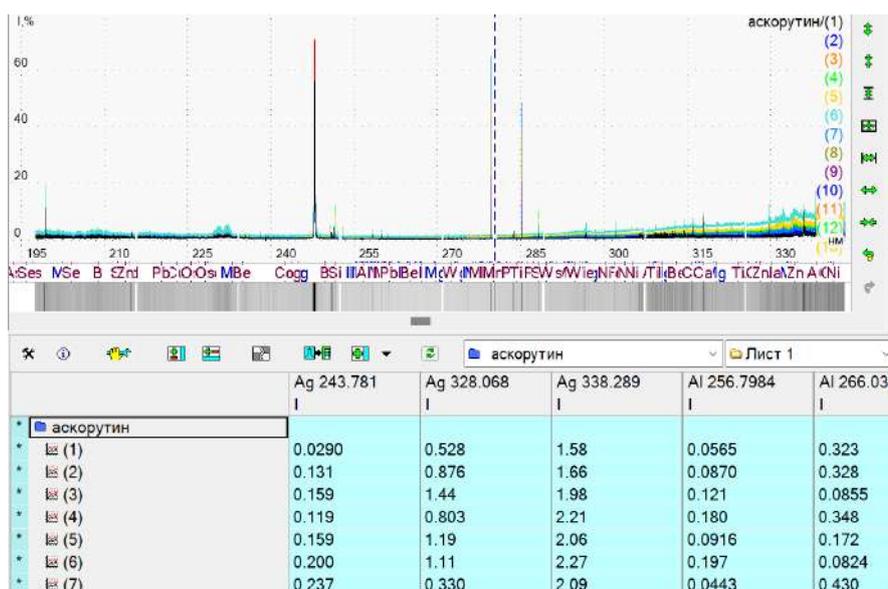
Рисунок 4. Гистограмма спектральной линии кадмия

С помощью градуировочных зависимостей мы рассчитали концентрации меди (таблица), цинка и кадмия в анализируемой пробе, они составили соответственно: 239,8833 мкг/г; 1479,108 мкг/г; 81,28305 мкг/г. Сравнив эти данные с нормами потребления микроэлементов [2], делаем вывод, что нарушений нет. Если сравнить с составом, указанным на упаковке, то можно назвать элементы, которых нет в составе (в относительно значительных концентрациях): серебро, алюминий, бор, кадмий, натрий, никель, кремний, титан (оболочку таблеток составляют алюминий, титан). Также можно сказать, что указанные минеральные вещества в составе, действительно присутствуют.

**Таблица – Расчёт концентрации меди в пробе витаминно-минерального комплекса**

Длина волны $\lambda$ , нм	Интенсивность I, %	Lg(I)	Lg(C)	Концентрация C, мкг/г
296.1165	12,7	-0,8962	1,7	50,11872
223.008	52	-0,284	2,45	281,8383
223.008	58	-0,23657	2,48	301,9952
282.437	34	-0,46852	2,3	199,5262
223.008	36	-0,4437	2,33	213,7962
296.1165	22	-0,65758	2,2	158,4893
223.008	37	-0,4318	2,35	223,8721
<b>282.437</b>	<b>39</b>	<b>-0,40894</b>	<b>2,38</b>	<b>239,8833</b>
223.008	36	-0,4437	2,33	213,7962
223.008	39	-0,40894	2,38	239,8833

В пробах №1 и №3 нет «зашкаленных значений» (рис. 5). Данные пробы, если верить составу, практически не должны содержать минеральных веществ. Проанализировав спектр, это, в целом, подтверждается. Однако мы обнаружили некоторые количества титана, алюминия, цинка, кремния, магния, железа, кальция, кадмия, марганца.



**Рисунок 5. Спектр пробы №1**

В ходе работы был исследован элементный состав трех проб витаминов.

Сделаны следующие выводы:

1. Нами был освоен и изучен метод атомно-эмиссионного спектрального анализа.
2. Были обнаружены отклонения от указанного на упаковках состава. Количественная оценка содержания элементов показала, что нарушений в концентрациях нет.
3. В ходе работы были выявлены следующие преимущества метода атомно-эмиссионной спектрометрии: способен быстро определять множество элементов в небольшой пробе (экспресс-метод), низкие пределы обнаружения (определяет следовые количества элементов), низкая себестоимость, простая пробоподготовка. Недостатки: высокие требования к квалификации аналитика, больше потенциальных помех в сравнении с атомно-абсорбционным методом.
4. Таким образом, АЭСА – современный метод контроля качества продукции, в том числе и фармацевтической, наиболее полно удовлетворяющий возрастающим требованиям производства.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.15.25 Химическая термодинамика. Термохимия. Равновесия. Физико-химический анализ, фазовые переходы

31.19.15 Анализ неорганических веществ

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lewen N. The use of atomic spectroscopy in the pharmaceutical industry for the determination of trace elements in pharmaceuticals // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2011. N 55(4). P. 653–661. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.11.030
2. Часть 2.3.1 Рациональное питание. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ: методические рекомендации // Электронный фонд правовой и нормативно-технической информации. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200037560> (дата обращения: 25.01.24)

#### SUMMARY

##### ATOMIC-EMISSION SPECTRAL ANALYSIS OF VITAMINS

**Smolina S.A.**, 3<sup>rd</sup> year student, **Miku I.E.**, 3<sup>rd</sup> year student  
Scientific supervisor: **Radin M.A.**, Ph.D. of Chemical Sciences,  
Associate Professor, Head of Department of Physical and Colloid Chemistry  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197022, St. Petersburg, Prof. Popov, 14, Russian Federation  
**E-mail:** sofya.smolina@spcru.ru

Atomic emission spectrometry method was studied in this work. Qualitative and semi-quantitative analysis of vitamin samples was carried out, the results were compared with the normative document, no violations were found, but some deviations from the composition specified by the manufacturer were found. In the course of work the advantages and disadvantages of this method were identified.

**Key words:** *physical and chemical method of vitamin analysis, atomic emission spectral analysis, optical atomic spectroscopy, electronic spectrum, elemental composition, trace elements, macronutrients, heavy metals.*

#### REFERENCES

1. Lewen N. The use of atomic spectroscopy in the pharmaceutical industry for the determination of trace elements in pharmaceuticals // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2011. N 55(4). P. 653–661. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.11.030
2. Part 2.3.1 Rational nutrition. Recommended levels of consumption of food and biologically active substances: methodological recommendations // Electronic Fund of Legal and Regulatory Technical Information. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200037560> (Accessed: 25.01.24) (In Russ).

УДК 615.099.07

#### РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ АНАЛИЗА ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

**Трошкина К.Д.**, студ. 5 курса (ORCID: 0009-0003-9687-0659),  
**Викман П.С.**, асп. 3 года, ассистент кафедры фармацевтической химии (ORCID: 0000-0002-5446-8464)  
Руководитель: **Стрелова О.Ю.**, д. фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии  
(ORCID: 0000-0001-6737-1023)  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация  
**E-mail:** kseniya.troshkina@spcru.ru

В настоящее время широкое применение в медицине нашли лекарственные препараты (ЛП), производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК, «Фенибут» –  $\beta$ -фенил- $\gamma$ -аминомасляная кислота; «Лирика» – препарат прегабаллина – (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота, «Габапентин» – 1-(аминометил)циклогексануксусная кислота, «Баклосан», действующее вещество которого баклофен – бета-(аминометил)-4-хлорбензолпропановая кислота) за счёт разнообразия их действия: противосудорожное, антипсихотическое, антидепрессивное, анальгетическое. В результате данного исследования были разработаны методики пробоподготовки экстракционным вымораживанием, обнаружения, включая количественное определение производных ГАМК в извлечениях из их водных растворов и биологических жидкостей методом ГХ-МС. Разработанная в ходе исследования методика перспективна для применения в сфере аналитической диагностики, а также для анализа крови и волос, что в свою очередь, позволит исключить ошибки, в том числе и юридические, при проведении химико-токсикологической диагностики.

**Ключевые слова:** *фенибут, прегабалин, габапентин, баклосан, баклофен, лирика, метамфетамин, кросс-реакции, ГАМК, ГХ-МС, экстракционное вымораживание.*

Злоупотребление психоактивными веществами из группы производных ГАМК связано с тем, что некоторые из них не подлежат предметно-количественному учёту (ПКУ), а эффекты, которые они оказывают, схожи с таковым от употребления наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых запрещен или ограничен в Российской Федерации. Производные ГАМК имеют множество побочных эффектов: формирование зависимости даже при употреблении малых доз, возникновение синдрома отмены, а также развитие парадоксальных эффектов (повышенная возбудимость вместо седативного эффекта) и, как следствие, увеличение употребления препаратов этой группы.

Помимо повышенного немедицинского спроса на данные ЛП ещё одним фактом, вызывающим интерес в рамках судебно-химической и химико-токсикологической экспертизы, является вероятность ложно-положительного обвинения граждан в употреблении запрещенных веществ. Так, например, в ходе метаболизма фенибута и веществ, структурно похожих на него, таких как баклофен и габапентин, образуется метамфетамин, который может быть обнаружен тест-полосками, т.е. возможно возникновение кросс-реакций [1, 3].

**Цель** данного исследования: разработка селективной методики пробоподготовки производных ГАМК из водных растворов и биологических жидкостей для целей клинической лабораторной диагностики.

Исследование проводилось с использованием следующих веществ: Габапентин капсулы 300 мг 50 шт., производитель – ПИК-ФАРМА ЛЕК, Россия, субстанция фенибута – ( $\pm$ )-4-амино-3-фенилбутановой кислоты гидрохлорида, соответствующая требованиям ФС 42-2309-96, Баклосан таблетки 25 мг 50 шт, производитель – Польшфарма, Польша, Прегабалин капсулы 150 мг (торговое наименование – «Лирика»), производитель – Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, США.

Анализ проводили на микроколоночном жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence (Япония), газовом хроматографе с масс-селективным детектированием (ГХ-МС) Agilent Technologies (США) 7890А/5977 MSD в *условиях*: капиллярная колонка HP-5ms (30 м \* 0,25 мм \* 0,25 мкм); газ-носитель гелий марки «А» (99,995 %); скорость потока 0,8 мл/мин в режиме «постоянный поток» (constant flow); температура инжектора 260 °С; температура интерфейса 290 °С. Температура колонки программируемая: начальная 80 °С с выдержкой 1,2 мин, нагрев до 100 °С со скоростью 50 °С/мин, нагрев до 310 °С со скоростью 20 °С/мин и выдержкой 5 мин. Температура ионного источника 230 °С, температура квадруполя MSD 150 °С, энергия ионизации 70 эВ, сбор данных в режиме сканирования (SCAN), интервал масс 44–450 а.е. В инжектор хроматографа автоматически вводили 1 мкл пробы (splitless). Управление осуществлялось с помощью программы MassHunter GC/MS, обработка полученных данных проводилась в программах Chemstation Data Analysis, AMDIS (The Automatic Mass Spectral Deconvolution and Identification System), MassHunter Quantitative Analysis (США). Идентификацию пиков проводили с помощью библиотек NIST MS Search 2.2, Pmw\_TOX3.1.

Были приготовлены водные растворы 4-х производных ГАМК с концентрацией 0,1 мг/мл.

*Экстракция производных ГАМК из водного раствора (на примере габапентина)*: все операции проводились в центрифужных пробирках. К серии водных растворов изучаемых веществ с концентрацией 0,1 мг/мл добавляли по каплям раствор 10 % щавелевой кислоты или 10 % раствор аммиака до получения необходимых рН под контролем рН-метра. При помощи раствора щавелевой кислоты были получены рН=2 и рН=5, а при помощи раствора аммиака рН=9 и рН=12. Экстракционное вымораживание проводили путем добавления к модельным водным 0,1 мг/мл растворам изучаемых веществ ацетонитрила в соотношении 5:5. Далее полученные смеси помещали в мультиротатор для перемешивания в течение 15 мин на скорости 50 об./мин без виброрежима, затем помещали в морозильную камеру бытового холодильника (температура от -18 до -22 °С) на 20-25 минут [5]. После этого наблюдалось разделение на две фазы (водную и органическую). Отбирали верхний (ацетонитрильный) слой, упаривали досуха и, растворив сухой остаток в 1 мл подвижной фазы, анализировали извлечения по разработанной методике ГХ-МС.

На хроматограммах, полученных методом ГХ-МС экстрактов, наблюдали пики со временами удерживания и масс-спектрами, которое соответствовало анализируемым веществам: для габапентина (рисунки 1 и 2) около 8,1 мин, для фенибута около 9,1 мин, для прегабалина (рисунки 3 и 4) около 6,5 мин, для баклофена около 7,7 мин.

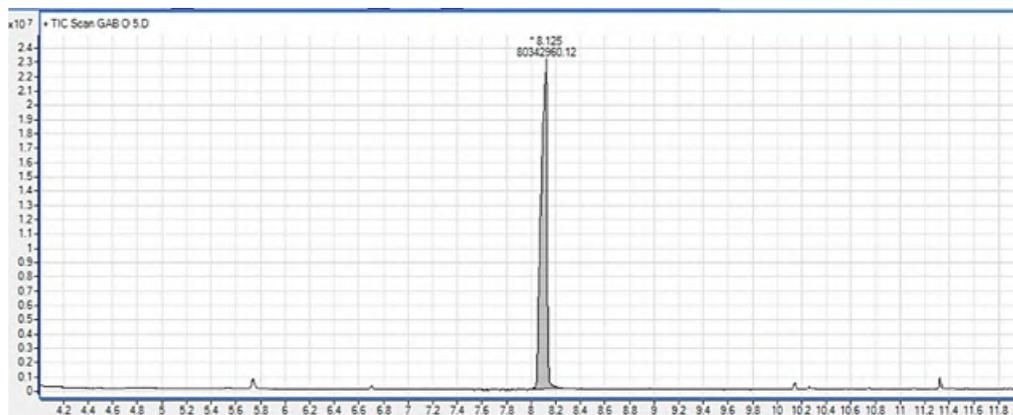


Рисунок 1. Хроматограмма габапентина, полученная методом ГХ-МС

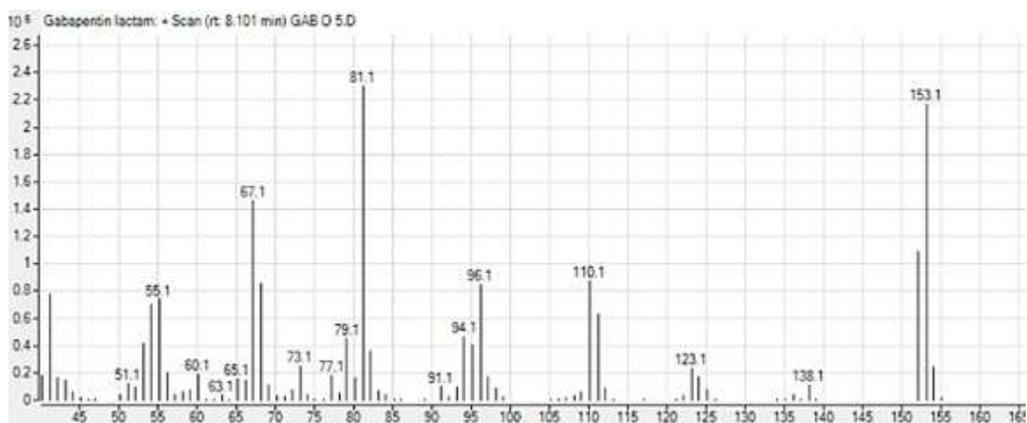


Рисунок 2. Масс-спектр габапентина, полученный методом ГХ-МС

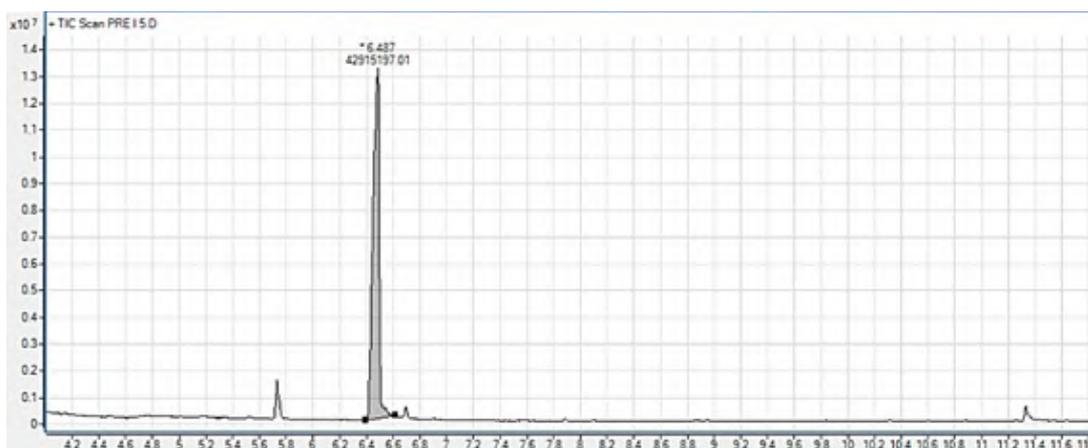


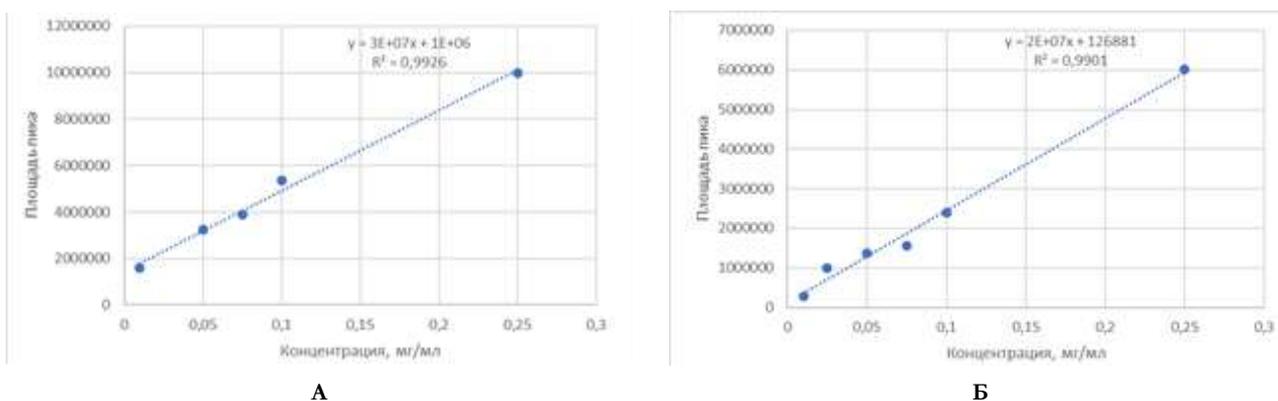
Рисунок 3. Хроматограмма прегабалина, полученная методом ГХ-МС



Рисунок 4. Масс-спектр прегабалина, полученный методом ГХ-МС

Строили градуировочные графики зависимости высот пиков от концентрации для количественного определения исследуемых веществ (хроматографирование пяти проб водных растворов с различными концентрациями; 0,5 мг/мл, 0,25 мг/мл, 0,1 мг/мл, 0,075 мг/мл, 0,05 мг/мл, 0,025 мг/мл и 0,01 мг/мл) (3 и 4).

Градуировочные графики имеют линейную зависимость в диапазоне исследуемых концентраций (5 – 1100 мкг/мл),  $0,99 \leq R \leq 1,0$ . Были определены значения 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.



**А** **Б**  
**Рисунок 5. Градуировочный график для количественного определения производных ГАМК:**  
**А – габапентин, Б – прегабалин**

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). Экспериментальные данные показали, что наибольшая степень экстракции соответствовала соотношению ацетонитрила и водных растворов производных ГАМК при pH=2.

**Таблица – Расчет степени экстракции на основании полученных хроматограмм**

pH	Степень экстракции производных ГАМК из водных растворов, %		
	Габапентин	Фенибут	Прегабалин
2	37,8±0,5	57,2±0,9	41±0,8
5	27,2±0,7	51,9±1,1	15,8±1,5
7	17,1±1,2	11,7±1,2	8,4±1
9	12,7±1,8	23,2±1,5	9,2±1,7
12	5,2±1,4	12,8±1,7	8,2±1,4

Плюсами метода экстракционного вымораживания ацетонитрилом является его быстрота, эффективность и отсутствие необходимости в дополнительной очистке пробы [10, 11]. Но, к сожалению, данный метод не лишён матричного эффекта, что связано с амфифильностью растворителей, которые применяются в данном методе.

Вот почему набирает популярность анализ волос человека, который предположительно употреблял данные токсиканты. В отличие от крови, в волосах вещества не подвергаются метаболизму и сохраняются там очень длительный период времени. По тому, в какой части волоса (как далеко от волосяной луковицы) были обнаружены молекулы исследуемого вещества можно выяснить, как давно человек принимает данный токсикант. К тому же, вещества, единожды попав в организм, откладываются в волосах, составляя как бы «память» организма обо всех веществах, поступающих в него.

В качестве дальнейшей работы планируется внедрение разработанных методик для анализа крови и 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.

В результате данного исследования были разработаны методики пробоподготовки экстракционным вымораживанием, обнаружения, включая количественное определение производных ГАМК в извлечениях из их водных растворов и биологических жидкостей методом ГХ-МС. Разработанная в ходе исследования методика перспективна для применения в сфере аналитической диагностики, а также применения для анализа крови и волос, что в свою очередь, позволит исключить ошибки, в том числе и юридические, при проведении химико-токсикологической диагностики.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.35.45 Медицинская токсикология

76.35.00 Прочие отрасли медицины и здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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/г-116849
2. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Дата обращения 10.02.2024)
3. Лисихина Н. В. Анализ эпидемиологической структуры смертельных отравлений от различных психоактивных веществ в сфере профилактики наркомании // Аллея Науки. 2018. N 8 (24). С. 117-122.

4. Стрелова О. Ю., Чувина Н. А., Слустовская Ю. В. Результаты апробации методики ферментативного гидролиза крови на экспертном материале // Джанелидзеовские чтения – 2021: сборник научных трудов. Материалы научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 16–17 апреля 2021 года. Санкт-Петербург: Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 2021. С. 159-163.

5. Чувина Н. А., Стрелова О. Ю., Ку克林 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. 2011. N 1(33). С. 154-155.

6. Подбор условий изолирования производных гамма-аминомасляной кислоты из биологических объектов для целей химико-токсикологического исследования / А. С. Миначенкова [и др.] // Инновации в здоровье нации: сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 14–15 ноября 2018 года. Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018. С. 233-237.

7. Павлова А. З., Калёкин Р. А., Орлова Т. Н. Изучение прегабалина при химико-токсикологическом исследовании // Судебная медицина. 2019. Т.5. N S1. С. 118-119.

8. Смертельное отравление баклофеном / О. А. Дукова [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. 2015. Т.58. N 1. С. 35-39. doi.org/10.17116/sudmed201558135-39

9. Крысько М. В., Фирманова А. А., Стрелова О. Ю. Оценка качества ( $\pm$ )-4-амино-3-фенилбутановой кислоты гидрохлорида (фенибута) с применением хроматографических методов анализа // XLVII Огарёвские чтения: материалы научной конференции, Саранск, 06 – 13 декабря 2019 года. Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет. 2019. С. 483-489.

10. Бехтерев В. Н., Гаврилова С. Н., Кошкареева Е. В. Использование экстракционного вымораживания для решения фармакологических и биохимических задач // Химико-фармацевтический журнал. 2008. N 42(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. N 62 (6). С. 53-57.

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF METHODS FOR THE ANALYSIS OF DERIVATIVES OF GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID IN BIOLOGICAL FLUIDS BY CHROMATOGRAPHIC METHODS

**Troshkina K.D.**, 5<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0003-9687-0659),

**Vikman P.S.**, postgraduate student of 3 years, assistant professor of Pharmaceutical Chemistry (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  
197022, St. Petersburg, Prof. Popova, Russian Federation

**E-mail:** kseniya.troshkina@spcpu.ru

At present, drugs derived from gamma-aminobutyric acid have found widespread use due to the variety of their effects: anticonvulsant, antipsychotic, antidepressant, analgesic. In addition, there have been cases of abuse of drugs in this group, as they, although psychoactive, were not included in the list of narcotic drugs and psychotropic substances, the circulation of which is prohibited or restricted in the Russian Federation. A special application has been found for agonists of GABA-A and GABA-B receptors and their derivatives [1].

These drugs include: «Phenibut» –  $\beta$ -phenyl- $\gamma$ -aminobutyric acid; «Lyrica» – a drug of pregabalin – (S) -3- (aminomethyl) -5-methylhexanoic acid, «Gabapentin» – 1- (aminomethyl) cyclohexane acetic acid, «Baclofen», the active substance of which baclofen is beta- (aminomethyl) -4 -chlorobenzene propanoic acid [2].

During the study, a method for analyzing derivatives of GABA in biological fluids by chromatographic methods, and in particular, by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), was developed. Urine, blood, and wool were used as biological objects. Before conducting the chromatography itself, extraction was performed with acetonitrile as an extractant, followed by freezing.

**Key words:** *phenibut, pregabalin, gabapentin, baclofen, methamphetamine, cross-reactions, GABA, HPLC, extraction freezing.*

## REFERENCES

1. Mrykhin V. V., Antsyborov 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).

2. State register of medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Accessed 10.02.2024). (In Russ).

3. Lisikhina N. V. Analysis of the epidemiological structure of fatal poisoning from various psychoactive substances in the field of drug addiction prevention // Alley of Science. 2018. N 8 (24) P. 117-122. (In Russ).

4. 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: collection of scientific papers. Materials of the scientific and practical conference, St. Petersburg, April 16-17, 2021. St. Petersburg: GBU St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Janelidze, 2021. P. 159-163. (In Russ).
5. Chuvina N. A., Strelova O. Yu., Kuklin V. N. The use of enzymatic hydrolysis to isolate 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 named after Kirov. 2011. N 1(33). P. 154-155. (In Russ).
6. Selection of conditions for the isolation of gamma-aminobutyric acid derivatives from biological objects for the purposes of chemical and toxicological research / A. S. Minachenkova [at al.] // Innovations in the health of the nation: materials of the VI All-Russian scientific and practical conference with international participation, St. Petersburg, November 14-15, 2018. St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, 2018. P. 230-234. (In Russ).
7. Pavlova A. Z., Kalekin R. A., Orlova T. N. The study of pregabalin in chemical and toxicological examination // Forensic medicine. 2019. Vol. 5. N S1. P. 1-2. (In Russ).
8. Fatal poisoning with baclofen / O. A. Dukova [at al.] // Forensic medical examination. 2015. Vol. 58. N 1. P. 35-39. doi.org/10.17116/sudmed201558135-39. (in Russ).
9. Krysko M. V., Firmanova A. A., Strelova O. Yu. Assessment of the quality of (±)-4-amino-3-phenylbutanoic acid hydrochloride (phenibut) using chromatographic analysis methods // XLVII Ogarev readings: Proceedings of a scientific conference, Saransk, December 06 – 13, 2019. Saransk: National research Mordovian state university, 2019. P. 483-489. (In Russ).
10. Bekhterev V. N., Gavrilova S. N., Koshkareeva E. V. The use of extraction freezing to solve pharmacological and biochemical problems // Chemico-pharmaceutical Journal. 2008. N 42(2). P. 44-46. (In Russ).
11. Bekhterev V. N., Gavrilova S. N., Shipanov I. N. The use of extraction freezing at the stage of preliminary preparation of bioassays in GC-MS chemical and toxicological analysis // Forensic medical examination. 2019. N 62 (6). P. 53-57. (In Russ).

УДК 543.544.5.068.7

## СКРИНИНГ РЕАКЦИОННОЙ МАССЫ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ПРОИЗВОДНОГО ГЛУТАРИМИДА МЕТОДОМ ВЭЖХ

**Труханова Ю.А.**, асп. 2 года обучения (ORCID: 0000-0002-4335-4488)

Руководители: **Куваева Е.В.**, кандидат фарм. наук, доцент,

**Алексеева Г.М.**, кандидат хим. наук, зав. кафедрой аналитической химии

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 скрининг реакционной массы при получении 1-(фенил(фенилимино)метил)пиперидин-2,6-диона с целью оптимизации условий синтеза. Скрининг осуществлен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по 35-минутной методике. Идентифицированы компоненты реакционной массы и сделано заключение об оптимальном соотношении реагентов, растворителя и времени протекания реакции.

**Ключевые слова:** ВЭЖХ, скрининг, пиперидин-2,6-дион, глутаримид, синтез.

Достаточно большой интерес представляют *N*-замещенные производные глутаримида, которые проявляют широкий спектр биологической активности [1-3] и могут быть преобразованы в структурно более сложные гетероциклические структуры. Получение новых *N*-замещенных производных глутаримида способствует выявлению новых закономерностей в определении структура-биологическая активность, что расширяет знания данной немаловажной области органической и медицинской химии. В литературе можно найти достаточно большое количество публикаций по способам получения *N*-замещенных производных глутаримида [4]. Однако, исходя из более ранних исследований кафедры органической химии СПбФУ, оптимальным подходом к синтезу данных производных является реакция *C,N*-диарилформамидинов с ангидридом глутаровой кислоты [5]. При разработке новой методики актуальным является скрининг реакции в ходе ее протекания. При этом наиболее корректные данные могут быть получены при анализе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Целью** работы стал скрининг реакции получения производных глутаримида с целью выявления наиболее оптимальных условий синтеза.

Для этого необходимо было решить следующие задачи:

1. Разработать методику ВЭЖХ с идентификацией пиков на хроматограмме;
2. Провести эксперименты по синтезу в различных растворителях;
3. Сделать заключение о наиболее оптимальном методе синтеза.

Синтез производного глутаримида **3** осуществляли согласно рисунку 1. Ранее методом ЯМР-спектроскопии нами было выявлено, что побочным продуктом реакции является ациклическая форма **4**.

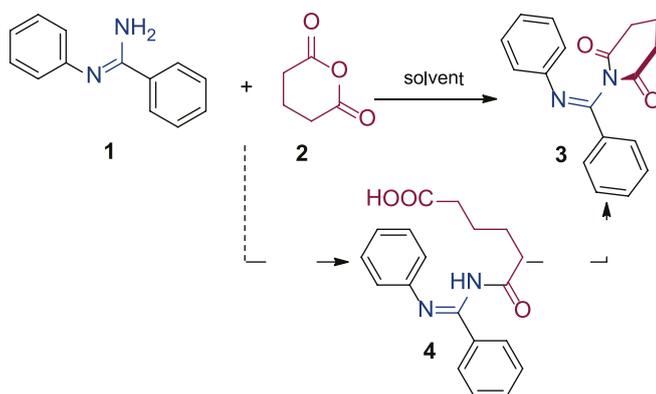


Рисунок 1. Синтез производного glutаримида **3**

Мониторинг реакции в различных растворителях проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Agilent 1100, оснащенным УФ-детектором.

Для контроля реакции из реакционной массы отбирали аликвоту объемом 100 мкл и добавляли в эппендорф, наполненный 1,5 мл ацетонитрила. Содержимое эппендорфа переносили в мерную колбу емкостью 10,0 мл, объем раствора доводили до метки ацетонитрилом и перемешивали.

Хроматографическое разделение ВЭЖХ-УФ проводили на колонке с обращенной фазой Tosoh ODS (4,6×250 мм, размер частиц 5 мкм). Подвижная фаза: 0,15 % раствор муравьиной кислоты (А) (рН 2,5 ± 0,1) и ацетонитрил (Б). Анализ проводился в градиентном режиме (Время, мин; Б, %): 0(25)→5(38); 5(38)→13(75); 13(75)→25(75); 25(75)→30(100); 30(100)→32(100); 32(100)→33(25); 33(25)→35(25). Скорость потока составляла 1,0 мл/мин. Температура колонки 30 °С. Автосамплер находился при температуре окружающей среды. Объем инъекции составлял 10 мкл, УФ-детектирование осуществляли при длине волны 254 нм.

Первоначально нами было решено исследовать реакцию в хлористом метиле, так как данный растворитель может быть легко удален после синтеза (рис. 2). На хроматограмме можно было видеть пик исходного вещества **1**, продукта **3** и неидентифицированный пик с временем удерживания (RT) 8,4 минуты.

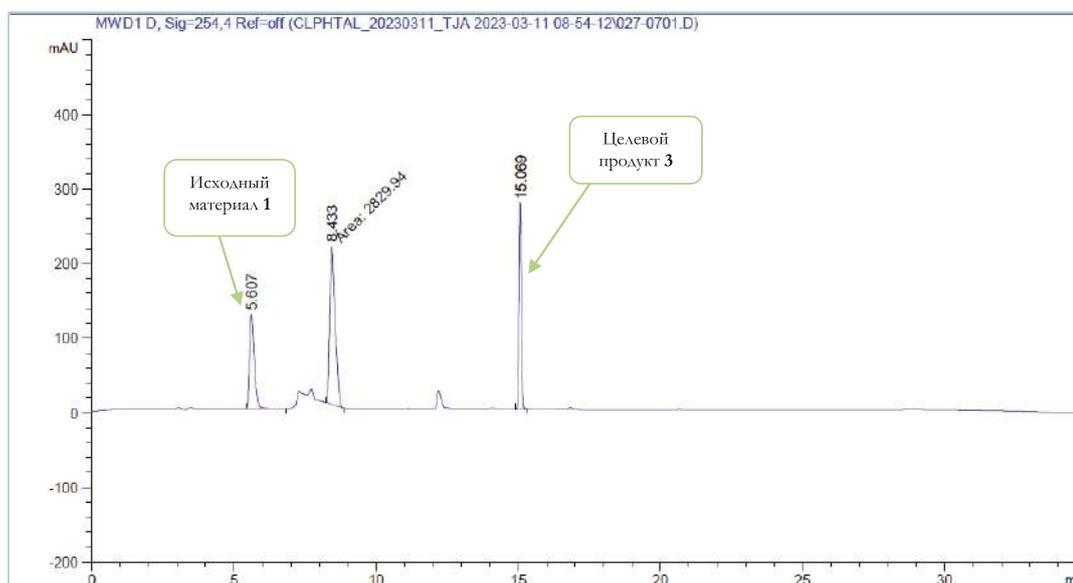


Рисунок 2. Типичная хроматограмма реакционной массы (реакция в хлористом метиле)

Исходя из предполагаемого механизма реакции, логично предположить, что пик (RT=8,4 min) относится к ациклическому интермедиату реакции **4**, который образуется при первом ацилировании амино группы.

В ходе скрининга было выявлено, что при проведении реакции при температуре окружающей среды, процесс останавливается при соотношении интермедиата/продукта около 2 к 1. При этом в бензоле, толуоле и хлористом метиле выпадает осадок смеси продуктов **3** и **4**. Кипячение в низкипящих полярных апротонных растворителях, как тетрагидрофуран, ацетонитрил, хлористый метилен, этилацетат, не приводит к хорошим выходам. В гексане реакция не протекает. Достаточно неплохие результаты были получены при кипячении в 1,4-диоксане, однако наилучшие результаты показала реакция в кипящем толуоле, когда доля целевого соединения **3** (по ВЭЖХ) достигла 92 % после 1 часа выдержки. При этом увеличение времени выдержки реакционной массы не способствовало увеличению доли **3**.

Полученный результат побудил нас к оптимизации соотношения реагентов. Далее мы варьировали избыток ангидрида **2** при фиксированном времени реакции (1 час). В результате процент **3** (по ВЭЖХ методом внутренней

нормализации) увеличился с 91,5 до 97,5 % при увеличении избытка ангидрида **2** от 1,2 до 2 моль-экв. Было также установлено, что при кипячении после 1 часа выдержки реакция выходит на «плато» и доля **3** не увеличивается. В этой связи, при условии двукратного избытка глутарового ангидрида **2**, был проведен уточненный мониторинг целевой реакции с дискретностью в 10 минут в течение 60 минут (рис. 3), что позволило зафиксировать конец реакции через 50 минут. Вместе с тем было отмечено, что наибольшая скорость реакции наблюдается в первые 10 минут, когда уже через 10 минут доля **3** составляет 87,5 %.

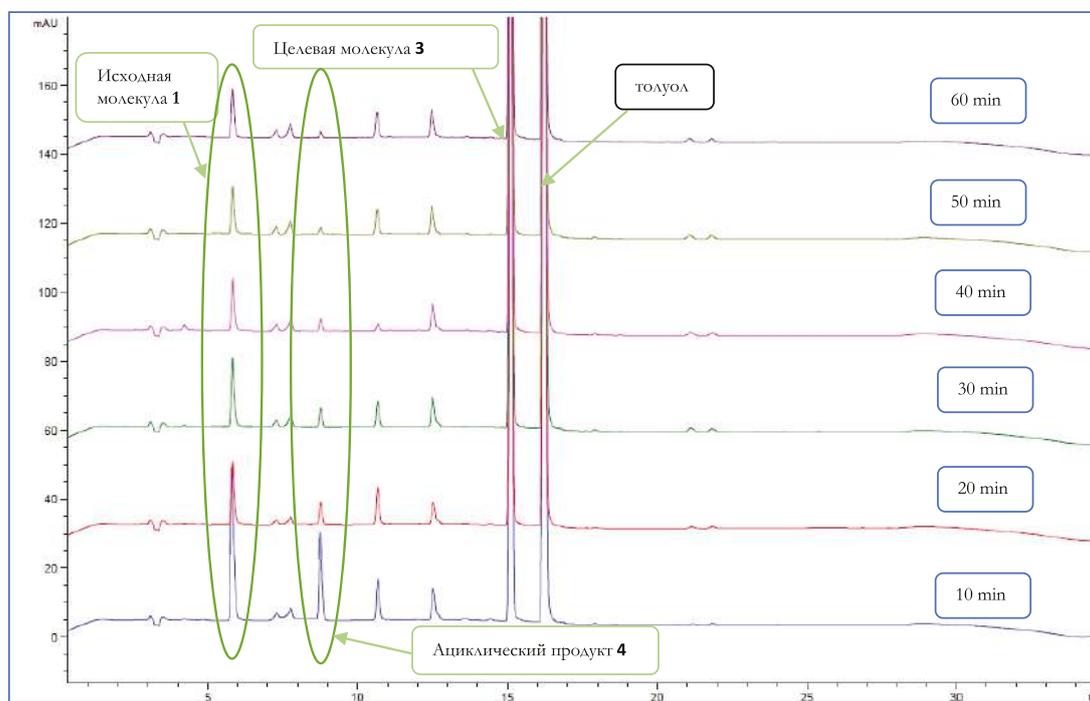


Рисунок 3. Мониторинг целевой реакции при избытке глутарового ангидрида 2,0 моль экв. (наложение хроматограмм)

По результатам оптимизации реакции получения **3** были установлены следующие условия: *N*-фенилбензамидин **1** (1 моль-экв), глутарового ангидрида **2** (2 моль-экв), 30 мл толуола, кипячение в течение 50 минут.

В ходе исследования была разработана методика скрининга методом ВЭЖХ реакционной массы при получении производного глутаримида. Сделано заключение, что наиболее оптимальным растворителем в данной реакции является толуол, при этом реакция протекает за 50 минут при кипячении при избытке глутарового ангидрида 2 моль-экв.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.19.00 Аналитическая химия

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

### ЛИТЕРАТУРА

1. The chemistry of glutarimide antibiotics / E. Glotter [et al.] // Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe. 1971. Vol. 29. P. 140-208. doi:10.1007/978-3-7091-3259-3\_3
2. Kaliraj S., Radhakrishnan J. Design, synthesis of Dioxopiperidinamide derivatives by amide coupling reaction and study of their biological activity // ChemistrySelect. 2023. Vol. 8(2). P. e202203639. doi: 10.21203/rs.3.rs-1655877/v1.
3. PROTAC'ing oncoproteins: targeted protein degradation for cancer therapy / J. M. Kelm [et al.] // Molecular Cancer. 2023. Vol. 22 (1). P. 62. doi:10.1186/s12943-022-01707-5
4. Identification and structural basis of C-terminal cyclic imides as natural degrons for cereblon / C. Heim [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2022. Vol. 637. P. 66-72. doi:10.1016/j.bbrc.2022.11.001
5. Preparation of N-and C-Functionally-Substituted Glutarimides: A Review / Y. A. Trukhanova [et al.] // Synthesis. 2023. Vol. 55(16). P. 2415-2426. doi: 10.1055/s-0042-1751450
6. Synthesis and antihypoxic activity of new diphenylguanidine derivatives / Y.A. Trukhanova [et al.] // Chemical Data Collections. 2022. Vol. 42. P. 100954.

## SUMMARY

### SCREENING OF THE REACTION MASS

#### WHEN PRODUCING GLUTARIMIDE DERIVATIVES BY HPLC METHOD

**Trukhanova Yu.A.**, post-graduate student of 2 year of study (ORCID: 0000-0002-4335-4488)

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

**Alekseeva G.M.**, candidate of chemistry. sciences, head Department of Analytical Chemistry

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** trukhanova.yuliya@pharminnotech.com

Screening of the reaction mass for the preparation of 1-(phenyl(phenylimino)methyl)piperidine-2,6-dione is presented in order to optimize the synthesis conditions. Screening was carried out using high-performance liquid chromatography using a 35-minute method. The components of the reaction mass were identified and a conclusion was made about the optimal ratio of reagents, solvent and reaction time.

**Key words:** HPLC, screening, piperidine-2,6-dione, glutarimide, synthesis.

## REFERENCES

1. The chemistry of glutarimide antibiotics / E. Glotter [et al.] // Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe. 1971. Vol. 29. P. 140-208. doi:10.1007/978-3-7091-3259-3\_3
2. Kaliraj S., Radhakrishnan J. Design, synthesis of Dioxopiperidinamide derivatives by amide coupling reaction and study of their biological activity // ChemistrySelect. 2023. Vol. 8(2). P. e202203639. doi: 10.21203/rs.3.rs-1655877/v1.
3. PROTAC'ing oncoproteins: targeted protein degradation for cancer therapy / J. M. Kelm [et al.] // Molecular Cancer. 2023. Vol. 22 (1). P. 62. doi:10.1186/s12943-022-01707-5
4. Identification and structural basis of C-terminal cyclic imides as natural degrons for cereblon / C. Heim [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2022. Vol. 637. P. 66-72. doi:10.1016/j.bbrc.2022.11.001
5. Preparation of N-and C-Functionally-Substituted Glutarimides: A Review / Y. A. Trukhanova [et al.] // Synthesis. 2023. Vol. 55(16). P. 2415-2426. doi: 10.1055/s-0042-1751450
6. Synthesis and antihypoxic activity of new diphenylguanidine derivatives / Y.A. Trukhanova [et al.] // Chemical Data Collections. 2022. Vol. 42. P. 100954.

УДК 615.9

### ИЗУЧЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ ГЕНИСТЕИНА В КРАХМАЛЕ И ТВИН-80 В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

**Урванцева Д.А.**, студ. 4 курса (ORCID: 0009-0008-5518-0930),

**Ерлин Г.В.**, асп. 1 года (ORCID: 0009-0006-2202-7919)

Руководители: **Гребенюк А.Н.**, профессор кафедры фармацевтической химии, д.м.н. проф.  
(ORCID: 0000-0002-9381-194X),

**Стрелова О.Ю.**, зав. кафедрой фармацевтической химии, д.фарм.н. проф. (ORCID: 0000-0001-6737-1023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** darya.urvanceva@spcru.ru

В экспериментальной модели на белых беспородных крысах проведена оценка биодоступности генистеина при его растворении в крахмале и твине-80. Установлено, что биодоступность и метаболитический состав генистеина при введении в виде суспензии в твин-80 и в крахмальной слизи сопоставимы, однако переносимость препарата лучше при использовании в качестве растворителя крахмала.

**Ключевые слова:** генистеин; биодоступность; крахмальная слизь, твин-80.

Поиск новых высокоэффективных лекарственных средств с широким спектром фармакологического действия и низкой токсичностью является одним из приоритетных направлений развития современной фармации и медицины [2]. Важным для токсикологии является разработка лекарственных средств – антидотов для лечения интоксикаций. Большой интерес в этом плане представляют вещества растительного происхождения, в частности генистеин. Генистеин (прунетол, софорикол) относится к семейству флавоноидов из подгруппы изофлавонов, в значительном количестве представлен в растениях семейства *Бобовые (Fabaceae)*. Генистеин является липофильным соединением (Log P = 3,04). Он плохо растворим в воде, легко растворим в метаноле при 25 °С (рис. 1). Плохая растворимость его в воде может быть одной из причин нелинейного фармакокинетического поведения генистеина, вследствие чего простое увеличение дозы генистеина не всегда может улучшить его биодоступность за счет насыщения метаболитических ферментов [0].

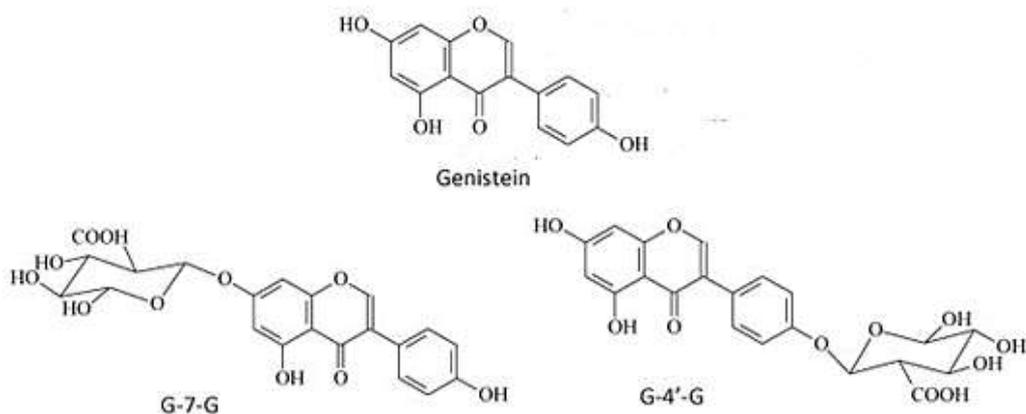


Рисунок 1. Генистеин и его гликозидные формы

Генистеин быстро метаболизируется в печени и кишечнике, на что указывает  $T_{\max}$  в плазме менее чем через 30 мин после внутривенного, перорального и внутривенного введения путем восстановления, окисления и конъюгации. Структуры основных метаболитов генистеина *in vivo* показано на рисунке 2 [0, 5].

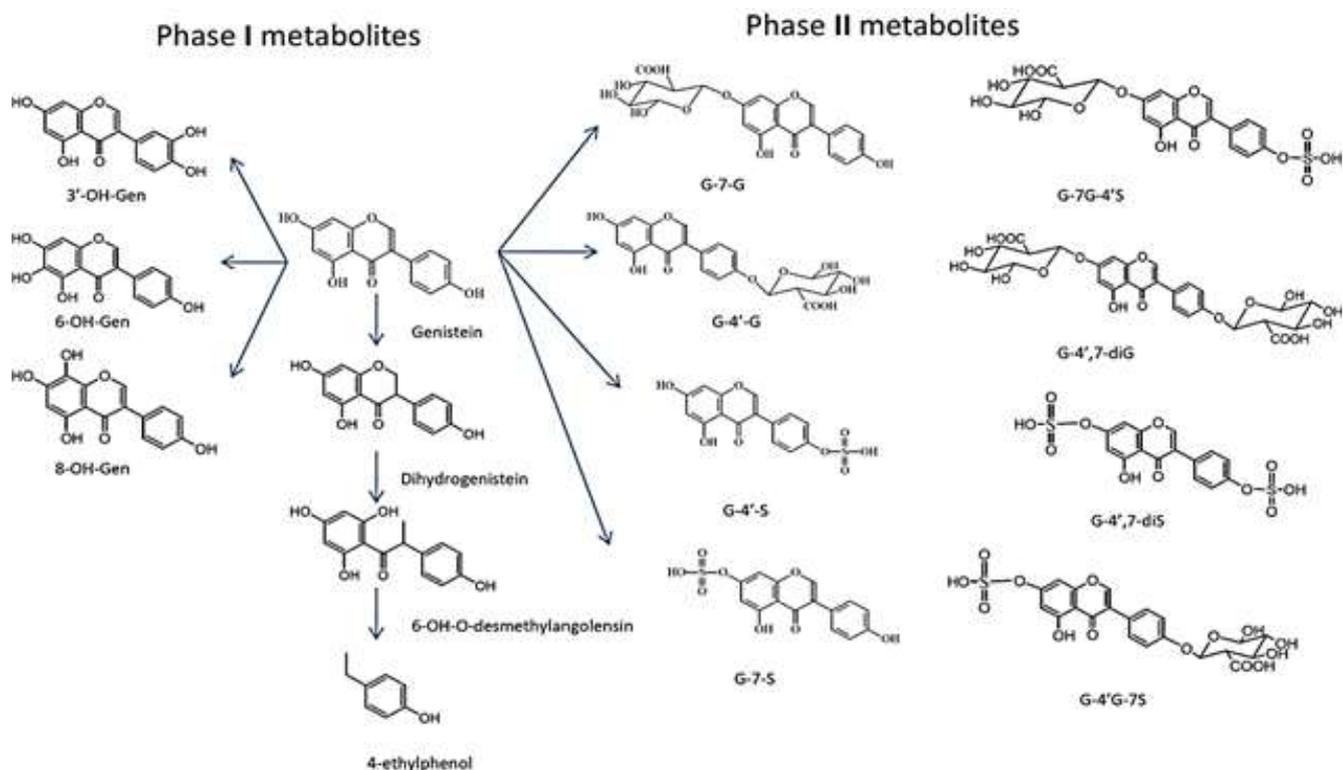


Рисунок 2. Биотрансформация генистеина

Быстрый метаболизм генистеина в энтероцитах обусловлен повышенным уровнем экспрессии уридинфосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT) и сульфотрансферазы (SULT) в кишечнике. Как только генистеин попадает в воротную вену, он подвергается дальнейшему метаболизму в печени. Сообщалось также, что несколько других тканей, таких как почки, сердце и легкие, имеют высокий уровень экспрессии UGT и SULT, которые должны быть способны метаболизировать генистеин в органах [4].

В плазме крови человека 78 % генистеина находится в виде глюкуронидов и 20 % в виде сульфатов [4]. С другой стороны, 86 % генистеина присутствовало в образцах мочи в форме глюкуронидов и 13 % в виде сульфатов [4].

Целью данного исследования является определение оптимального растворителя для введения генистеина в организм лабораторных животных и человека.

Исследования проведены на двух группах самок белых беспородных крыс массой тела  $232 \pm 50$  г по 5 животных в каждой группе. Животные были получены из питомника «Раполово» (Ленинградская область), прошли необходимый 14-суточный карантин и содержались в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде. Группы животных для исследования формировали методом рандомизации. План эксперимента одобрен этической комиссией СПХФУ, все связанные с гуманным обращением с животными процедуры соблюдены.

В связи с тем, что генистеин плохо растворим в воде, использовали суспензии генистеина в твин-80 и в крахмальной слизи, которые вводили лабораторным животным внутрижелудочно через зонд в дозе 150 мг/кг в 3 мл твин-80 и в 3 мл крахмальной слизи. После этого собиралась суточная моча в течение двух дней в метаболических камерах. Образцы мочи подвергались хроматографическому и масс-спектрометрическому анализу.

Исследование выполнено методом ВЭЖХ МС-МС, на приборе Agilent Infinity 1260 Triple Quad с детектированием по полному ионизационному току. Отобранные пробы мочи центрифугировали 10000 об/мин в течение 5 мин, отбирали 5 мкл и запускали в дозатор хроматографа. Условия хроматографирования: температура термостата колонки 40 °С, подвижная фаза А – ацетонитрил, фаза Б – вода и муравьиная кислота 0,1М, снимали в негативе, скорость потока подвижной фазы 0,4 мл/мин.

В ранее проведенных исследованиях на кафедре фармацевтической химии ФГБОУ ВО СПХФУ были проведены исследования по разработке методик оценки качества потенциальной активной фармацевтической субстанции генистеина [3, 1, 2]. Данная субстанция генистеина была исследована методом ВЭЖХ МС/МС в указанных выше условиях. На хроматограмме (рис. 3) имеется пик со временем удерживания около 6,5 мин, данному пику соответствовал масс спектр с сигналом молекулярного иона [М-Н] 269-270, около 7,3 мин наблюдается малоинтенсивный пик с  $m/z$  292, что предварительно соответствует натриевой соли генистеина и пик около 7,4 мин с  $m/z$  309, что может соответствовать калиевой соли генистеина.

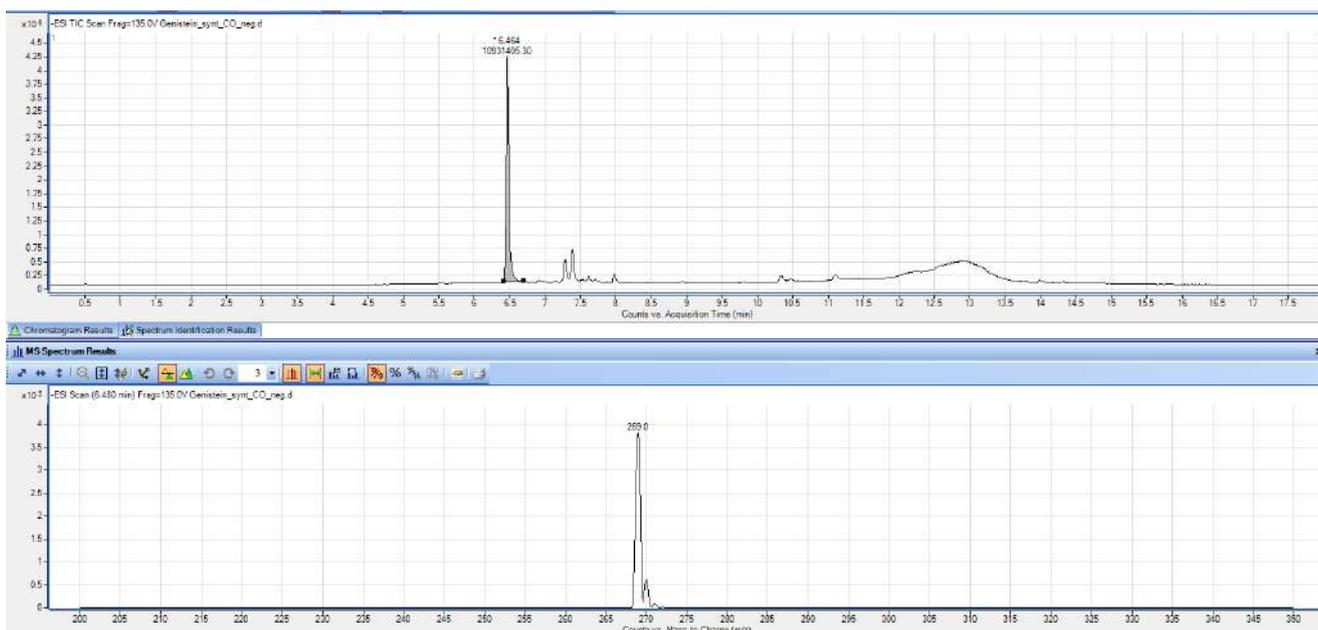


Рисунок 3. Хроматограмма и масс-спектр образца субстанции генистеина

Результаты проведенных нами исследований фармакокинетических параметров генистеина при его введении в крахмале и твин-80 представлены на рисунках 4 и 5.

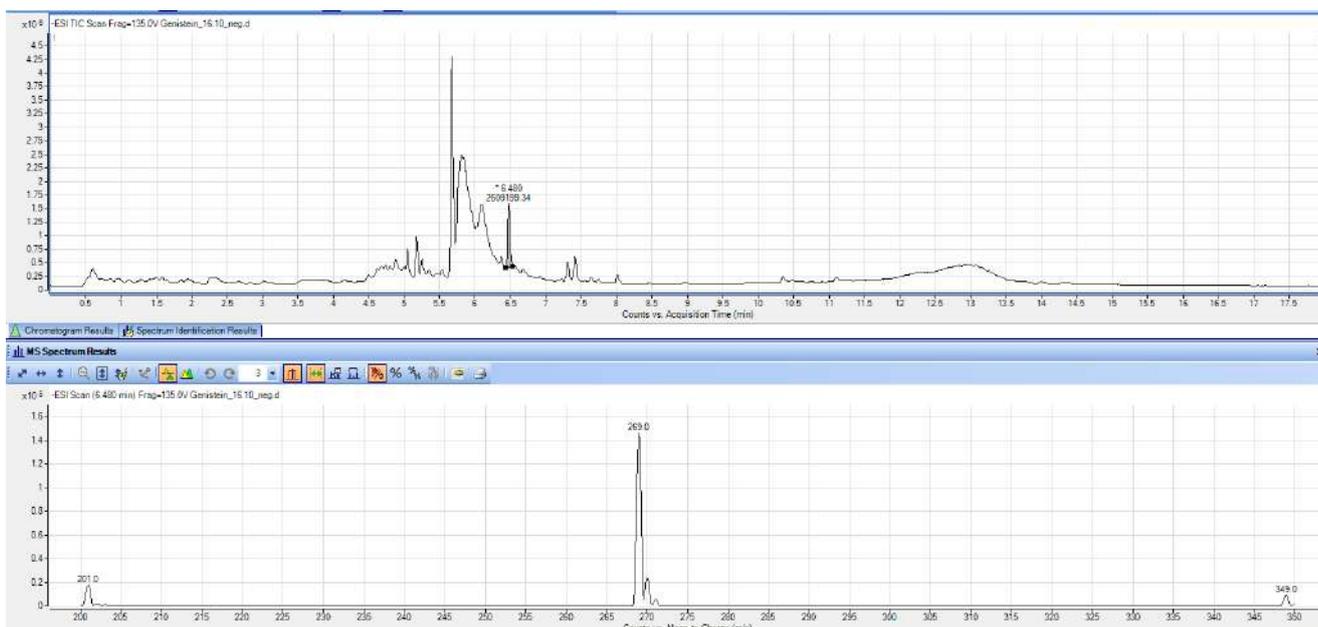


Рисунок 4. Хроматограммы и масс-спектры образцов мочи при введении генистеина в суспензии Твин-80

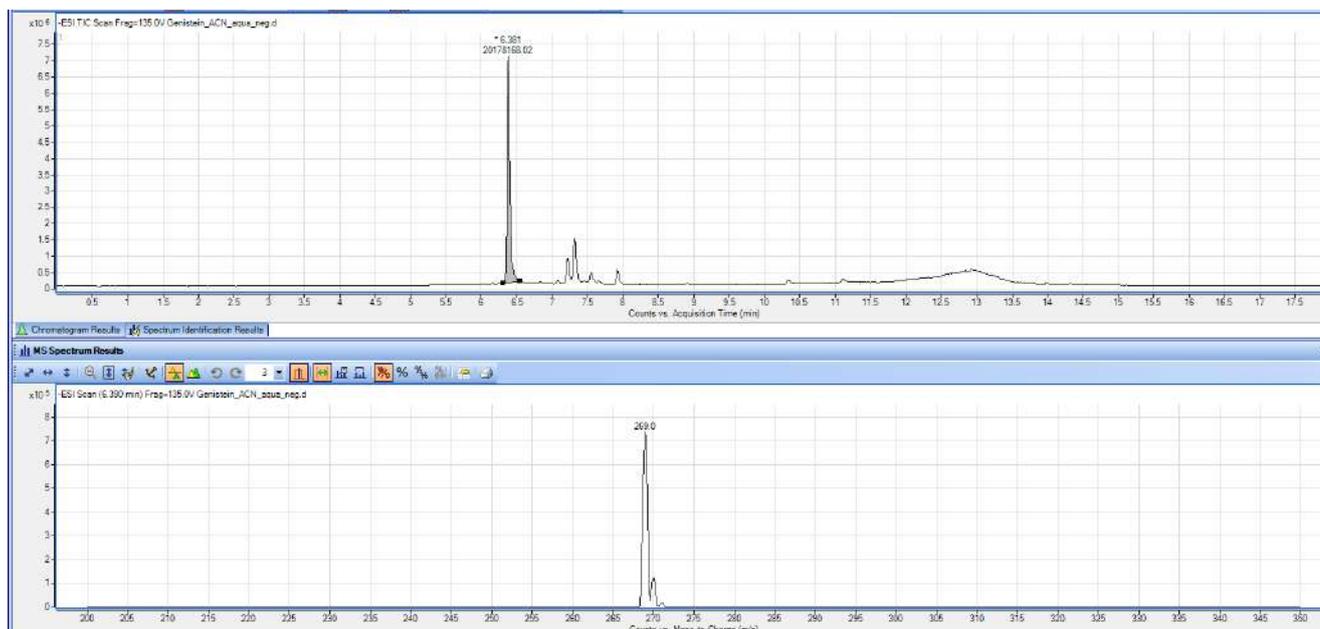


Рисунок 5. Хроматограммы и масс-спектры образцов мочи при введении генистеина в суспензии крахмала

На хроматограммах образцов мочи обеих групп животных отмечаются аналогичные пики, присутствующие на хроматограмме субстанции генистеина, а также пик со временем удерживания около 8 мин с  $m/z$  272, который может соответствовать дигидрогенистеину (реакция гидратирования по 2-3 положению бензопиранового кольца) [5]. Также присутствуют пики ряда эндогенных веществ, присущих данной биологической матрице.

Исходя из данных, представленных на рисунках 4 и 5, можно сделать вывод, что биодоступность и метаболический состав генистеина при его введении в виде суспензии в твин-80 и в крахмальной слизи вполне сопоставимы. Однако при наблюдении за состоянием животных было выявлено, что введение генистеина в твин-80 переносилось крысами гораздо хуже, чем при его введении в крахмале: крысы, получавшие генистеин в твин-80 были сначала более беспокойны, затем, напротив, их активность резко снижалась, количество мочи для исследования у них было меньше.

В ходе выполненного исследования было установлено, что биодоступность и метаболический состав генистеина при введении в виде суспензии в твин-80 и в крахмальной слизи сопоставимы. Выявлено, что общее состояние животных, которым вводили генистеин в твине-80 было хуже, чем у животных, которым генистеин вводили в крахмальной слизи. Таким образом, для дальнейших исследований более перспективным представляется применение суспензии генистеина в крахмале.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.47.00 Токсикология

76.35.45 Медицинская токсикология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жигалина А. А., Сотникова Т. В., Стрелова О. Ю. Разработка методик для аттестации стандартного образца генистеина. // Сандеровские чтения: сборник материалов конференции, посвященной памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера. 27 января 2023 года. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2023. С. 226-229.
2. Оценка показателей качества генистеина как перспективной фармацевтической субстанции для разработки противолучевых средств / Жигалина А. А. [и др.] // Хроническое радиационное воздействие: отдаленные медико-биологические эффекты: материалы VII научной конференции с международным участием, Челябинск, 06-08 декабря 2022. Челябинск: Челябинский государственный университет, 2022. С. 169-171.
3. Разработка синтеза генистеина для использования в качестве стандартного образца / Жигалина А. А. [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021. Vol. 10. N4. С. 20-31. doi:10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-20-31.
4. Genistein: Its role in metabolic diseases and cancer / Mukund V [et al.] // Critical Reviews in Oncology and Hematology. 2017. Vol. 119. P.13-22. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.09.004
5. Nutritional kinetic modeling reveals order of genistein phase II metabolites appearance in human plasma / Smit S. [et al.] // Molecular nutrition & food research. 2014. Vol. 58 (11). P. 2111-2121. doi:10.1002/mnfr.201400325
6. Yang Z. Bioavailability and pharmacokinetics of genistein: mechanistic studies on its ADME / Zhen Yang, Kaustubh Kulkarni, Wei Zhu, Ming Hu // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 12(10). P.1264-1280. doi:10.2174/187152012803833107

## SUMMARY

### THE STUDY OF THE BIOAVAILABILITY OF GENISTEIN IN A MODEL OF ADMINISTRATION IN STARCH AND TWIN-80 ON LABORATORY ANIMALS

Urvantseva D.A., 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0008-5518-0930),

Erlin G.V., 1<sup>st</sup> year graduate student (ORCID: 0009-0006-2202-7919)

Head: Grebenyuk A.N., Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, MD, PhD, Doctor of Medicinal Science (ORCID: 0000-0002-9381-194X),

Strelova O.Yu., Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, PhD,

Doctor of Pharmaceutical Science (ORCID: 0000-0001-6737-1023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** darya.urvanceva@spcpcu.ru

In an experimental model on white mongrel rats, the bioavailability of genistein was evaluated when it was dissolved in starch and twine-80. It was found that the bioavailability and metabolic composition of genistein when administered as a suspension in twin-80 and in starch mucus are comparable, however, the tolerability of the drug is better when used as a starch solvent

**Key words:** *genistein; bioavailability; starch mucus, twin-80.*

## REFERENCES

1. Zhigalina A. A., Sotnikova, T. V., Strelova O. Yu. Development of methods for certification of a standard sample of genistein // Sanders readings : a collection of materials of the conference dedicated to the memory of the outstanding Russian scientist in the field of drug technology Yuri Karlovich Sander. January 27, 2023. St. Petersburg: St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy. 2023. P. 226-229. (In Russ).

2. Evaluation of quality indicators of genistein as a promising pharmaceutical substance for the development of anti-radiation agents / Zhigalina A. A [et al.] // Chronic radiation exposure: long-term medical and biological effects: proceedings of the VII Scientific Conference with international participation, Chelyabinsk, 06-08 December 2022. Chelyabinsk: Chelyabinsk State University. 2022. P. 169-171. (In Russ).

3. Development of genistein synthesis for use as a standard sample. Development and regulation of medicines / Zhigalina A. A. [et al.] // 2021. Vol. 10. N4. P. 20-31. doi:10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-20-31. (In Russ).

4. Genistein: Its role in metabolic diseases and cancer / Mukund V [et al.] // Critical Reviews in Oncology and Hematology. 2017. Vol. 119. P.13-22. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.09.004

5. Nutrikinetic modeling reveals order of genistein phase II metabolites appearance in human plasma / Smit S. [et al.] // Molecular nutrition & food research. 2014. Vol. 58 (11). P. 2111-2121. doi:10.1002/mnfr.201400325

6. Yang Z. Bioavailability and pharmacokinetics of genistein: mechanistic studies on its ADME / Zhen Yang, Kaustubh Kulkarni, Wei Zhu, Ming Hu // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 12(10). P.1264-1280. doi:10.2174/187152012803833107

УДК 581.6:615.322

### АНАЛИЗ АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА СЫРЬЯ *SAUSSUREA SALICIFOLIA* L.

Хайдарова К.Н., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0007-3242-4528),

Хусаинова А.М., студ. 4 курс (ORCID: 0009-0000-2959-1439)

Руководители: Андреева В.Ю., к.б.н., доцент кафедры фармацевтического анализа (ORCID: 0000-0003-2319-5894),

Гулина Е.И., ассистент кафедры фармацевтического анализа (ORCID: 0000-0002-3234-6845)

Сибирский государственный медицинский университет

634050, Томск, Московский тракт, д. 2, Российская Федерация

**E-mail:** karinahajdarova@gmail.com

Особый интерес сырье *Saussurea salicifolia* L. представляет из-за высокого содержания полисахаридов, стимулирующих остеогенез и обладающих иммуномодулирующим действием. Проведено анатомо-морфологическое исследование травы *Saussurea salicifolia* L., выявлены диагностически важные признаки сырья, такие как особенности опушения и форма стебля, форма листовой пластинки, строение цветка и соцветия, их цвет; особенности формы эпителиальных клеток и волосков различного типа. Определены отдельные числовые показатели качества (побуревшие части; органическая и минеральная примесь, влажность, зола общая и нерастворимая в хлористоводородной кислоте). Результаты исследования могут быть использованы для создания проекта фармакопейной статьи.

**Ключевые слова:** *Сосюра иволжистая, анатомо-морфологические признаки, числовые показатели.*

*Saussurea salicifolia* L. – растение семейства Сложноцветных, содержащее соединения, влияющие на стимуляцию процесса остеогенеза, что может быть использовано для создания новых лекарственных средств с потенциальной остеогенной активностью для лечения патологий костной ткани, именно поэтому необходимо разрабатывать нормативную документацию для введения в клиническую практику нового вида лекарственного растительного сырья.

**Цель** работы – определить макро- и микроскопические признаки надземной части *Saussurea salicifolia* L. и разработать числовые показатели качества сырья.

**Задачи** работы – изучить морфологические особенности травы *Saussurea salicifolia* L., провести микроскопическое исследование разных частей сырья, определить влажность, содержание минеральной и органической примесей, побуревших частей, золы общей и нерастворимой в хлористоводородной кислоте.

**Материалы и методы.** Объектом исследования послужила цельная и измельченная надземная часть *Saussurea salicifolia* L., заготовленная в 2020-2022 гг. в Хакасии и Забайкальском крае. Исследование проводили согласно ОФС.1.5.1.0002.15 «Травы» с использованием ручной лупы, микроскопов «МБС-10» и «Биоскоп-1». Разработку числовых показателей качества проводили согласно ОФС.1.5.3.0004.15 «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

Согласно требованиям ОФС.1.5.1.0002.15 «Травы» и ОФС.1.5.1.0001.15 «Лекарственное растительное сырье» для определения подлинности ЛРС необходимо составить описание внешнего вида цельного и измельченного сырья, а также макро- и микроскопических признаков. Так, в ходе морфологического исследования и микроскопирования надземной части *Saussurea salicifolia* L. обнаружено несколько значимых диагностических признаков.

Диагностически важными морфологическими признаками являются борозчатый стебель с обильным опушением, продолговатые короткочерешковые цельнокрайние листья, беловойлочно опушенные с нижней стороны; окрашенные к верхушке в фиолетовый цвет паутинисто-опушенные черепитчатые обертки, цветки трубчатые, фиолетово-розовые (рис. 1), многочисленные корзинки, собранные в щитковидные соцветия (рис. 2); измельченное сырье и порошок *Saussurea salicifolia* L. серовато-зеленого цвета с фиолетово-розовыми вкраплениями.



Рисунок 1. Трубчатый цветок



Рисунок 2. Соцветие корзинка

Диагностически важными микроскопическими признаками являются различные типы волосков, а именно двухрядные (рис. 3), простые, сосочковидные (рис. 4), железистые с коричневым содержимым, переплетающиеся нитевидные (рис. 5), устьица аномоцитного типа, выраженная складчатость кутикулы и слабоизвилистые клеточные стенки нижнего эпидермиса.



Рисунок 3. Двухрядный волосок



Рисунок 4. Сосочковидный волосок

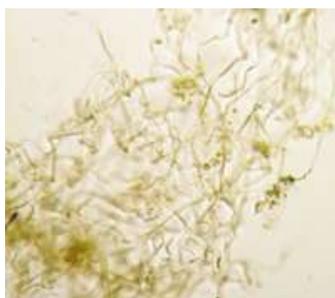


Рисунок 5. Нитевидные волоски

В части разработки товароведческих показателей качества сырья установили рекомендуемые нормы для включения в проект ФС: побуревшие части – не более 3 %; органическая примесь – не более 0,5 %; минеральная примесь – не более 0,5 %; влажность – не более 10 %; зола общая и нерастворимая в хлористоводородной кислоте – не более 10 % и 2 % соответственно.

В результате исследования установлены анатомо-морфологические признаки сырья соссуреи иволгистой. Внешние морфологические признаки, которые стоит отметить: особенности опушения стебля, листьев и листочков обертки; форма листовой пластинки и обертки; особенности строения соцветия. Микроскопическими признаками, необходимыми для диагностики сырья, являются форма клеток верхнего и нижнего эпидермиса, и множественные волоски различного строения. А также были установлены рекомендуемые нормы показателей качества сырья, таких как побуревшие части, органическая примесь, минеральная примесь, влажность, зола общая и нерастворимая в хлористоводородной кислоте.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31. Фармакогнозия

76.31.35. Фармхимия

УДК 61:615.07

### РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПРОБОПОДГОТОВКИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, СОДЕРЖАЩЕГО КУМАРИНЫ, ДЛЯ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Шуракова В.С., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0001-9938-1549),

Сурбеева Е.С., асп. 3 курса 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, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, литера А, Российская Федерация

**E-mail:** valeriya.shurakova@spcpu.ru

В связи с различными подходами к получению извлечений из растительного сырья, содержащего кумарины, было проведено сравнительное изучение различных способов пробоподготовки для выбора унифицированных условий (на примере высушенных листьев борщевика Сосновского). Путем хроматографического анализа количественного содержания кумаринов (в пересчете на бергаптен) в полученных извлечениях, установлен оптимальный способ пробоподготовки, который заключается в использовании УЗ-бани и очистки раствором уксуса от сопутствующих фенольных соединений (содержание кумаринов составило  $0,1 \pm 0,01$  %).

**Ключевые слова:** кумарины, фуранокумарины, пробоподготовка, листья борщевика, хроматографический анализ.

В научной литературе представлено значительное количество аналитических подходов к изучению химического состава растительных объектов, содержащего кумарины и фуранокумарины. В ходе исследования был проведен анализ литературных источников на предмет сравнения подходов к испытанию кумаринсодержащего сырья (отдельные примеры приведены в таблице). Из представленных данных видно, что пробоподготовка ЛРС к проведению испытания различна.

Таблица – Сравнительная характеристика способов пробоподготовки

№	Испытуемый объект	Пробоподготовка	Анализ	Содержание	Ист.
1	Борщевик Сосновского	Осаждение щелочным раствором, кипячение на водяной бане, нейтрализация, фильтрация осадка.	Гравиметрия	0,002 %	[2]
2	Пастернак посевной	Экстрагирование смесью – метиловый эфир : перфторбутан (1:4,5) в аппарате Сокслета в течение 1-5 часов.	ВЭЖХ	0,2 %	[3]
3	Горичник настурциевый	Обработка дихлорэтаном, выпаривание, перерастворение в метаноле.	ВЭЖХ	0,05 %	[4]

Борщевик Сосновского (*Heracleum sosnowskyi*) – сорное растение из семейства *Ariaceae*, отличающееся значительным содержанием фуранокумаринов, которое наносит ощутимый урон сельскому хозяйству за счет экспансивного распространения и, как следствие, повреждения кожных покровов сельскохозяйственных животных. За счет того, что содержание биологически активных веществ (БАВ) значительно больше (до 5 %) [1], чем в других объектах, содержащих фуранокумарины, борщевик является логичным объектом выбора для разработки методики пробоподготовки для проведения количественной оценки данной группы БАВ.

Учитывая отсутствие унификации в способах пробоподготовки ЛРС для последующей количественной оценки, а также социально-экономическую значимость необходимости контроля содержания данной группы БАВ, тема исследования определяется как актуальная.

**Целью** данной работы является выбор оптимального способа пробоподготовки для последующего проведения количественного анализа кумаринов и фуранокумаринов в растительном сырье (на примере листьев борщевика).

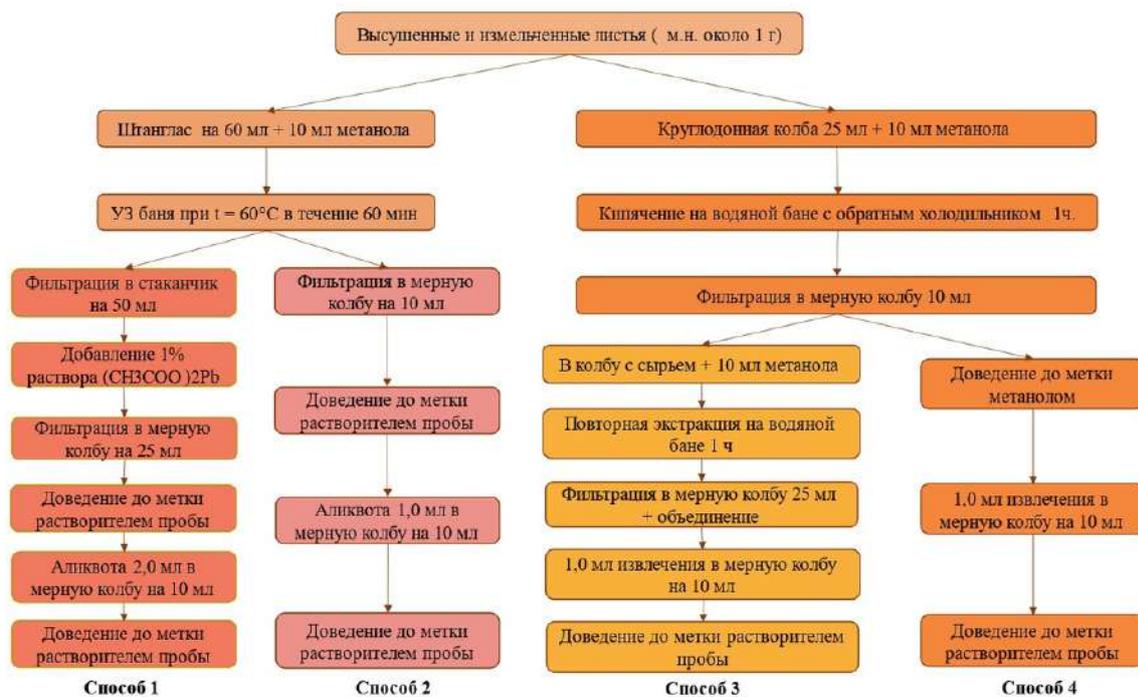


Рисунок 1. Схемы пробоподготовки на примере листьев борщевика Сосновского

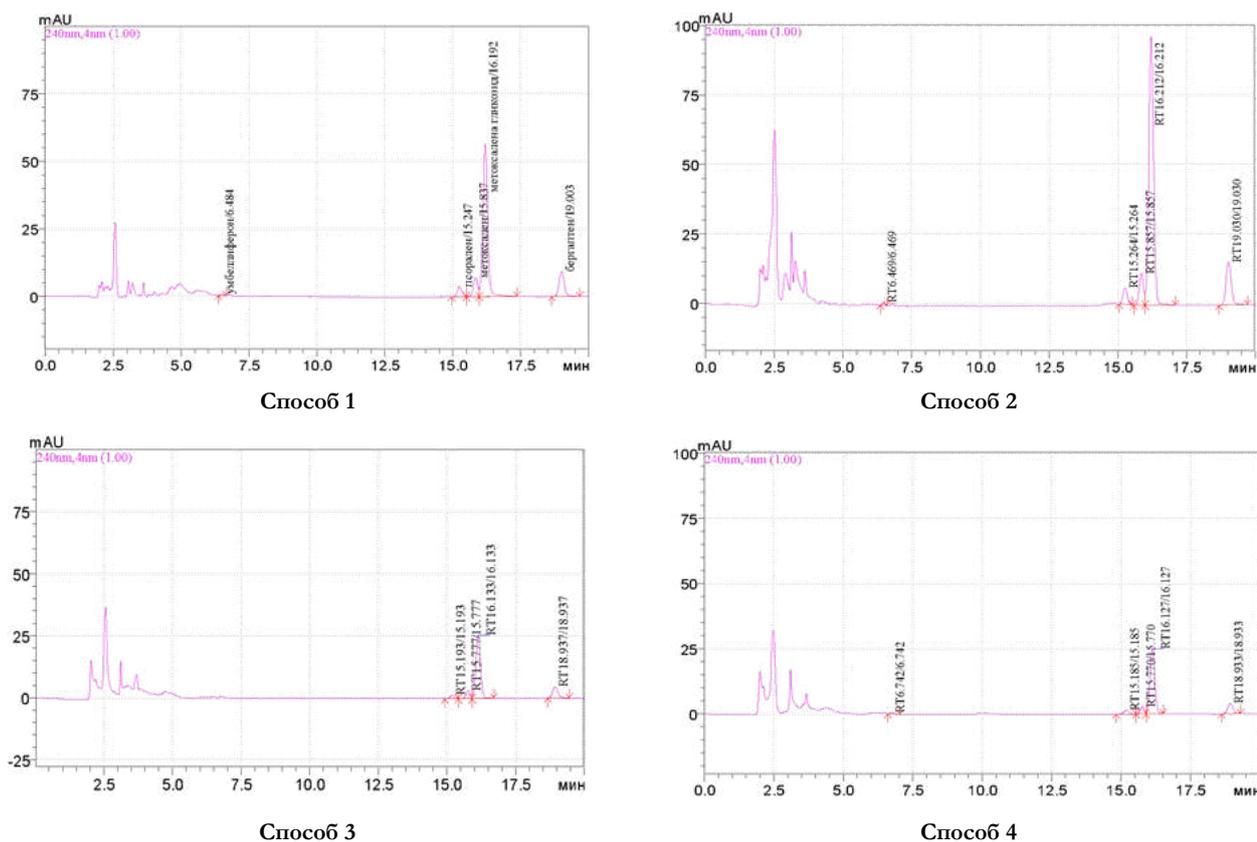


Рисунок 2. Хроматограммы извлечений различных методик пробоподготовки на примере листьев борщевика Сосновского

Для разработки способа пробоподготовки использовали водяную баню и ультразвуковую баню (УЗ-баню) в качестве вспомогательного оборудования для вариации условий экстрагирования. Количественную оценку осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием хроматографа Prominence LC-20 (Schimadzu, Япония) с диодно-матричным детектором (длина волны детекции – 240 нм) на колонке Luna 5  $\mu\text{m}$  C18(2) 100 Å 250\*4.6 м.

*Условия хроматографирования:* для испытания вводили пробу объемом 20 мкл, скорость потока подвижной фазы 1 мл/мин, температура термостата колонки 40 °С, детектор диодно-матричный, длина волны детекции 240 нм. В качестве

подвижной фазы (ПФ) использовали воду (элюент А) и ацетонитрил (элюент Б), состав подвижной фазы – 0-20 мин – 30-50 % Б.

В качестве объекта исследования использовались измельченные и высушенные листья борщевика Сосновского, в качестве растворителя – метанол. В одном из способов пробоподготовки для очистки от сопутствующих фенольных соединений использовался раствор ацетата свинца 1 %. Методики пробоподготовки ЛРС в сравнительном аспекте представлены на рисунке 1.

Содержание кумаринов и фуранокумаринов в листьях борщевика (%) в пересчете на бергаптен определяли по формуле:

$$x = \frac{\sum S_x \cdot a_{CO} \cdot V_{a1CO} \cdot V_{a2CO} \cdot V_{mk} \cdot P \cdot 100 \cdot 100}{S_0 \cdot a \cdot V_{mk1CO} \cdot V_{mk2CO} \cdot V_a \cdot 100 \cdot (100 - W)},$$

где  $\sum S_x$  – сумма площадей пиков в испытуемом растворе;

$a_{CO}$  – масса навески СО бергаптена, мг;

$S_0$  – площадь пика бергаптена в растворе СО;

$a$  – масса навески сырья, мг;

$P$  – содержание бергаптена в СО, %;

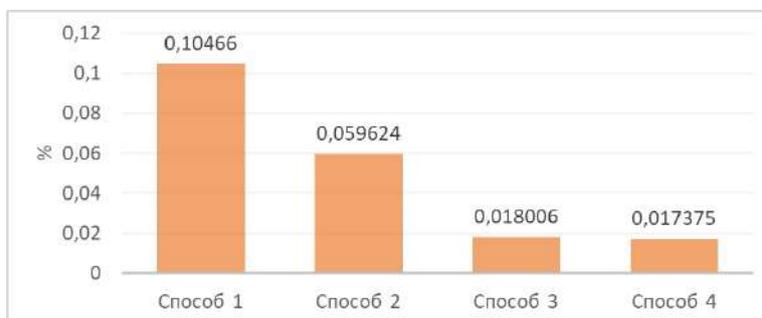
$V_{a1CO}$ ,  $V_{a2CO}$ ,  $V_a$  – объемы взятых аликвот, мл;

$V_{mk}$ ,  $V_{mk1CO}$ ,  $V_{mk2CO}$  – объемы мерных колб, мл;

$W$  – влажность ЛРС, %.

Хроматограммы извлечений, полученных различными способами пробоподготовки, приведены на рисунке 2.

Сравнительная количественная оценка содержания фуранокумаринов и кумаринов (в пересчете на бергаптен) по предложенным способам пробоподготовки в испытуемом образце сырья представлена на рисунке 3.



**Рисунок 3. Количественное содержание суммы кумаринов в сырье борщевика с использованием разных способов пробоподготовки**

Таким образом, исходя из полученных данных по количественной оценке, способ пробоподготовки 1 с использованием УЗ-бани и раствора ацетата свинца 1 % (в качестве осаждающего агента для сопутствующих фенольных соединений) является наиболее оптимальным. Кроме этого, при очистке ацетатом свинца от сопутствующих фенольных соединений матрица соединений значительно улучшилась за счет уменьшения сопутствующих веществ, что дает возможность трансфера данного способа пробоподготовки на анализ других объектов.

В ходе работы была проведена теоретическая оценка существующих в научной литературе способов пробоподготовки ЛРС перед проведением хроматографического анализа на предмет содержания кумаринов. Анализ литературных данных показал отсутствие единого подхода к проведению этапа пробоподготовки, что послужило основой для проведения экспериментального исследования по выбору оптимального способа. Были использованы 4 способа пробоподготовки: с использованием УЗ-бани и водяной бани, с / без очистки извлечения от сопутствующих веществ для улучшения свойств матрицы, с различной кратностью экстрагирования. Сравнительная хроматографическая оценка количественного содержания кумаринов позволила выбрать оптимальный способ пробоподготовки, который заключается в использовании УЗ-бани и осаждающего агента.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.31 Фармакогнозия

76.31.35 Фармхимия

31.00.00 Химия

31.23.39 Кумарины, флавоноиды, антоцианины и родственные соединения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Куренкова Е. М., Стародубцева А. М. Растения рода *Heracleum* L. на сенокосах и пастбищах лесной зоны Европейской части России // Кормопроизводство. 2018. N. 5. С. 15-26.

2. Беспалов Д. С. О новом способе получения суммы фуранокумаринов борщевика сосновского // XXV Всероссийская студенческая научно-практическая конференция Нижневартковского государственного университета: материалы

конференции, Нижневартовск, 04–05 апреля 2023 года / под ред. Д.А. Погоньшева. Часть 1. Нижневартовск: Нижневартовский государственный университет. 2023. С. 20-24.

3. Способ получения экстракта, обогащенного фуранокумаринами из плодов пастернака посевного: патент РФ 2735410 / О. О. Новиков, Е. Т. Жилыкова, Н. Н. Бойко, Д. И. Писарев, Р. А. Абрамович, П. Г. Мизина. Заявл. N 2019137529, 21.11.2019. Оpubл. 02.11.2020 Бюл. N 31. 8 с.

4. Vogl S. [et al.]. Identification and quantification of coumarins in *Peucedanum ostruthium* (L.) Koch by HPLC-DAD and HPLC-DAD-MS // Journal of agricultural and food chemistry. 2011. Vol. 59(9). P. 4371-4377 doi:10.1021/jf104772x

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF A METHOD FOR SAMPLE PREPARATION OF VEGETABLE RAW MATERIAL CONTAINING COUMARINS FOR CHROMATOGRAPHIC ANALYSIS

**Shurakova V.S.**, 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0001-9938-1549),

**Surbeyeveva E.S.**, 3<sup>st</sup> 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:** valeriya.shurakova@spcpcu.ru

In connection with the different approaches to extracting from vegetable raw materials containing coumarins, a comparative study was made of the different methods of sample preparation for the choice of unified conditions (on the example of dried *Heracleum Sosnovsky* leaves). By chromatographic analysis of the quantitative content of coumarins (in terms of bergapten) in the extracts obtained, the optimal method of sample preparation, which is the use of US-bath and lead acetate solution cleaning from associated phenolic compounds (coumarin content was  $0,1 \pm 0,01\%$ ).

**Key words:** *coumarins, furanocoumarines, sample preparation, Heracleum leaves, optimal conditions.*

## REFERENCES

1. Kurenkova E. M., Starodubtseva A. M. Plants of the genus *Heracleum* L. on hayfields and pastures of the forest area of the European part of Russia // Forage production. – 2018. N. 5. P.15-26.(In Russ)

2. Bespalov D. S. O novom sposobe poluchenija summy furokumarinov borshhevika sosnovskogo // XXV Vserossiyskaja studencheskaja nauchno-prakticheskaja konferencija Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universiteta: materialy konferencii, Nizhnevartovsk, April 04-05, 2023 /Edited by D. A. Pogonyshchev. Part I. Nizhnevartovsk: Nizhnevartovskij gosudarstvennyj universitet. 2023. P.20-24. (In Russ).

3. Method of producing an extract enriched with furanocoumarins from fruits of parsnip: patent RUS 2735410 / O. O. Novikov, Y. T. Zhilyakova, N. N. Boyko, D. I. Pisarev, R. A. Abramovich, P. G. Misina. Appl. N 2019137529, 21.11.2019. Publ. 02.11.2020 Byul. N 31. 8 p. (In Russ).

4. Vogl S. [et al.]. Identification and quantification of coumarins in *Peucedanum ostruthium* (L.) Koch by HPLC-DAD and HPLC-DAD-MS // Journal of agricultural and food chemistry. 2011. Vol. 59(9). P. 4371-4377 doi:10.1021/jf104772x



**ПРИРОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ  
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

## ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МУХОМОРА КРАСНОГО

Алиева С.М., специалист, 5 курс (ORCID: 0009-0002-5771-949X)

Руководитель: Хочава М.Р., кандидат фармацевтических наук, доцент

Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации  
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4, Российская Федерация

E-mail: alievasonya@list.ru

Показано, что культура *Paramecium caudatum* может быть использована для изучения острой и хронической токсичности и специфической активности шляпок красного мухомора и БАД к пище (капсул с мухомором). Полученные данные о токсичности, антиоксидантном, мембраностабилизирующем действии на культуре *Paramecium caudatum* показали, что сырье и продукт с мухомором проявляют умеренную острую и хроническую токсичность и незначительную адаптогенную эффективность.

**Ключевые слова:** мухомор, микродозинг, токсичность, биологическая специфическая активность, культура *Paramecium caudatum*.

**Цель** исследования. Оценить возможность использования инфузорий *Paramecium caudatum* как тест-организма для анализа острой и хронической токсичности, а также специфической биологической активности шляпок мухомора красного и продуктов с его содержанием, включая биологически активные добавки к пище (БАДы).

**Задачи** исследования. Рассмотреть мухомор как энтеоген и провести анализ данных и исследования по следующим направлениям:

1. Мухоморы и их использование в религиозных и мистических обрядах, а также в шаманизме.
2. Мухоморы в народной медицине.
3. Исторические примеры использования мухоморов, включая берсерков.
4. Правовой статус мухоморов в отечественной и международной практике.
5. Действующие вещества мухоморов, их нейротоксичность и галлюциногенный эффект, а также сложности количественного определения и нарушения условий хранения.
6. Механизм действия мухоморов, побочные эффекты и нежелательные реакции.
7. Интернет-сборник рецептов, критика заявленного иммуностимулирующего, адаптогенного, противовоспалительного и других действий.
8. Экспериментальные результаты и изучение острой и хронической токсичности мухоморов на культуре инфузорий.
9. Изучение специфической биологической активности мухоморов и БАД, содержащих их, на культуре *Paramecium caudatum*.

10. Заключение о необходимости ограничения распространения мухоморов в связи с их нейротоксичностью и недоказанностью любых положительных фармакологических эффектов.

Существуют разнообразные причины, побуждающие людей употреблять красный мухомор, и любопытно, что такие причины присутствуют в культурах многих традиционных обществ. В том числе, местные жители Северо-Восточной Сибири, такие как коряки, чукчи, ительмены, юкагиры и чуванцы, на протяжении долгого времени осведомлены об уникальных качествах красного мухомора (*Amanita muscaria*). Они использовали мухомор для достижения измененных состояний сознания. Химический состав гриба мухомора довольно хорошо изучен. В литературе есть многочисленные данные об основных группах веществ, определяющих фармакологические и токсические действие мухомора. Плодовое тело мухомора красного содержит:

- 1) иботеновую кислоту (из-за ее инсектицидного действия мухомор получил свое название в русском и французском языках);
- 2) мусцимол – метаболит иботеновой кислоты (она декарбоксилируется в мусцимол при переваривании, сушке, хранении гриба);
- 3) мускарин (ранее ошибочно считавшийся психоактивным веществом) – токсичный алкалоид, оказывающий холинергическое действие на парасимпатическую нервную систему;
- 4) мусказон – изомер мусцимола со слабым психоактивным действием, содержание которого в этом грибе незначительно.

В мухоморе красном также обнаружены мускариндин, холин, путресцин, бетанин, этиламин, мускофлавин, амавадин, стизолобиковая кислота, ацетилхолин и другие вещества, а наличие таких психоактивных алкалоидов, как буфотенин, атропин, гиосциамин и скополамин, сейчас отрицается.

Мусцимол и иботеновая кислота – основные психоактивные вещества мухомора красного, они нейротоксичны. Также мусцимол является продуктом декарбоксилирования иботеновой кислоты. Считается, что сырой мухомор – это галлюциноген и яд, а высушенный – это только галлюциноген.

Некоторые из самых старых записей о потреблении мухомора как опьяняющего и галлюциногенного средства относятся к участникам Великой Северной экспедиции XVIII века, таким как С.П. Крашенинников, Г. Стеллер и Я. Линденау. На сегодняшний день, некоторые северные народы, такие как чукчи, коряки и чуванцы, до сих пор употребляют мухомор в разных формах – от сырых грибов до мухоморной настойки или сушеных экземпляров. Считается, что мухомор помогает повысить настроение и энергию перед длительными переходами в тундру или леса за ягодами и дровами. Даже

оленеводы используют мухомор для ускорения своих побегов за оленями. Некоторые люди принимают мухомор для увеличения смелости. Исследования Марет Саар (Saar 1991), эстонского этнолога, подводят итоги о практике употребления мухомора в забайкальском регионе и северных краях России.

Марет Саар полагал, что «употребление мухоморов (*Amanita muscaria*) преследовало, в том числе и цель декламирования песен и эпических поэм, а также – призыва духов на свою сторону».

Красный мухомор широко используется и в лечебных целях – его дают психически больным, считая, что это может улучшить их состояние. Кроме того, мухомор находит применение наружно. Его эффективно используют для лечения кожных заболеваний и обработки гнойных ран. Для лечения болезней суставов и радикулита спиртовая настойка из шляпок мухомора используется в качестве компрессов. Красный мухомор обладает сильным инсектицидным эффектом. В народной медицине используется как средство иммуностимуляции, противогельминтного и противопростудного действия, а также для лечения рака и заболеваний суставов. Однако следует помнить, что употребление мухомора, кроме настоек и кремов, не рекомендуется из-за высокой токсичности шляпок и ножек гриба, что может привести к летальному исходу.

Тема изучения токсичности и специфической активности мухомора красного и продукта на его основе остается актуальной сегодня, так как красный мухомор продолжает привлекать внимание людей своими специфическими свойствами.

Объектами исследований были высушенные шляпки мухомора, БАД к пище – капсулы с порошком мухомора.

Токсичность, антиоксидантное и мембранотропное действие всех извлечений испытывали на культуре *Paramecium caudatum*. Культивирование инфузорий проводили в среде Л.К. Лозина-Лозинского. Для изучения токсичности и специфической активности применяли микроскопический метод.

В остром опыте *in vitro* определяли показатели: наименьшую концентрацию, вызывающую ускорение или замедление движения; концентрацию, вызывающую необратимую остановку, и приводящую к лизису концентрацию.

Хроническую токсичность изучали, выдерживая инфузорий в течение 7 дней в исследуемых отварах, концентрацию которых брали в два раза ниже пороговой величины.

Для скрининга на адаптогенную активность, оцениваемую по наличию и величине антиоксидантного и мембранотропного действия, использовали систему ориентировочной оценки биологической активности.

При визуальном наблюдении за культурой клеток инфузорий отмечали форму, размер и число особей в одной капле. Контрольной группой были интактные клетки инфузорий, выдержанные в аналогичных условиях. Для определения числа парамеций применяли гемоцитометрический способ (камера Горяева).

Содержание экстрактивных веществ в объектах исследования, приготовление водных извлечений из сырья проводили по общепринятым фармакопейным методикам.

В остром опыте наблюдали под микроскопом изменения функциональных и морфологических признаков у парамеций под действием клеточных ядов, и фиксировали данные по характеристикам «замедление движения, но не останавливаются, клетки правильной эллипсоидной формы» до характеристики «лизис основного количества клеток, клеточные стенки размыты, содержимое клеток вылито» соответствовал интервалу концентраций от 1 % до 0,01 % по сумме экстрактивных веществ шляпок мухомора и БАД к пище с его содержанием.

Полученные данные по токсичности и специфической активности в хроническом опыте на *Paramecium caudatum*, свидетельствуют, что исследуемые объекты не проявляют выраженной токсичности, более того, они стимулируют в сравнении с контролем темп размножения парамеций (шляпки мухомора) и роста (капсулы с мухомором).

Интересным представляется факт, что отвар шляпок мухомора, по количеству парамеций в капле среды и его размеру, стимулирует их интенсивное размножение и очевидное изменение в их поведении и форме в хроническом опыте.

Исследование проводилось в отношении парамеций, которых выдерживали в растворах анализируемых объектов. В ходе эксперимента фиксировали время остановки парамеций в 5 каплях и определяли среднее время остановки 90 % особей для каждого объекта исследования.

Исследования показали отсутствие выраженной токсичности в отношении инфузорий, что заметно отличается от более интенсивного токсического эффекта, оказываемого клеточными ядами.

Данные, полученные в ходе изучения специфической активности на одноклеточной культуре, свидетельствуют о незначительной антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности шляпок мухомора и капсул с их содержанием. Однако отвар шляпок мухомора, по количеству парамеций в капле среды и его размеру, стимулирует их интенсивное размножение и очевидное изменение в их поведении и форме в хроническом опыте.

Экспериментально проверена и обоснована возможность использования одноклеточных структур для определения токсичности и выявления специфической активности мухомора красного по наличию антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности. В эксперименте на модели *in vitro* с использованием одноклеточных структур *Paramecium caudatum* проведена оценка острой, хронической токсичности, а также адаптогенного действия сырья мухомора красного и продукта с его содержанием. Результаты проведенных исследований на этой модели, свидетельствуют об умеренной токсичности и незначительной биологической эффективности исследуемых объектов.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.35.49 Народная и нетрадиционная медицина

76.31.31 Фармакогнозия

## СПОСОБ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕРАБОТКИ ПЛОДОВ АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ

**Андреев А.А.**, аспирант 1 года обучения аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ (ORCID: 0000-0002-5328-1710)

Руководители: **Куркин В.А.**, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ, д. фарм. н., профессор (ORCID: 0000-0002-7513-9352),

**Правдивцева О.Е.**, профессор кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ, д. фарм. н., доцент (ORCID: 0000-0003-3318-3168)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

**E-mail: andreevarkadii2@gmail.com**

Описан способ получения двух перспективных лекарственных препаратов из свежих плодов аронии черноплодной (черноплодной рябины) (*Aronia melanocarpa* Elliot.) с высоким содержанием биологически активных веществ.

**Ключевые слова:** *арония черноплодная, aronia melanocarpa, спектрофотометрия, флавоноиды, антоцианы.*

Свежие плоды аронии черноплодной (черноплодной рябины) (*Aronia melanocarpa* Elliot.) отличаются высоким содержанием таких важных биологически активных соединений, как витамины (аскорбиновая кислота) и флавоноиды (антоцианы) [1, 2]. Данное сырье включено в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания [1], однако никаких лекарственных препаратов на его основе в настоящее время не получают [2]. Хранить плоды аронии возможно не более трех суток со дня сбора в прохладном месте и до 2 месяцев при температуре не выше 5 °С [1]. Данное обстоятельство затрудняет процесс получения лекарственных препаратов на основе свежих плодов аронии черноплодной. Следует отметить, что получение высушенного сырья сопряжено с потерями части биологически активных соединений в процессе сушки, а также большими энергозатратами.

При этом известно, что ранее из свежих плодов аронии черноплодной успешно получали сок, обладающий ангиопротекторным эффектом и антиоксидантным действием [1, 3]. Он может успешно применяться для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и обладать поливитаминными свойствами [3, 4]. Следует отметить, что после отжима сока остается жом плодов, который в настоящее время является отходом и никак не используется, однако, по нашим данным, содержит высокий уровень антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид [4, 5].

**Целью** работы явилась разработка комплексной технологии, позволяющей использовать жом плодов аронии черноплодной для создания лекарственных препаратов.

**Материалы и методы.** Свежесобранные плоды аронии черноплодной были заготовлены на территории Республики Марий Эл осенью 2023 г. Они были использованы для получения сока аронии черноплодной путем прямого прессования. Свежий жом после добавления сахарозы и воды очищенной в соотношении 1:1:0,5 по массе был использован для получения сиропа аронии. Плоды, сок, жом плодов и полученный сироп были исследованы на содержание суммы антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид, по методикам, разработанным ранее в СамГМУ [4].

**Результаты и обсуждение.** Из 100 г свежесобранных плодов аронии черноплодной получили сок методом прямого прессования. Содержание суммы антоцианов в полученном соке составило  $0,75 \pm 0,04$  %, при этом в плодах было обнаружено  $4,54 \pm 0,23$  % антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид. Определено также, что влажный жом плодов, оставшийся после прессования, содержит  $10,41 \pm 0,52$  % антоцианов. Влажный жом в количестве 10 г смешивали с 10 г сахарозы. После суток настаивания прибавляем 5 г воды очищенной и настаиваем на кипящей водяной бане при постоянном помешивании в течение 30 минут до полного растворения сахарозы. Сразу после нагревания проводят фильтрование с отжимом полученного сиропа во флакон темного стекла. Содержание антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид в сиропе составило  $1,14 \pm 0,06$  %. При этом было получено 17 мл сиропа. Таким образом, из одной порции свежих плодов аронии черноплодной можно получить сок и сироп плодов.

**Выводы.** Жом плодов аронии черноплодной содержит большое количество антоцианов и может быть использован для получения лекарственных препаратов. Сироп из жома плодов аронии черноплодной по содержанию суммы антоцианов превышает по содержанию антоцианов сок аронии черноплодной и может быть использован, на наш взгляд, в качестве лекарственного средства в медицинской практике РФ. Свежие плоды аронии черноплодной могут перерабатываться с получением сразу двух препаратов: сока и сиропа плодов.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.23.39 Кумарины, флавоноиды, антоцианины и родственные соединения

76.31.31 Фармакогнозия

### ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. Четырнадцатое издание. Т.1. ОФС.1.5.1.0007.15 Плоды. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2018. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 12.01.2024)
2. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения: 12.01.2024)

3. Doma A. O., Cristina R. T., Dumitrescu E., Degi D., Moruzi R. F., Brezovan D., Petroman I., Muselin F. The antioxidant effect of *Aronia melanocarpa* extract in rats oxidative stress induced by cisplatin administration // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2023. Vol. 79. N 127205. doi.org/10.1016/j.jtemb.2023.127205

4. Егорова А. В. Исследование по стандартизации плодов растений, содержащих вещества антоциановой природы: Автореф. дис. канд. фарм. наук. Самара. 2013. 23 с.

5. Андреев А. А., Куркин В. А., Правдивцева О. Е. Изучение способов переработки свежих плодов аронии черноплодной // Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения: Материалы XI Международной научно-практической конференции молодых ученых, Москва, 30 ноября – 01 декабря 2023 года. Москва: Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, 2023. С. 141-144.

## SUMMARY

### METHOD OF COMPLEX PROCESSING OF FRUITS OF ARONIA MELANOCARPA

**Andreyev A.A.**, post-graduate student of 1<sup>st</sup> year of study (ORCID: 0000-0002-5328-1710)

Supervisors: **Kurkin V.A.**, Head of the Department of Pharmacognosy, Dr. Sci. of Pharmacy, Professor (ORCID: 0000-0002-7513-9352),

**Pravdivtseva O.E.**, Associate Professor, Dr. Sci. of Pharmacy, docent (ORCID: 0000-0003-3318-3168)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University»  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

443099, Russian Federation, Samara city, Chapayevskaya street, 89

**E-mail:** andreevarkadii2@gmail.com

A method for obtaining two promising medicines from fresh fruits of *Aronia melanocarpa* Elliot. with a high content of biologically active substances was described.

**Key words:** *aronia melanocarpa*, *spectrophotometry*, *flavonoids*, *anthocyanins*.

## REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed., 2018. Vol. 1. GPM.1.5.1.0007.15 Fruits. Available at: <https://femb.ru/record/pharmacopeia14> (In Russ). (Accessed: 12.01.2024)

2. State register of medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Accessed 12.01.2024). (In Russ).

3. Doma A. O., Cristina R. T., Dumitrescu E., Degi D., Moruzi R. F., Brezovan D., Petroman I., Muselin F. The antioxidant effect of *Aronia melanocarpa* extract in rats oxidative stress induced by cisplatin administration // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2023. Vol. 79. N 127205. doi.org/10.1016/j.jtemb.2023.127205

4. Egorova A. V. Research on standardization of plant fruits containing anthocyanin substances: Abstract of the Candidate of Pharmaceutical Sciences. Samara. 2013. 23 p. (In Russ.)

5. Andreev A. A., Kurkin V. A., Pravdivtseva O. E. The study of methods for processing fresh fruits of *Aronia melanocarpa* // Modern trends in the development of health-saving technologies: Materials of the XI International Scientific and Practical Conference of Young Scientists, Moscow, November 30 – December 01, 2023. Moscow: All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, 2023. P. 141-144.

УДК 58.071

### СТИМУЛЯЦИЯ ПРОРАСТАНИЯ СЕМЯН ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА ЯСНОТКОВЫЕ (LAMIACEAE L.) БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

**Блискунов А.Е.**, студ. 4 курса (ORCID: 0009-0001-6480-6893)

Руководитель: **Дубенская Г.И.**, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакогнозии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** aleksej.bliskunov@spcru.ru

В данной работе была проанализирована эффективность стимуляции прорастания семян лекарственных растений из семейства яснотковые (*Lamiaceae* L.), представляющих интерес для фармации, путем инокуляции бактериальными препаратами.

**Ключевые слова:** *ассоциативные ризобактерии*, *PGPR-бактерии*, *инокуляция семян*, *лекарственные растения*, *яснотковые*, *Lamiaceae*.

В настоящее время можно наблюдать возросший интерес к изучению и применению лекарственных растений, содержащих различные биологически активные вещества. Справедливо встаёт вопрос об оптимизации их культивирования, стимулировании прорастания семян, защите от неблагоприятных факторов и ускорении созревания необходимого

лекарственного растительного сырья при одновременном снижении доз минеральных удобрений и различных синтетических препаратов, ухудшающих экологическую обстановку. В связи с поиском путей решений данного вопроса объектами повышенного внимания становятся созданные на основе высокоэффективных штаммов ассоциативных микроорганизмов препараты.

Например, одним из наиболее перспективных направлений считается разработка путей обеспечения небобовых растений азотом за счёт использования потенциала ризосферных микроорганизмов – азотфиксирующих бактерий. Данные микроорганизмы представляют собой населяющие ризосферу и ризоплану бактерии, которые вступают в симбиотические отношения со многими растениями; часто можно встретить название «ризобактерии, способствующие росту растений», или «PGPR» («plant growth promoting rhizobacteria»). Подкрепляются преимущества данного способа использования биологических источников азота негативными для производства и экологии факторами интенсивной технологии выращивания культур: снижением почвенного плодородия, загрязнением биосферы и продукции растениеводства избытками минеральных веществ, пестицидами и прочим. Также к недостаткам азотных минеральных удобрений относится и большая энергоёмкость их производства. Поэтому работы, показавшие эффективность инокуляции культур растений бактериальными препаратами, а также применения бактериальных препаратов непосредственно в течение вегетационного периода, достойны внимания.

Исследования эффективности бактериальных препаратов, как правило, проводятся в отношении сельскохозяйственных культур ввиду большой актуальности данной проблемы в агрономии. Стоит отметить, что количество работ по данной теме в области фармакогнозии уступает количеству работ в областях агрономии и экологии, что даёт достаточно большой простор для изучения и постановки опытов.

**Цель** исследования – оценить эффективность обработки семян лекарственных растений семейства Яснотковые (*Lamiaceae*) бактериальными препаратами.

Для реализации этой цели были сформулированы следующие **задачи**:

- 1) Провести инокуляцию семян лекарственных растений бактериальными препаратами «Агрофил» и «Флавобактерин»;
- 2) Оценить всхожесть инокулированных семян;
- 3) Измерить морфометрические показатели проростков: длину зародышевых корешков и зародышевых побегов;
- 4) Сделать выводы об эффективности стимуляции прорастания семян лекарственных растений бактериальными препаратами.

**Материалы и методы.** В качестве объектов исследования использовались семена иссопа лекарственного (*Hyssopus officinalis* L.), пустыrnика пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.), шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georg.) семейства Яснотковые, предоставленные ФГБУН «Ботанический институт им. В. Л. Комарова Российской академии наук». В опытах использовали водные суспензии бактериальных препаратов «Агрофил» и «Флавобактерин».

Препарат «Агрофил» является биостимулятором на основе ризобактерий, продуцирующих антибиотические вещества, стимуляторы роста растений (природные аналоги ауксинов и гетероауксинов) и витамины, ускоряя созревания урожая за счёт биосинтеза физиологически активных веществ. Он был создан на основе штамма, относящегося к роду *Agrobacterium* (*A. radiobacter*, штамм 10). Представляет собой порошковидный торфяной субстрат, обогащённый питательными веществами, витаминами, микроэлементами с влажностью 50-55 %, инокулированный ризосферными бактериями. В 1 г препарата содержится не менее 5-10 млрд активных бактериальных клеток.

«Агрофил» находит широкое применение при выращивании овощей в условиях открытого и закрытого грунта. Препарат улучшает всхожесть семян, стимулирует рост и развитие растений, повышает их устойчивость к корневым гнилям, ускоряет созревание урожая на 7-10 дней.

Препарат «Флавобактерин» является биопестицидом на основе ризобактерий, вызывающим гибель возбудителей грибных и бактериальных болезней, обладающим комплексом биологически активных веществ ростостимулирующего действия. Он был создан на основе штамма, относящегося к роду *Flavobacterium* (*Flavobacterium sp.*, штамм JT 30). В 1 г торфяного бактериального препарата содержится 5-10 млрд клеток бактерий данного штамма. Представляет собой порошковидный торфяной субстрат, обогащённый питательными веществами, с влажностью 45-50 %.

«Флавобактерин» обладает широким спектром применения: положительные результаты получают в посевах злаковых и овощных культур. Препарат обладает сильным защитным действием против болезней растений. Кроме того, он значительно улучшает качество продукции за счёт увеличения содержания питательных веществ и витаминов в получаемом урожае.

Для изучения влияния бактериальных препаратов на всхожесть семян и морфометрические показатели их всходов была определена следующая схема опыта: К (К1, К2, К3, К4) – контроль; I (Agr) (I1, I2, I3, I4) – обработка «Агрофилом»; II (F) (II1, II2, II3, II4) – обработка «Флавобактерином».

В чашки Петри помещалось по 15 семян, предварительно откалиброванных по размерам и добавляли по 5 мл раствора бактериальных препаратов, в контрольные чашки по 5 мл дистиллированной воды. Опыт проводился в 4-кратной повторности.

Растворы бактериальных удобрений были изготовлены с концентрацией 5 г бактериального удобрения на 250 г дистиллированной воды (концентрация 0.02 г/мл).

На пятый и седьмой дни после начала опыта проверялось количество всходов исследуемого растения. Когда количество всходов достигло максимально возможного, то было осуществлено измерение их морфометрических показателей, а именно длины надземной и подземной частей растений.

**Результаты и обсуждение.** Полученные данные были статистически обработаны.

Инокуляция семян лекарственных растений бактериальными препаратами оказала неравнозначный эффект на разные виды растений. Так, всхожесть семян иссопа лекарственного после стимуляции бактериальными препаратами оказалась на уровне контроля, в то время как всхожесть семян пустырника увеличилась на 13 %, а шлемника – на 13-27 % (рис. 1, 2).

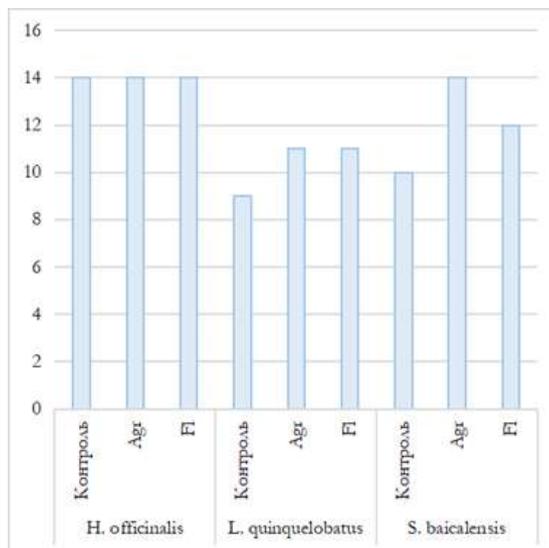


Рисунок 1. Среднее количество проросших семян на седьмой день, шт.

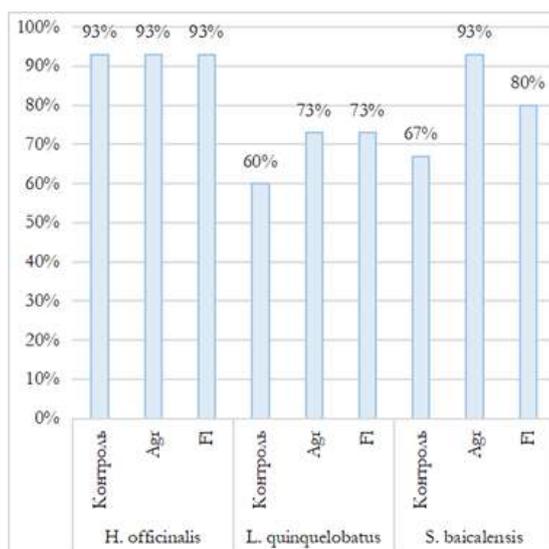


Рисунок 2. Показатели всхожести семян, %

Измерение зародышевых корешков и надземных частей всходов также показало неравномерность ответа на бактериальную обработку. Как видно на рисунке 3, наибольший положительный ответ был отмечен у пустырника, в меньшей степени у иссопа и шлемника.

Исходя из полученных данных, рассчитали, насколько увеличились морфометрические показатели опытных групп по сравнению с показателями контрольной группы (рис. 4).

У пустырника эффект от обработки проявился в значительном увеличении надземной части проростков – на 22,6-29,6 %, а у иссопа и шлемника – в увеличении зародышевых корешков от 9,5 до 15,0 %, а при обработке семян шлемника агрофилом – даже 73 % (рис. 4).

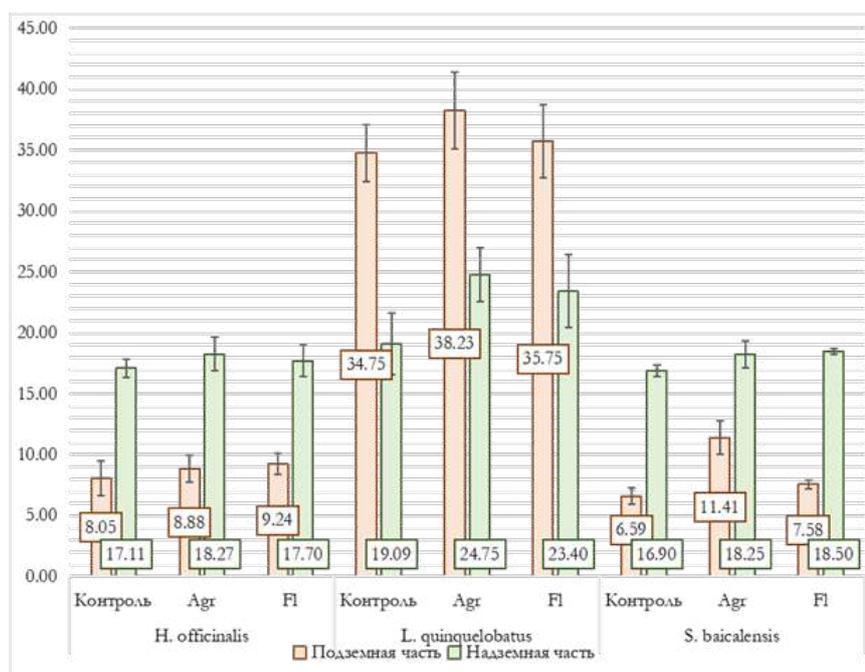


Рисунок 3. Средние длины надземных и подземных частей всходов исследуемых видов, мм.

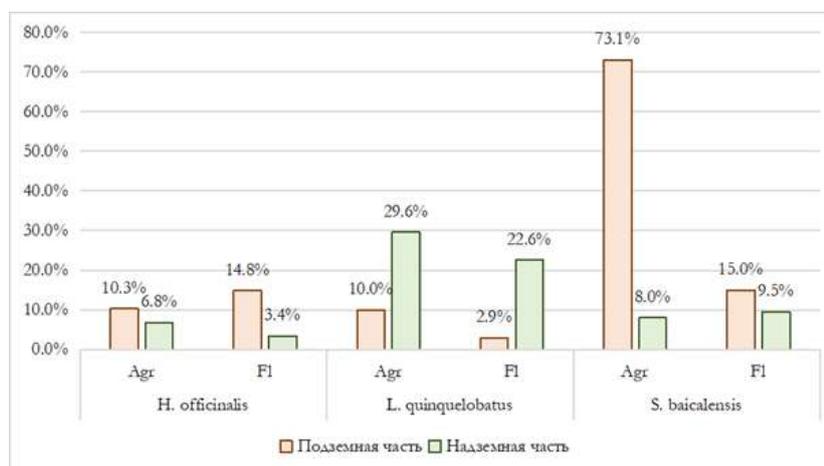


Рис. 4. Увеличение морфометрических показателей опытных групп по сравнению с показателями контрольной группы, %

Данные результаты представляют интерес, так как подтверждают выявленное в работах других исследователей (Дубенская, Г. И. Минеральное питание, рост и продуктивность эфирномасличных растений семейства Губоцветных при обработке бактериальными штаммами : специальность 03.00.12 «Физиология растений» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Дубенская, Галина Игоревна ; Всероссийский научно-исследовательский институт растениеводства им. Н.И. Вавилова. – Санкт-Петербург, 1999. – 13 с.) положительное влияние бактериальных препаратов «Агрофил» и «Флавобактерин» на всхожесть прочих лекарственных растений, относящихся к семейству Яснотковые, таких как чабер садовый (*Satureja hortensis* L.), змеголовник молдавский (*Dracoscephalum moldavica* L.) и котовник кошачий (*Nepeta cataria* L.).

При этом степень эффективности разных видов лекарственных растений, видимо, зависит от жизненной формы, скорости развития зародышей и т.д. Рассматриваемые в данной работе виды являются многолетними травянистыми растениями, в то время как в других работах исследовалось влияние бактериальных препаратов на однолетние виды.

**Заключение.** Исследования применения PGPR-бактерий не теряют актуальности и в настоящее время: активно изучаются новые штаммы ассоциативных ризобактерий, создаются более современные и более эффективные бактериальные препараты, разрабатываются более совершенные методики биопрайминга семян и улучшения жизнедеятельности растущих в открытом или закрытом грунте культур. На основе анализа научной литературы стоит подчеркнуть важность данной темы для выращивания лекарственных растений, которое ввиду особенностей культивирования нуждается в поиске различных путей оптимизации. Как показывает ряд исследований, инокуляция семян бактериальными препаратами действительно стимулирует прорастание и увеличивает всхожесть.

Результаты проведенного эксперимента доказывают данное утверждение. Наиболее эффективной стимуляцией прорастания оказалась по отношению к семенам *S. baicalensis*. Меньшие положительные эффекты также были замечены в группах *H. officinalis* и *L. quinquelobatus*.

Обратили на себя внимание и некоторые нюансы, выявленные по результатам опыта: вероятно, на эффективность стимуляции прорастания влияют такие факторы, как жизненная форма растения, скорость и интенсивность развития зародышевых тканей, конкуренция между ассоциативными ризобактериями препарата и обрабатываемыми семенами. Данные положения для подтверждения или опровержения требуют более тщательного изучения.

Перспективы дальнейшего исследования проблемы заключаются в более детальном изучении стимуляции прорастания семян лекарственных растений большего количества семейств с использованием более широкого списка бактериальных штаммов.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.31.27 Рост и развитие растений

76.31.31 Фармакогнозия

УДК 615.322

### ЗНАЧЕНИЕ РАСТЕНИЯ КАПЕРСЫ КОЛОЧИЕ (*CAPPARIS SPINOSA*) В МЕДИЦИНЕ

Бурхонова Ситора Рахматилло кизи<sup>1</sup>, студ. 5 курса (ORCID: 0009-0002-1923-4002)

Руководитель: Тухташева Висола Фармоновна<sup>2</sup>, кандидат фармацевтических наук, младший научный сотрудник отдела фармакологии и токсикологии (ORCID: 0000-0003-2342-6832)

<sup>1</sup>Ташкентский фармацевтический институт

100015, г. Ташкент, ул. Айбек, 45, Республика Узбекистан

<sup>2</sup>Институт химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан

100170, г. Ташкент, ул. Мирзо-Улугбекский, 77, Республика Узбекистан

**E-mail:** sitoraburhonova85@gmail.com

В данной работе рассматриваются особенности химического состава растения каперсы колючие и его лечебные свойства. Считается, что свежие части каперсов обладают вяжущим, антисептическим, диуретическим и обезболивающим свойствами. Для лечебных целей используют кору, почки, цветки, листья и молодые ветки данного растения. Известно, что благодаря вяжущим свойствам каперсов можно устранить проблемы с пищеварением, приготовив настои, отвары из его молодых веточек и листьев. Настой из листьев каперсов в народе применяют при сахарном диабете, а семена растения при головных болях, мигрени. Ведутся исследования по изучению десенсибилизирующего свойства растения, которое можно применять при аллергиях.

**Ключевые слова:** каперсы колючие, витамин, фенольные соединения, флавоноид, рутин, тио-гликозид, диуретический, свертываемость крови.

Каперсы колючие (*Capparis spinosa*) относятся к семейству Каперсовые и являются типовым видом рода *Capparis*. Растение представляет собой многолетний полукустарник со стелющимися, слегка опушенными ветвями и с мощной корневой системой длиной до 12 м. Стебли стелющиеся, длиной до 1,5 м. Форма листьев округлая, перевернуто-яйцевидная или эллиптическая; располагаются последовательно на стеблях и ветвях полосой. Крупные четырёхлепестные белые цветки расположены в пазухах листьев длинной полосой. Плод многосемянный, перевернуто-яйцевидный, сочный, напоминающий влажный плод. Колючие каперсы цветут в мае-июне, плоды созревают в июле-августе.

Каперсы произрастают в странах Средиземноморья, Средней Азии, Восточном Закавказье, Казахстане, в Крыму. В Туркмении и Азербайджане растения образуют «каперсовые полупустыни». Естественное распространение *Capparis spinosa* в Узбекистане зависит от различных почвенно-климатических и других условий. В частности, его можно найти на каменистых холмах, иногда в полях, на адырах, вокруг железных дорог, на сухих берегах каналов, у старых стен.

Это растение ценится многими народами мира как потенциальный источник питательных веществ, витаминов, фенольных соединений, флавоноидов, а также за его сильные антиоксидантные свойства и способность расти в засушливых условиях.

**Цель работы:** изучение химического состава растения каперсы колючие для определения его лечебных свойств.

**Материалы и методы:** изучение обзорной литературы и научных статей, а также экспериментальных исследований по растению Каперсы.

**Результаты исследования.** Колючие каперсы – ценное сырье в фармацевтической и пищевой промышленности. Лечебные свойства каперсов колючих заключаются в уникальности их химического состава. В плодах растения содержатся рутин, тио-гликозиды, стероидные сапонины, фермент мирозин, аскорбиновая кислота (22-57 мг%), сахара (до 12 %), йод, красный пигмент, жирное и эфирное масло, алкалоиды. В цветках и нераскрывшихся бутонах обнаружены сапонины, до 0,32 % рутина, аскорбиновая кислота (до 150 мг%), кверцетин; в корнях присутствует гликозид кашпаридин; а в коре и листе – стахидрин. В народной медицине используют надземную часть коры, плодов и корней. Отвар корней употребляют при простуде, истерических припадках, параличе и болезнях селезенки. Плоды используют при заболеваниях щитовидной железы, геморрое, болезнях десен и зубной боли. Он всасывает сырую густую слизь, циркулирует менструальную кровь, и устраняет рвоту в кишечнике. Цветущие бутоны каперсов, главную роль в составе которых

играет гликозид рутин, возбуждают аппетит, способствуют выделению желудочного секрета. Фармакологические эксперименты на собаках установили, что спиртовая настойка корней каперсов влияет на количество тромбоцитов в крови, увеличивая их. Это дает возможность применять каперсы в виде лекарственных препаратов для лечения заболеваний, связанных с дефицитом тромбоцитов в крови. Клинические исследования свойств корней каперсов в виде отвара или спиртовой настойки показали возможность быстро увеличивать свертываемость крови. Настой и отвар корня оказывает ускоряющее действие на свертываемость крови. Свежие части экзотического растения обладают антисептическим, диуретическим, обезболяющим действием.

Несмотря на наличие данных о применении частей растения в медицине, лечебные свойства каперсов колючих до конца еще не изучены. Изучается возможность использования корней каперсов при различных аллергических заболеваниях. Экспериментальное исследование, проводимое на морских свинках, показало отчетливый десенсибилизирующий эффект.

**Выводы.** В ходе изучения обзорной литературы и научных данных по растению Каперсы колючие было выявлено, что это растение содержит рутин, тио-гликозиды, стероидные сапонины, фермент мирозин, аскорбиновая кислота, сахара, йод, жирное и эфирное масло, алкалоиды. Благодаря содержанию этих веществ настои и отвары из каперсов обладают вяжущим, антисептическим, диуретическим и обезболяющим действиями. Например, корни каперсов колючих можно употреблять в виде отвара при простуде, истерических припадках, параличе и болезнях селезенки.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

УДК 615.322

### ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *GLYCYRRHIZA GLABRA* L.

Гришанин Г.В., 3 курс (ORCID: 0009-0001-0622-0261), Оганесян С.В., 5 курс (ORCID: 0009-0006-7294-9233),

Петришина А.В., 5 курс (ORCID: 0009-0003-2461-1164)

Руководитель: Недалько О.В., старший преподаватель кафедры фармакогнозии и ботаники  
(ORCID: 0000-0002-6365-0399)

Волгоградский государственный медицинский университет  
400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д.1, Российская Федерация  
**E-mail:** ggrishanin.23@mail.ru

В работе изложены результаты ВЭЖХ-анализа извлечения из надземной части солодки голой. Исследование выполнено на хроматографе Shimadzu (Япония) с диодно-матричным детектором. Хроматографические условия: колонка Supelco Analytical C18 (4,6 мм×15 см), размер частиц 5 мкм, 30 °С; элюент – смесь 0,1 % трихлоруксусной кислоты и ацетонитрила (ВЭЖХ УФ-200) 50:50 (v/v), скорость потока 1 мл/мин, длина волны экстинкции 205 нм. Путем сопоставления основных спектральных характеристик пиков хроматограмм извлечения из исследуемого растительного сырья и стандартного образца глицирризиновой кислоты моноаммонийной соли было сделано заключение о присутствии в траве солодки голой данного биологически активного соединения.

**Ключевые слова:** *Glycyrrhiza glabra* L., солодка голая, глицирризиновая кислота, надземная часть, ВЭЖХ.

Глицирризиновая кислота – один из важных вторичных метаболитов подземных органов представителей подрода настоящие солодки (*Glycyrrhiza*), в частности солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), обуславливающий их ценность для медицины и химико-фармацевтической промышленности многих стран. Высокий спрос на солодковый корень и продукты его переработки способствуют быстрому сокращению естественных запасов лекарственного растения. Это связано с тем, что добыча подземных органов проводится путем глубокой распахки солодовников.

Между тем в литературе имеются сведения о содержании в траве солодки голой сапонинов тритерпеновой природы, в том числе и глицирризиновой кислоты. Однако более полного изучения химического состава надземной части лекарственного растения не проводилось.

Поэтому **цель** данной работы – идентификация глицирризиновой кислоты и ее артефактов в надземной части солодки голой.

В работе использовались образцы воздушно-сухого растительного сырья (травы) изучаемого лекарственного растения, заготовленные на территории Волгоградской области в период массового цветения (июнь 2023 г.).

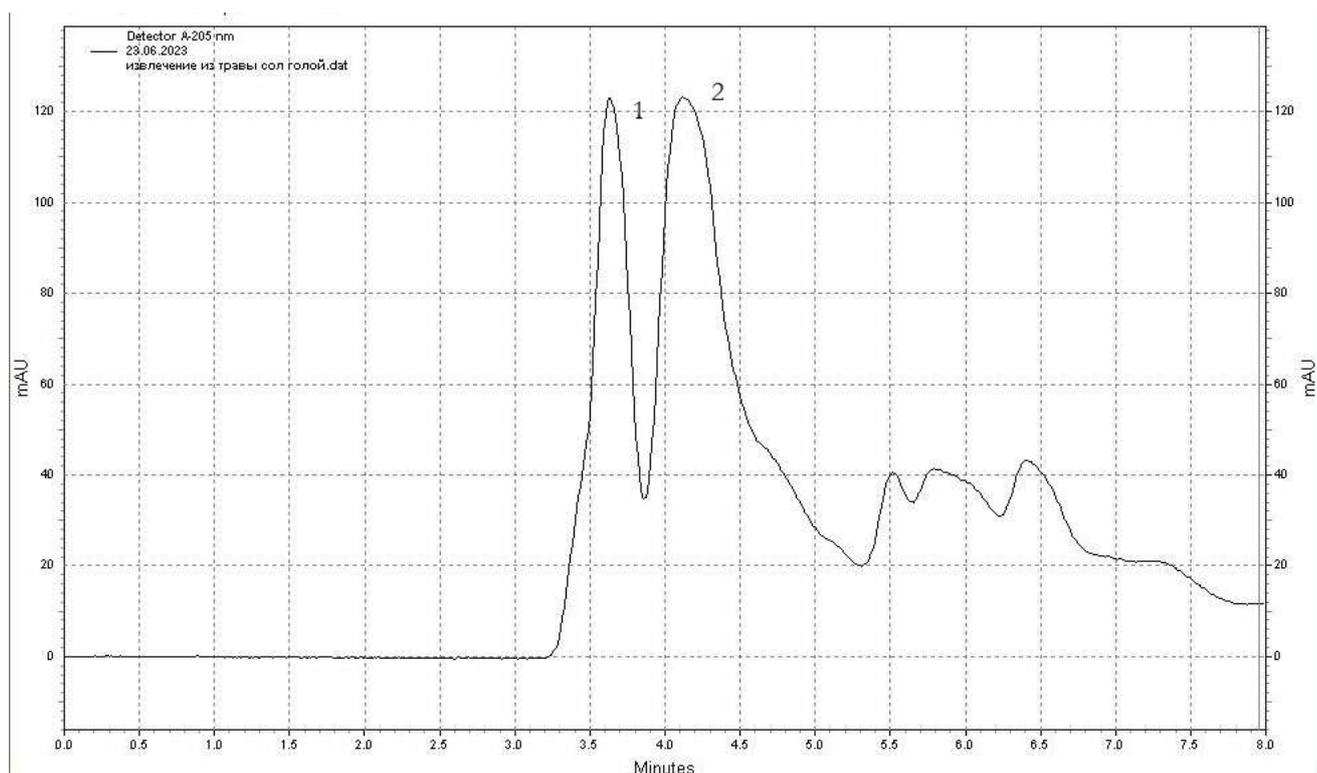
Выделение глицирризиновой кислоты в виде ее аммонийной соли проводили путем трехкратного экстрагирования растительного сырья 3 % ацетоновым раствором трихлоруксусной кислоты. Навеску сырья (3,0) измельченного до размеров частиц 1 мм помещали в плоскодонную колбу и добавляли соответствующий экстрагент в соотношении 1:30, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане в течение 30 минут. Извлечение охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали. В колбу с сырьем добавляли чистый экстрагент и экстракцию, таким образом, повторяли дважды. Полученные извлечения объединяли в стакане вместимостью 500 мл. Далее по каплям при интенсивном перемешивании добавляли аммиак концентрированный до появления осадка.

Осадок отфильтровывали, промывали несколько раз ацетоном, количественно переносили в мерную колбу на 250 мл и растворяли в спирте этиловом 50 %. 20 мкл полученного раствора вносили в петлю хроматографа Shimadzu (Япония).

Условия хроматографирования: хроматографическая колонка Supelco Analytical C18 (4,6 мм×15 см), размер частиц 5 мкм, подвижная фаза – смесь 0,1 % трихлоруксусной кислоты и ацетонитрила (ВЭЖХ УФ-200) 50:50 (v/v), температура колонки 30 °С, скорость потока 1 мл/мин, время записи 5 минут. Детектирование вели при длине волны 205 нм с помощью диодно-матричного детектора.

Параллельно готовили раствор стандартного образца глицирризиновой кислоты моноаммонийной соли (Sigma, США). 0,003-0,005 г (точная навеска) стандартного образца растворяли в спирте этиловом 50 % и хроматографировали в описанных выше условиях.

При изучении хроматограмм спиртового раствора выделенного из надземной части солодки голой осадка установлено наличие двух доминирующих пиков (рисунок).



**Рисунок. Хроматограмма извлечения из надземной части солодки голой:**  
1 – неидентифицированное соединение; 2 – глицирризиновая кислота

Основные характеристики пиков извлеченных из травы лекарственного растения соединений и используемого в работе раствора стандартного образца приведены в таблице.

**Таблица – Характеристика пиков на хроматограммах раствора стандартного образца глицирризиновой кислоты моноаммонийной соли и извлечения из надземной части солодки голой**

Название пробы	Время начала пика, мин	Время конца пика, мин	Время удерживания, мин
Раствор стандартного образца глицирризиновой кислоты моноаммонийной соли	3,96±0,05	4,92±0,08	4,13±0,55
Извлечение травы солодки голой	3,21±0,03 3,95±0,02	3,93±0,02 4,86±0,01	3,65±0,01 4,16±0,03

Было установлено, что время удерживания второго на хроматограмме пика составляло 4,13±0,55 минуты и совпадало со временем удерживания используемого в анализе стандартного образца глицирризиновой кислоты моноаммонийной соли (4,16±0,03 минуты).

Сопоставление спектральных характеристик данных пиков позволило нам сделать заключение о присутствии в исследуемых образцах растительного сырья глицирризиновой кислоты (пик 2), а также возможно одного из ее артефактов (пик 1), образующегося в результате кислотного гидролиза 3 % раствором трихлоруксусной кислоты.

Таким образом, с помощью метода ВЭЖХ получены предварительные данные о присутствии в надземной части солодки голой глицирризиновой кислоты. Это расширяет сферы использования данного растительного сырья в качестве альтернативного подземным органам источника различных групп биологически активных соединений.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

87.35.29 Состояние, использование и охрана отдельных видов природных ресурсов

УДК [615.322:582:615.33].011.5

### ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Данилин Е.А., студ. 2 курса, Дейнеженко М.А., студ. 1 курса

Руководители: Бордина Г.Е., к.б.н., доцент кафедры химии, Лопина Н.П., к.х.н., профессор кафедры химии,

Гавриленко Д.А., ассистент кафедры химии

Тверской государственной медицинской университет

170100, г. Тверь, ул. Советская, д.4, Российская Федерация

E-mail: danilin.egor.a04@mail.ru

Работа посвящена исследованию антибиотических свойств биологически активных веществ растительного происхождения. В работе были рассмотрены различные вещества, обладающие антибиотическими свойствами, и определен противомикробный спектр их действия.

**Ключевые слова:** антибиотик, растительное сырье, аллицин, берберин, ментол, куркумин, хинин, а-хедерин.

В настоящее время проблема резистентности бактерий к классическим антибиотикам становится все более острой и требует поиска новых антибактериальных средств. Некоторые растительные экстракты обладают антибиотическими свойствами и имеют такие преимущества, как доступность и дешевизна производства по сравнению с классическими антибиотиками. Использование растительных антибиотиков также может быть более безопасным для окружающей среды и человека, чем использование антибиотиков, синтезируемых химическим путем.

**Цель работы.** Изучить особенности химической структуры антибиотиков растительного происхождения.

Использование растительных препаратов для лечения инфекций было распространено задолго до открытия антибиотиков. Например, в Древнем Египте использовались экстракты чеснока и лука для лечения инфекций, а в Китае – экстракты горького апельсина. В 1928 году Б. П. Токин предложил термин «фитонциды» для токсичных летучих веществ некоторых растений, обладающих антимикробными свойствами. Он заметил, что блюда «восточной кухни», приготовленные на базарах в условиях, не всегда соответствующих требованиям санитарии, не вызывали у людей вспышек кишечных инфекций. Растительные продукты, используемые при приготовлении этих блюд в качестве пряностей, предохраняли еду от порчи, а людей – от заражения заболеваниями. С развитием фармацевтической химии и химических методов анализа были выявлены растения, содержащие вещества с различными противомикробными свойствами. Впоследствии с помощью различных методов экстракции были получены чистые вещества-фитонциды.

Антибиотики, выделенные из высших растений, имеют различное химическое строение. Так, аллицин – сероорганическое вещество алифатического ряда (рис. 1). Это маслянистая жидкость с сильным запахом чеснока, хорошо растворимая в органических растворителях и слабо растворимая в воде.

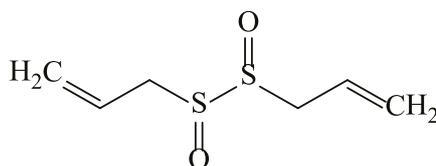


Рисунок 1. Структурная формула аллицина

Получение аллицина происходит в 2 этапа (рис. 2). На первом этапе происходит извлечение аллиина (предшественника аллицина) из луковицы чеснока путем экстракции спиртом. На втором этапе под воздействием фермента аллииназы аллиин превращается в аллицин. Аллицин очень неустойчив при хранении, чувствителен к влаге и нагреванию, высокотоксичен.

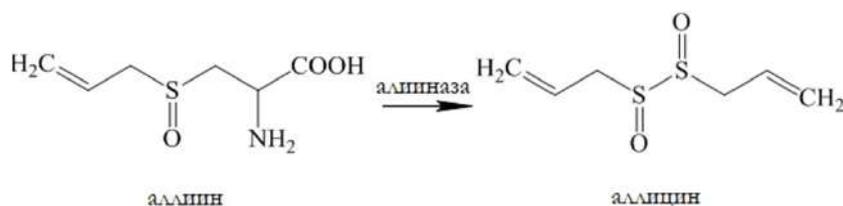


Рисунок 2. Превращение аллиина в аллицин под действием фермента аллииназы

Вещество обладает широким спектром антибиотического действия. К нему чувствительны грамположительные и грамотрицательные виды микроорганизмов, некоторые виды патогенных грибов, микобактерии и простейшие.

Берберин – алкалоид, производное изохинолина, в структуре которого можно выделить две метоксигруппы и циклический ацеталь (1,3-диоксалан), образующийся из этиленгликоля и формальдегида (рис. 3). Он найден в корнях, принадлежащих растению *Cocculus palmatus* Dec., в коре *Geoffroya inermis* и *Xanthoxylum clava* Herculis. В настоящее время его получают из корней культивируемого лекарственного растения *Coptis chinensis*.

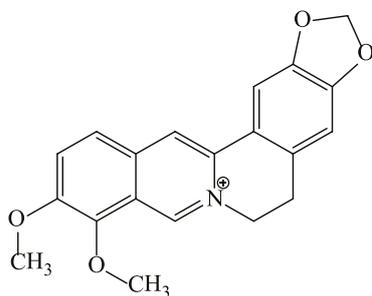


Рисунок 3. Структурная формула берберина

Помимо антимикробной, берберин и его производные обладают противомаларийной, фунгицидной и вируцидной активностью, а также антипаразитарным эффектом. Также берберин является ингибитором ферментов, которые участвуют в метаболизме эндо- и экзогенных веществ, и из-за этого проявляет антагонизм в отношении некоторых лекарственных веществ [1].

Хинин – основной алкалоид коры хинного дерева (*Cinchona succirubra*). Состоит из хинолина и хинуклидина, связанных между собой карбинольной группой (рис. 4).

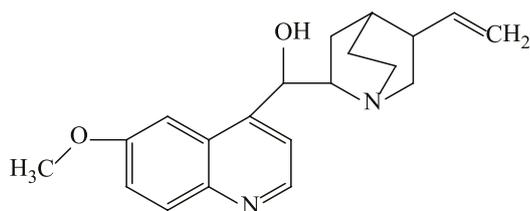


Рисунок 4. Структурная формула хинина

Хинин является эффективным противомаларийным препаратом, а также подавляет рост стрептококков, микобактерий, протей, кишечной палочки. Недостатком хинина являются частые побочные явления: шум в ушах, головокружение, рвота, учащённое сердцебиение, дрожание рук, бессонница.

Куркумин – основной куркуминоид, входящий в состав корня куркумы. Куркуминоиды – это естественные фенолы, отвечающие за желтый цвет куркумы. В химической структуре куркумина можно выделить производные двухатомных фенолов и непредельный дикетон (рис. 5).

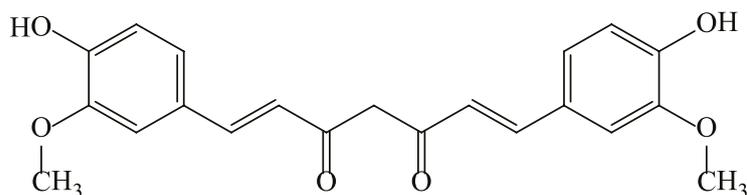


Рисунок 5. Структурная формула куркумина

В настоящее время изучены преимущества куркумина в отношении иммунитета. Результаты исследований свидетельствуют о способности куркумина воздействовать на иммунокомпетентные клетки: активировать Т- и В-лимфоциты, клетки моноцитарно-макрофагального ряда, нейтрофилы, естественные киллеры и дендритные клетки [2].

В научных работах описываются свойства куркумина как потенциального природного антибиотика широкого спектра действия. К примеру, водный экстракт корневищ куркумы подавляет рост *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 и *Escherichia coli* ATCC 25922 в минимальной ингибирующей концентрации 4–16 г/л [2].

Ментол – алициклическое соединение, относящееся к группе терпенов. Это производное циклогексанола с метиловым и изопропиловым заместителями (рис. 6). Ментол представляет собой прозрачное кристаллическое вещество, которое легко плавится при комнатной температуре. Он является важным вторичным метаболитом растений семейства яснотковые.

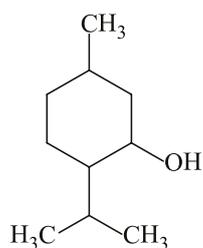


Рисунок 6. Структурная формула ментола

В процессе исследования воздействия эфирного масла мяты перечной выявлен сильный бактерицидный эффект по отношению как к грамположительным, так и грамотрицательным бактериям [3]. Эфирное масло мяты перечной используется для ингаляции в процессе лечения больных с туберкулезом легких. В отношении внутрибольничного полирезистентного *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) было выявлено бактерицидное и/или бактериостатическое действие эфирных масел мяты различных сортов [4].

Арбутин – гликозидный антибиотик фенольного типа. По химической структуре – О-гликозид пара-дигидроксибензола (рис. 7). Вещество содержится в корневище бадана толстолистного (*Bergenia crassifolia*), листьях: толокнянки (*Arctostaphylos uva-ursi*), грушанки вида *Pyrula umbellata*, Рододендрона остроконечного (*Rhododendron mucronulatum*)

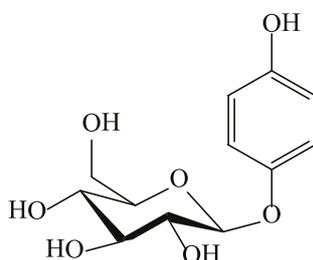


Рисунок 7. Структурная формула арбутина

Препараты, содержащие арбутин, уже много лет успешно применяются в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний мочевой системы. В организме человека арбутин трансформируется в гидрохинон, который и оказывает основной антибактериальный эффект по отношению к *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* и 70 другим видам бактерий, обитающих в мочевой системе [6].

$\alpha$ -хедерин – тритерпеновый сапонин таурозид (рис. 8), получаемый из крымского плюща *Hedera taurica* Carr. (*Araliaceae*) обладает выраженным антифунгальным действием. Для 95,1 % изолятов грибов антифунгальный эффект сапонина проявлялся при МИК 125-250 мг/л [5].

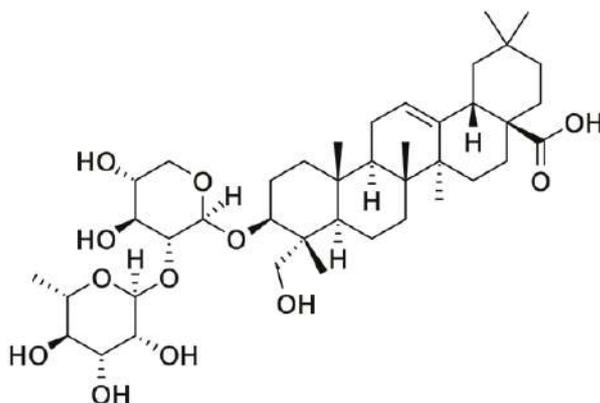


Рисунок 8. Химическая структура  $\alpha$ -хедерина

Таким образом, можно сделать вывод о том, что особенности химической структуры растительных противомикробных веществ в некоторой степени схожи с особенностями групп антибиотиков, получаемых биохимическим или синтетическим путем: гликозидными, производными хинолона, производными ароматического ряда.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31. Фармакогнозия

## ЛИТЕРАТУРА

1. Терапевтическое применение лекарственных форм берберина : патент РФ 2733743 С2 / К. О. Браун [и др.]. Заявл. N 2018102700, 24062016. Оpubл. 06102020. Бюл. N 28. С. 1-21.
2. Гольдина И. А., Гайдуль К. В. Биологическая активность и терапевтические свойства *Curcuma Longa L* // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2015. Т. 13. N 1. С. 106-114.
3. Струкова Е. Г., Ефремов А. А., Гонтова А. А., Соколова А. С. Воздействие эфирных масел Сибирского региона на условно-патогенные микроорганизмы // Химия растительного сырья. 2009. N 4. С. 79–82.
4. Жученко Е. В., Маркелова Н. Н., Семенова Е. Ф., Преснякова В. С. Антимикробная активность эфирных масел современных сортов мяты // II Международная научная конференция «Роль метабономики в совершенствовании биотехнологических средств производства» по направлению «Метабономика и качество жизни», Москва, 06–07 июня 2019 года. Москва: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», 2019. С. 284-292.
5. Криворучченко Ю. А., Кирсанова М. А., Андроновская И. Б. Антифунгальное действие тритерпенового сапонина таурозида Sx1 из *Hedera taurica Carr.* в отношении клинических изолятов *Candida spp* // Проблемы медицинской микологии. 2015. Т. 17. N 3. С. 42-45.
6. Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng, folium.* // European Medicines Agency. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2_en.pdf) (Accessed: 03.02.2024)

УДК 615.322

### СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Жданова А.Э., асп. 1 года обучения (ORCID: 0000-0001-9273-6864)

Руководитель: Машенцева Н.Г., доктор технических наук, профессор (ORCID: 0000-0002-9287-0585)

Консультант: Фоменко И.А., кандидат технических наук, доцент (ORCID: 0000-0003-2478-1705)

Российский биотехнологический университет

125080, Москва, ул. Волоколамское шоссе, д.11, Российская Федерация

E-mail: alinazdanova8703@gmail.com

В статье представлен обзор биологических свойств пептидов соевых бобов, способных снизить риск заболевания сахарным диабетом, а также приведены возможные решения, способствующие реализации регуляторных компонентов в качестве нутрицевтического препарата. В результате исследования было выявлено, что соевый белок и пептиды могут действовать на различные ферментативные мишени в организме человека, такие как  $\alpha$ -глюкозидаза,  $\alpha$ -амилаза и дипептидилпептидаза IV, а также на внутриклеточные сигнальные пути, способствуя поддержанию нормального гомеостаза глюкозы и липидного обмена.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, антидиабетарный эффект, пептиды сои, хронические заболевания, ферментативный гидролиз, нутрицевтические препараты.

Сахарный диабет стал глобальной проблемой для населения не только в Российской Федерации, но и во всем мире. Стремительный рост этого хронического заболевания подтверждают статистические данные, так согласно сведениям Международной диабетической федерации, численность взрослого населения мира с диагностированным сахарным диабетом в 2019 году составила около 463 миллиона человек. По предварительным оценкам, к 2045 году это количество значительно увеличится и может достигнуть порядка 700 миллионов человек [1]. В РФ в период с 2010 по 2022 прирост пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа составил 12–17 тыс., сахарным диабетом второго типа – 280–380 тыс. в год [2]. Отчетливая тенденция роста случаев заболеваемости диабетом может быть связана с ведением малоподвижного образа жизни, отсутствием сформированных здоровых пищевых привычек, что в свою очередь провоцирует риск ожирения. Во многих случаях нарушение липидного обмена коррелирует с возникновением сахарного диабета. [3]. При этом сахарный диабет входит в десятку основных причин смерти в мире [4].

Сахарный диабет второго типа (СД2) – является наиболее распространенным типом хронического заболевания, которое характеризуется дефицитом инсулина и периферической резистентностью к инсулину, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови [5]. Возможным решением проблемы в дополнение к соблюдению здорового образа жизни является применение нутрицевтиков, включающих биорегуляторные пептиды сои.

**Целью** данной работы является комплексный анализ биологических свойств пептидов соевых бобов и оценка их потенциального применения при профилактике сахарного диабета.

Биоактивные пептиды (БАП) заключены в исходной последовательности более крупных белков сои ( $\beta$ -конглицинин и глицинин) и неактивны до тех пор, пока не происходит гидролиз протеинов на более короткие аминокислотные последовательности [6].

К основным этапам получения (БАП) *in vitro* относятся следующие методы:

1. Экстракция анализируемого белка из растительного сырья;

2. Гидролитическое расщепление – промышленными ферментными препаратами (нейтралаза, алкалаза, трипсин, пепсин и папаин) [7], микробная ферментация с помощью *Lactobacillus* и дрожжей [8] или комбинирование ферментативной и микробиологической обработки протенна [9];

3. Изолирование пептидов из гидролизата белка;

4. Идентификация последовательностей и исследование свойств пептидов *in silico* и *in vivo*.

В настоящий момент проведено множество исследований, подтверждающих эффективность (БАП) в отношении сахарного диабета. В таблице представлены основные пептиды, обнаруженные в сое, которые обладают биорегуляторными свойствами.

**Таблица – Пептиды соевых бобов и их биорегуляторные свойства, способствующие поддержанию нормального гомеостаза глюкозы**

Биорегуляторные функции	Аминокислотная последовательность	Наименование источника пептидов	Действие на организм	Ссылка
Антидиабетическая активность (ингибирующее действие на дипептидилпептидазу IV)	LPYP, IAVPTGVA, IAVPGEVA	Глицин сои	Увеличение периода полураспада инкретиннов, стимуляция секреции инсулина, регулирование уровня глюкозы в крови	[10]
Антидиабетическая активность (ингибирующее действие на $\alpha$ -глюкозидазу)	GSR, GAK, WLRL, EAK, LLPLPVLK,	Изолят соевого белка	Снижение интенсивности распада олигосахаридов до свободных молекул глюкозы, регулирование уровня глюкозы в крови	[11, 12]
Антидиабетическая активность (ингибирующее действие на $\alpha$ -амилазу)	LDQTPRVF и SRNPIYSN	Изолят соевого белка	Снижение интенсивности гидролиза крахмальных веществ до олигосахаридов, регулирование уровня глюкозы в крови	[13]
Антилипидемическая активность	FPFPRPHQ, FMYL, MMLM, SFFFPFELPRE	Гидролизаты белков зрелых и молодых соевых бобов.	Ингибирование ферментов панкреатической липазы и холестеринэстеразы	[14]

При всех положительных свойствах пептидов сои существуют определенные ограничивающие факторы в их применении в качестве нутрицевтического препарата пероральным способом доставки или в составе специализированных продуктов питания, так как многие БАП подвержены расщеплению нативными ферментами организма и имеют низкую биодоступность, также стоит учитывать органолептические особенности целевого продукта, ввиду присутствия горького вкуса, который характерен аминокислотам с гидрофобными свойствами. К возможным решениям можно отнести включение инкапсулирования в технологический цикл. Однако современные исследования в этой области знаний позволяют рассматривать микробиологическую ферментацию как перспективный способ снижения горечи пептидов [15].

**Заключение.** Анализ биологических свойств соевых пептидов привел к пониманию их потенциальной пользы при профилактике сахарного диабета, ввиду наличия широкого спектра ингибирующей активности, направленной на действие  $\alpha$ -амилазы,  $\alpha$ -глюкозидазы, дипептидилпептидазы IV. Применение БАП сои имеет большие перспективы, однако необходимы более конкретные исследования, направленные на получение данных о механизмах расщепления белка посредством микробиологической ферментации.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

31.27.37 Биорегуляторы. Гормоны и другие биологически активные соединения

## ЛИТЕРАТУРА

- Advances in the management of diabetes mellitus: a focus on personalized medicine / F. Sugandh [et al.] // Cureus. 2023. Vol. 15(8). P. 13. DOI: 10.7759/cureus.43697
- Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. 2023. Т. 26. N 2. С. 104-123. doi.org/10.14341/DM13035
- Linking Inflammation, Obesity, and Diabetes / M. A. McArdle [et al.] // Journal of Nutrition and Metabolism. 2024. P. 429-448.
- Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025 / X. Lin [et al.] // Scientific reports. 2020. Vol. 10(14790). doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9
- Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus / U. Galicia-Garcia [et al.] // International journal of molecular sciences. 2020. Vol. 21(17). P. 1-34. doi.org/10.3390/ijms21176275
- Tan S. T., Tan S. S., Tan C. X. Soy protein, bioactive peptides, and isoflavones: a review of their safety and health benefits // PharmaNutrition. 2023. Vol. 25(100352). doi.org/10.1016/j.phanu.2023.100352
- Enzymatic soy protein hydrolysis: A tool for biofunctional food ingredient production / E. R. Coscueta [et al.] // Food chemistry: X. 2019. Vol. 1(100006). doi.org/10.1016/j.fochx.2019.100006

8. Novel Peptides in Fermented Milk with Specific Lactobacillus Strains Potential Antiobesity Effect: In Vitro and in Silico Analysis / C. G. Manzanarez-Quin [et al.] // ACS Food Science & Technology. 2023. Vol. 3(3). P. 428-438. doi.org/10.1021/acscfoodscitech.2c00347
9. Enzymatic hydrolysis and microbial fermentation: the most favorable biotechnological methods for the release of bioactive peptides / D. E. Cruz-Casas [et al.] // Food Chemistry: Molecular Sciences. 2021. Vol. 3(100047). doi.org/10.1016/j.fochms.2021.100047
10. Production of Food-Derived Bioactive Peptides with Potential Application in the Management of Diabetes and Obesity: A Review / W. Wang [et al.] // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2023. Vol. 71(15). P. 5917-5943. doi.org/10.1021/acs.jafc.2c08835
11. Purification and a molecular docking study of  $\alpha$ -glucosidase-inhibitory peptides from a soybean protein hydrolysate with ultrasonic pretreatment / M. Jiang [et al.] // European Food Research and Technology. 2018. Vol. 244. P. 1995-2005. doi.org/10.1007/s00217-018-3111-7
12. Preparation of bioactive peptides with antidiabetic, antihypertensive, and antioxidant activities and identification of  $\alpha$ -glucosidase inhibitory peptides from soy protein / R. Wang [et al.] // Food science & nutrition. 2019. Vol. 7(5). P. 1848-1856. DOI: 10.1002/fsn3.1038.
13. Virtual Screening Technology for Two Novel Peptides in Soybean as Inhibitors of  $\alpha$ -Amylase and  $\alpha$ -Glucosidase / X. Tang [et al.] // Foods. 2023. Vol. 12(24). P. 4387. doi.org/10.3390/foods12244387
14. A comparative analysis of anti-lipidemic potential of soybean (Glycine max) protein hydrolysates obtained from different ripening stages: Identification, and molecular interaction mechanisms of novel bioactive peptides / A. Alnuaimi [et al.] // Food Chemistry. 2023. Vol. 402(134192) doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134192
15. An updated review of functional properties, debittering methods, and applications of soybean functional peptides / X. Hu [et al.] // Food Science and Nutrition. 2023. Vol. 63(27). P. 8823-8838. doi.org/10.1080/10408398.2022.2062587

## SUMMARY

### A MODERN APPROACH TO DIABETES PREVENTION

**Zhdanova A.E.**, 1<sup>st</sup> year student (ORCID: 0000-0001-9273-6864)

Supervisor: **Mashentseva N.G.**, Doctor of Technical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0002-9287-0585)

Consultant: **Fomenko I. A.**, Candidate of Technical Sciences, Docent (ORCID: 0000-0003-2478-1705)

Russian Biotechnological University

11, Volokolamsk highway, Moscow, 125080, Russian Federation

**E-mail:** alinazhdanova8703@gmail.com

This article presents an overview of the biological properties of soya bean peptides that can reduce the risk of diabetes mellitus and provides possible solutions to help realize the regulatory components as a nutraceutical. The study revealed that soy protein and peptides can act on various enzymatic targets in the human body, such as  $\alpha$ -glucosidase,  $\alpha$ -amylase and dipeptidyl peptidase IV, as well as on intracellular signalling pathways, contributing to the maintenance of normal glucose homeostasis and lipid metabolism.

**Key words:** *diabetes mellitus, antidiabetic effect, soybean peptides, chronic diseases, enzymatic hydrolysis, nutraceuticals.*

## REFERENCES

1. Advances in the management of diabetes mellitus: a focus on personalized medicine / F. Sugandh [et al.] // Cureus. 2023. Vol. 15(8). P. 13. DOI: 10.7759/cureus.43697
2. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022 / I. I. Dedov [et al.] // Diabetes mellitus. 2023. Vol. 26(2). P. 104-123. doi.org/10.14341/DM13035 (In Russ)
3. Linking Inflammation, Obesity, and Diabetes / M. A. McArdle [et al.] // Journal of Nutrition and Metabolism. 2024. P. 429-448.
4. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025 / X. Lin [et al.] // Scientific reports. 2020. Vol. 10(14790). doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9
5. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus / U. Galicia-García [et al.] // International journal of molecular sciences. 2020. Vol. 21(17). P. 1-34. doi.org/10.3390/ijms21176275
6. Tan S. T., Tan S. S., Tan C. X. Soy protein, bioactive peptides, and isoflavones: a review of their safety and health benefits // PharmaNutrition. 2023. Vol. 25(100352). doi.org/10.1016/j.phanu.2023.100352
7. Enzymatic soy protein hydrolysis: A tool for biofunctional food ingredient production / E. R. Coscueta [et al.] // Food chemistry: X. 2019. Vol. 1(100006). doi.org/10.1016/j.fochx.2019.100006
8. Novel Peptides in Fermented Milk with Specific Lactobacillus Strains Potential Antiobesity Effect: In Vitro and in Silico Analysis / C. G. Manzanarez-Quin [et al.] // ACS Food Science & Technology. 2023. Vol. 3(3). P. 428-438. doi.org/10.1021/acscfoodscitech.2c00347
9. Enzymatic hydrolysis and microbial fermentation: the most favorable biotechnological methods for the release of bioactive peptides / D. E. Cruz-Casas [et al.] // Food Chemistry: Molecular Sciences. 2021. Vol. 3(100047). doi.org/10.1016/j.fochms.2021.100047

10. Production of Food-Derived Bioactive Peptides with Potential Application in the Management of Diabetes and Obesity: A Review / W. Wang [et al.] // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2023. Vol. 71(15). P. 5917-5943. doi.org/10.1021/acs.jafc.2c08835

11. Purification and a molecular docking study of  $\alpha$ -glucosidase-inhibitory peptides from a soybean protein hydrolysate with ultrasonic pretreatment / M. Jiang [et al.] // European Food Research and Technology. 2018. Vol. 244. P. 1995-2005. doi.org/10.1007/s00217-018-3111-7

12. Preparation of bioactive peptides with antidiabetic, antihypertensive, and antioxidant activities and identification of  $\alpha$ -glucosidase inhibitory peptides from soy protein / R. Wang [et al.] // Food science & nutrition. 2019. Vol. 7(5). P. 1848-1856. DOI: 10.1002/fsn3.1038.

13. Virtual Screening Technology for Two Novel Peptides in Soybean as Inhibitors of  $\alpha$ -Amylase and  $\alpha$ -Glucosidase / X. Tang [et al.] // Foods. 2023. Vol. 12(24). P. 4387. doi.org/10.3390/foods12244387

14. A comparative analysis of anti-lipidemic potential of soybean (*Glycine max*) protein hydrolysates obtained from different ripening stages: Identification, and molecular interaction mechanisms of novel bioactive peptides / A. Alnuaimi [et al.] // Food Chemistry. 2023. Vol. 402(134192) doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134192

15. An updated review of functional properties, debittering methods, and applications of soybean functional peptides / X. Hu [et al.] // Food Science and Nutrition. 2023. Vol. 63(27). P. 8823-8838. doi.org/10.1080/10408398.2022.2062587

УДК 615.322

## ИЗУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ФЕНОЛЬНОЙ ПРИРОДЫ И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛИСТЬЯХ ЕЖЕВИКИ СИЗОЙ (*RUBUS CAESIUS L.*)

Ильина М.Б., аспирант 3 года обучения (ORCID: 0000-0003-1989-4545)

Руководитель: Сергунова Е.В., д.фарм.н., профессор (ORCID: 0000-0002-7194-5525)

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

E-mail: ilina\_m\_b@staff.sechenov.ru

В ходе проведенного исследования, в листьях ежевики сизой были обнаружены флавоноиды, сумма которых в пересчете на рутин составила  $0,73 \pm 0,03$  %, дубильные вещества, содержание которых –  $10,01 \pm 0,26$  %, а также аскорбиновая кислота в количестве  $0,048 \pm 0,003$  %. Преобладающей группой БАВ в сырье являются дубильные вещества, за счет чего листья ежевики сизой можно рассматривать в качестве вяжущего и противовоспалительного средства.

**Ключевые слова:** *Ежевика сизая, Rubus caesius L., листья, флавоноиды, дубильные вещества, аскорбиновая кислота.*

Актуальность настоящего исследования объясняется изучением нового лекарственного растительного сырья (ЛРС) – листьев ежевики сизой с целью расширения номенклатуры отечественного ЛРС в фармации. Согласно литературным данным, а также в ходе изучения сырья авторами, листья ежевики сизой обладают антиоксидантной, противовоспалительной, антимикробной активностью. Указанные свойства могут быть проявлены за счет наличия в сырье соединений фенольной природы, а также таких мощных антиоксидантов, как аскорбиновая кислота. Исходя из этого, целью нашего исследования являлось изучение некоторых групп биологически активных соединений (БАВ) – флавоноидов, дубильных веществ, аскорбиновой кислоты.

Объектом исследования являлись листья ежевики сизой, заготовленные на территории Московской области летом 2023 г., высушенные воздушно-теновой сушкой.

Качественное обнаружение исследуемых групп БАВ проводилось методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) и качественных реакций. В таблице 1 указаны условия и результат проведения ТСХ.

**Таблица 1 – Условия проведения тонкослойной хроматографии в анализе БАВ листьев ежевики сизой**

Неподвижная фаза	Подвижная фаза	Детектор	Результат	Обнаруженное соединение
Силкагель Sorbfil® ПТСХ-АФ-А (10*15 см)	н-бутанол: уксусная кислота ледяная: вода (4: 1: 3)	Раствор железоаммонийных квасцов (1 % в спирте)	На белом фоне – серо-синие пятна	Танин
Силкагель Мерк® (20*20 см)	Этилацетат – муравьиная кислота – вода (10: 2: 3)	Раствор алюминия хлорида спиртовой 2 %, УФ-свет	На белом фоне – желто-зеленая флуоресценция	Рутин
Силкагель Мерк® (20*20 см)	Хлороформ- спирт – вода (26:16:3)	Раствор алюминия хлорида спиртовой 2 %, УФ-свет	На белом фоне – коричневое пятно	Циннарозида

Неподвижная фаза	Подвижная фаза	Детектор	Результат	Обнаруженное соединение
Силикагель Sorbfil® ПТСХ-АФ-А (10*15 см)	Этилацетат: ледяная уксусная кислота (80:20)	Раствор 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия (0,2 % в спирте)	Белое пятно на розовом фоне	Аскорбиновая кислота

Результат качественной реакции на дубильные вещества представлен на рисунке 1.

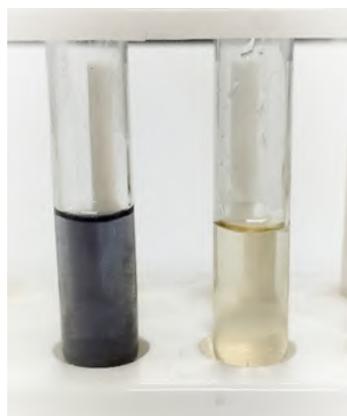


Рисунок 1. Обнаружение гидролизуемых дубильных веществ в извлечении из листьев ежевики сизой (темно-синее окрашивание)

Количественная оценка флавоноидов проводилась методом спектрофотометрии. Устанавливалась сумма флавоноидов в пересчете на рутин. В качестве экстрагента выступал спирт этиловый в концентрации 70 %. Длина волны, при которой наблюдался максимум поглощения, составила 408-410 нм. (рис. 2).

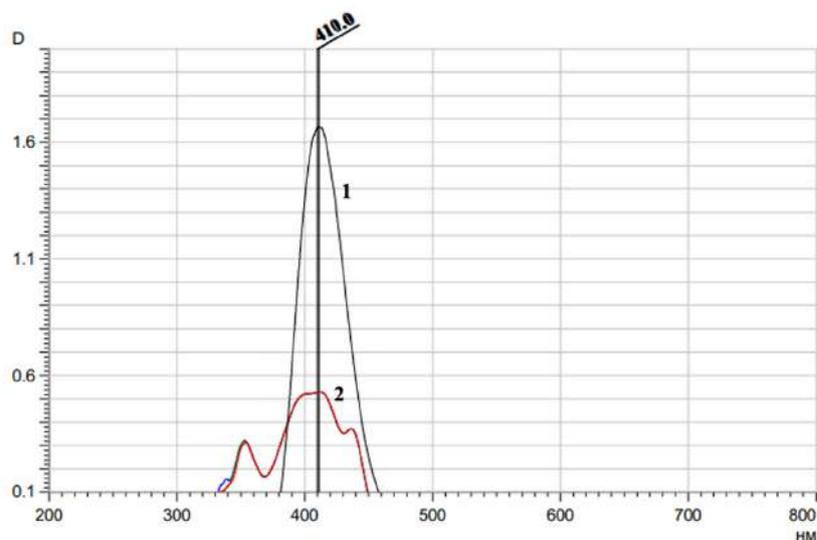


Рисунок 2. Спектр поглощения стандартного образца рутина (1) и спиртового извлечения из листьев ежевики сизой (2) после реакции с раствором алюминия хлорида 2 % спирт

Результат количественного определения указан в таблице 2.

Таблица 2 – Сумма флавоноидов в пересчете на рутин в листьях ежевики сизой (P = 95 %, t(P;f) = 2,57)

Содержание, %	$\bar{x}$ , %	$\Delta x$	RSD, %
0,67	0,73	0,03	4,54
0,77			
0,73			
0,76			
0,71			
0,72			

Содержание дубильных веществ проводилось методом перманганатометрии согласно ОФС 1.5.3.0008 «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах растительного происхождения» ГФ XV. Содержание дубильных веществ указано в таблице 3.

**Таблица 3 – Количественное определение суммы дубильных веществ в пересчете на танин в листьях ежевики сизой (P = 95 %, T (f, P) = 4,3020)**

Содержание, %	$\bar{x}$ , %	$\Delta x$	RSD, %
9,69 10,1 10,24	10,01	0,26	2,65

Анализ аскорбиновой кислоты проводился методом окислительно-восстановительного титрования. В качестве титранта использовался раствор 0,001 М раствора 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия. Результат титрования представлен в таблице 4.

**Таблица 4 – Количественное определение аскорбиновой кислоты в листьях ежевики сизой (P = 95 %, T (f, P) = 4,3020)**

Содержание, %	$\bar{x}$ , %	$\Delta x$	RSD, %
0,069 0,071 0,064	0,068	0,003	4,90

Проведено определение количественного содержания фенольных соединений и аскорбиновой кислоты в листьях ежевики сизой и установлено, что доминирующей группой являются дубильные вещества ( $10,01 \pm 0,26$  %).

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия  
76.31.35 Фармхимия  
76.01.37 Стандартизация

УДК 577.115.083

### СРАВНЕНИЕ ЛИПИДНОГО СОСТАВА БУРЫХ ВОДОРΟΣЛЕЙ

**Ильиных С.И.**, студ. 3 года обучения

Руководитель: **Нечаева Е.А.**, кандидат биологических наук, доцент  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация  
**E-mail:** iljinykh.sofya@yandex.ru

В работе проведён анализ липидного состава основных видов бурых водорослей и сделана попытка оценить возможность их применения в качестве липидного сырья. Исследование показало, что максимальное накопление липидов характерно для широко распространенных видов *F. vesiculosus* и *A. nodosum*, которые также склонны к кумуляции фосфолипидов. При этом для первого вида отмечается высокий процент бетаиновых липидов. Вторая сырьевая группа представлена *E. fasciculatus* и *L. japonica* с содержанием липидов в пределах 3,0-3,5 %. Для этих видов особенно характерно накопление гликозидиацилглицеролов, при этом доля сульфохинозидиацилглицеролов от их общей массы составляет порядка 35 %, что превышает подобные значения у высших растений в 3 раза.

**Ключевые слова:** липидный состав, бурые водоросли, бетаиновые липиды, фосфолипиды, очистка липидов, разделение липидов.

Бурые водоросли – обширный класс охрофитовых водорослей, особенность которых – отсутствие одноклеточного или колониального типа дифференциации таллома. Их представители обладают рядом морфологических, онтогенетических и фитохимических закономерностей, например, использование в качестве запасющих веществ ламинарина, маннита и липидов. Вместе с тем липиды выполняют и такие важные функции как структурная и сигнальная. Интерес к ним, по сравнению с другими веществами бурых водорослей, возник не так давно. Изученные на сегодняшний день различия липидного состава в этом таксоне показывают, что они имеют ряд отличительных особенностей от широко применяемых масел высших растений. В первую очередь применение этого сырья ожидается в медицине и косметической отрасли, где уже сейчас исследуется фармакологическая активность липидов *Phaeophyceae* [1]. Однако возможность их применения ограничивается объёмом имеющихся данных, которые не структурированы в цельный анализ. Таким образом, актуальность нашей работы заключается в систематизации имеющихся научных данных о липидном составе бурых водорослей.

**Цель работы** – оценить возможность применения бурых водорослей в качестве источников липидного сырья.

Для достижения цели поставлены **задачи**:

- 1) охарактеризовать основные классы природных липидов и их функции;
- 2) описать липидный состав бурых водорослей в зависимости от изменения экзогенных условий;
- 3) сравнить рассматриваемые виды по соотношению основных классов липидов;
- 4) провести анализ методов эффективного разделения и очистки интересующих фракций в лабораторных условиях.

По определению В.В. Кристи липиды – жирные кислоты и их производные, а также вещества, функционально связанные с ними. Глобально их можно разделить на две группы по отношению к омылению: омыляемые и неомыляемые. Первые подвергаются щелочному гидролизу за счет сложноэфирной связи. К ним относятся непосредственно три типа веществ: 1) сложные эфиры, включающие триацилглицериды, воски и эфиры стерина; 2) фосфолипиды, состоящие из фосфатидовых кислот, фосфатидов и сфинголипидов; 3) глицеролипиды, важнейшими из которых для фотосинтезирующих организмов являются моногалактозилдиацилглицерилы (МГДГ) и дигалактозилдиацилглицерилы (ДГДГ), а также анионные сульфохинозиддиацилглицерилы (СХДГ). Стоит отметить, что именно эти типы веществ представляют наибольший интерес для липидомии бурых водорослей. Максимальное значение имеют прежде всего, жирные кислоты. Они обуславливают широкое разнообразие омыляемых липидов, будучи их неотъемлемыми компонентами.

Функции, которые выполняет конкретная группа веществ в организме во многом определяются их строением. В случае липидов отмечаются не- или амфиполярность и высокая энергоёмкость молекул. Из этого следует, что они выполняют, во-первых, структурную функцию, образуя бислои мембран клеток. Для животных основным структурным компонентом являются фосфолипиды, в то время как у растительных клеток – это гликолипиды. Вторая важная функция – энергетическая. Это хорошо иллюстрируется расчетом количества молекул АТФ в результате  $\beta$ -окисления трипальмитата: за вычетом 3 АТФ, идущих на образование Ацил-КоА, получается 411 молекул АТФ, что почти в 11 раз превышает результат полного окисления молекулы глюкозы. Однако организм редко использует свои резервы настолько радикально, задействуя свои резервы в экстремальных условиях. Наконец, третья базовая функция липидов – изолирующая. Растения обеспечивают снижение испарения воды с поверхности листьев и стеблей благодаря восковому налёту, в то время как млекопитающие откладывают жировые запасы в области наиболее важных органов, что создает для них термоизоляцию. Последняя, но не по значимости, функция – сигнальная, так как мембранные липиды участвуют в процессах рецепции сигнальной трансдукции.

Организмы континентального климата обладают выраженной адаптационной широтой. В немалой степени это возможно за счёт изменения состава липидов мембран. Решающим фактором является изменение степени сатурации жирных кислот. Этот показатель влияет на степень текучести мембран, то есть регулирует обмен клетки и межклеточного пространства питательными веществами, продуктами метаболизма и веществами регуляции биохимических процессов, например создание потенциала действия при передаче нервного импульса при помощи разницы концентраций натрия и калия. При повышении температуры происходит восстановление двойных связей жирных кислот, при охлаждении закономерно имеет место активность десатураз. Следовательно, бурые водоросли, которые произрастают преимущественно в северных морях, содержат немалую долю ненасыщенных жирных кислот в составе своих липидов. Другой экзогенный фактор, уровень солёности, изменяет липидный профиль в качественном и количественном отношении. Вместе с тем на сегодняшний день не выявлено однозначной закономерности влияния солёности на липидный синтез, будучи для одних организмов стимулом, а для других – ингибитором липидного обмена [2].

Из рассмотренной выше классификации наибольший интерес для исследователей представляют моногалактозилдиацилглицерилы, дигалактозилдиацилглицерилы, сульфохинозиддиацилглицерилы, диацилглицерил гидроксиметил- $\beta$ -аланин, фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилинозитол, фосфатидилглицерол и дифосфатидилглицерол. Все представленные классы относятся к омыляемым липидам. Особое внимание стоит уделить 1(3),2-диацилглицерил-3(1)-О-4'-(N,N,N-триметил)гомосерин (ДГТА), который представляет специфический для *Phaeophyceae* класс бетаниновых липидов. Водоросли используют их для перенесения анабиоза. По структуре они напоминают фосфатидилхолин (ФХ), однако связь четвертичного аминспирта с глицерином реализуется простой эфирной связью [3].

Предпочтение этим классам отдается в силу удобства идентификации, лабораторной возможности выделения и анализа, а также ввиду высокого содержания от общей липидной массы или важности выполняемой ими функции.

Сравнительная характеристика представлена в таблице 1.

**Таблица 1 – Сравнительное содержание классов липидов в изученных частях бурых водорослей**

Количество липидов класса, мол. %	<i>A. nodosum</i>	<i>E. fasciculatus</i>	<i>F. vesiculosus</i>	<i>L. japonica</i>	<i>S. pallidum</i>
МГДГ	19.7	32.9	15.0	25.0	9.6
ДГДГ	16.6	11.0	16.6	19.5	6.0
СХДГ	22.0	26.3	19.4	21.4	15.6
ДГТА	17.2	5.4	33.6	НО	НО
ТАГ	НО*	11.7	17.2	19.7	13.0
ФХ	3.1	4.2	–	6.4	НО
ФЭ	9.8	2.0	6.2	2.9	НО
ФИ	2.5	1.7	2.9	0.7	НО
ФГ	1.5	2.6	2.2	3.5	НО
ДФГ	3.1	<1	5.4	НО	НО

\*НО – не определены

**Таблица 2 – Общее содержание липидов в исследуемых частях талломов**

Вид	Количество липидов на сух. массу, %
<i>A. nodossum</i>	4.5
<i>E. fasciculatus</i>	3.0
<i>F. vesiculosus</i>	4.6
<i>L. japonica</i>	3.5
<i>S. pallidum</i>	2.3

Приведенные в таблице классы липидов включают большое количество молекулярных видов, которые отличаются жирнокислотным составом – их выделение осуществляется с учетом: 1) положения жирных кислот в молекуле глицерина (sn-1, sn-2, sn-3); 2) длины остатка жирной кислоты, как правило, от 14 до 20 атомов углерода, однако встречаются виды, которые накапливают жирные кислоты с большей длиной; 3) степени десатурации и положения кратных связей [4].

В экспериментальной части наибольшую трудность представляют разделение и очистка молекулярных классов липидов. Однако первым шагом при работе с сырьем является экстракция липидной фракции. Она может быть осуществлена методом Фолча в модификации Кейтса, где экстрагентом служит раствор метанола и хлороформа в соотношении 2:1.

Следующий этап – разделение липидных классов. В лабораторных условиях для этого используется высокоэффективная тонкослойная хроматография (ВЭТСХ) с силикагелевыми пластинками. По сравнению с ТСХ данный метод дает более высокую чувствительность и разрешающую способность. Системы растворителей I и II подбираются к конкретным пластинкам. При этом если стоит задача проведения количественного определения классов липидов, то используется денситометрический метод после обработки 10 % серной кислотой. Достоинство этого метода заключается прежде всего в простоте, однако его применение ограничено в случае разделения жирных кислот. Альтернативу ВЭТСХ представляет ВЭЖХ, которая позволяет разделять липиды не только на классы (нормально-фазовая ВЭЖХ), но и по составу жирных кислот (обращенно-фазовая ВЭЖХ). Интенсивное развитие данного метода для липидного анализа на сегодняшний день при сочетании различных элюентов и состава неподвижной фазы выделять геометрические изомеры жирных кислот и позиционные изомеры ТАГ [5].

После каждого этапа рекомендуется проводить анализ чистоты полученных соединений, в чем также находят применение физико-химические методы: ГХ и масс-спектрометрия. Для ГХ стоит уточнить, что этап пробоподготовки требует особых навыков, при анализе действует ограничение на термолабильность проб, вместе с тем этот метод дает высокую чувствительность и воспроизводимость результатов, в связи с чем находит широкое применение. Масс-спектрометрия в приложении к липидному анализу использует различные виды анализаторов, например тройной квадрупольный или ионную ловушку. Их выбор зависит от степени фрагментации исходной молекулы в ходе анализа и диапазона исследуемых соотношений  $m/z$ . Масс-спектрометрия обладает множеством достоинств, особенно же ее точность повышается при предварительной очистке исследуемого образца методом ВЭЖХ или капиллярного электрофореза.

Как видно из таблицы 2, максимальное накопление липидов характерно для широко распространенных видов *F. vesiculosus* и *A. nodossum*. Из таблицы 1 видно, что они склонны к кумуляции фосфолипидов. При этом для первого также отмечаются две особенности: 1) отсутствие фосфатидохолинов, что может быть признаком порядка *Fucales* [6]; 2) высокий процент бетаиновых липидов, т.е. прекрасно подходит в качестве сырья для изучения и получения этого специфического класса. Вторая сырьевая группа представлена *E. fasciculatus* и *L. japonica* с содержанием липидов в пределах 3,0-3,5 % [7]. Для этих видов особенно характерно накопление гликозидацилглицеролов [8, 9], при этом доля СХДГ от их общей массы составляет порядка 35 %, что превышает подобные значения у высших растений в 3 раза. У *S. pallidum* наблюдается минимальное содержание липидов и недостаток литературных данных по их распределению по классам [10]. Однако этот вид хорошо изучен с точки зрения сезонных колебаний липидного состава [11], что позволяет также рассматривать его как источник получения СХДГ.

Таким образом, бурые водоросли имеют большой потенциал в вопросах получения чистых омыляемых липидных классов, в том числе специфических для низших растений и грибов. Предварительный прогноз жирнокислотного состава, за исключением степени десатурации в зависимости от температуры, будет возможен при установлении взаимосвязи экзогенных факторов на липидный обмен, а также при проведении схожего анализа литературы по молекулярным классам липидов представленных видов. Рассмотренные бурые водоросли занимают обширные литорали в северных и восточных морях, однако обработка сырья сопряжена с трудностью их 1) транспортировки из-за разрушения кратных связей в составе жирных кислот; 2) культивации в лабораторных условиях, в связи с чем исследователи сейчас также обращаются к бурым микрофитам [12]. Для макрофитов данный вопрос решается размещением лаборатории по получению липидов в непосредственной близости к месту сбора талломов. Выделение, разделение и очистка препаративно разработаны для исследовательских целей. Они требуют качественного аппаратного оснащения и специалистов, владеющих выше рассмотренными методами. Вдобавок, получение чистых молекулярных классов липидов накладывает дополнительное ограничение на сроки хранения: оно значительно снижается по причине удаления природных антиоксидантов. Следовательно, при массовом получении необходимо дополнительное введение этих природных консервантов.

Приведенные данные по классовому распределению липидов дают возможность предварительно обозначить это сырье как исследовательски и экономически перспективное. Как видно, тема не исчерпывается рассмотренными вопросами, в связи с чем предполагается дальнейшее проведение сравнительного анализа липидного состава бурых водорослей.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.23.00 Биологическая химия. Природные органические соединения и их синтетические аналоги  
31.23.33 Липиды

## ЛИТЕРАТУРА

1. Липидный комплекс из морской бурой водоросли *sargassum pallidum* (turner) c. agardh как гипогликемическое и антиоксидантное средство при высокожировой диете в эксперименте / С. Е. Фоменко, Н. Ф. Кушнерова [и др.] // Химия растительного сырья. 2021. N 4. С. 381-392. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2021049411>
2. Влияние солёности среды на рост и биохимический состав зелёной микроводоросли *Botryococcus braunii* Kütz IPPAS H-252 / Н. О. Жила, Г. С. Калачева, Т. Г. Волова // Журнал Сибирского федерального университета. Биология 2012. Т. 4. N 3. С. 229-242.
3. Rozentsvet O. A. Distribution of a Betaine Lipid O-(1,2-Diacylglycerol)-4'-(N,N,N-Trimethyl)homoserine in Tissues of some Lycopodiophyta Species // Bioorganic chemistry. 2004. Vol. 30(6). P. 644-648. DOI: 10.1023/b:rubi.0000049776.70323.7c
4. Акмурзина В. А., Селищева А. А., Швец В. И. От анализа липидов к липидомике // Вестник МИТХТ. 2012. Т. 7. N 6. С. 3-21.
5. Лось Д. А. Десатуразы жирных кислот. Москва: Научный мир, 2014. 372 с.
6. Виноградская М. А., Котлова Е. Р., Воскобойников Г. М. Липиды вегетативных и репродуктивных частей талломов *fucus vesiculosus* и *f. distichus* (phaeophyta) // Растительные ресурсы. 2013. Т. 49. N 4. С. 586-597.
7. Титлянов Э. А., Титлянова Т. В., Белоус О. С. Полезные вещества морских бурых макроводорослей: химическое строение физико-химические свойства, содержание, использование // Известия ТИНРО. 2011. Т. 164. С. 416-431.
8. Makewicz A., Gribi C., Eichenberger, W. Lipids of *Ectocarpus fasciculatus* (Phaeophyceae). Incorporation of [<sup>14</sup>C] Oleate and the Role of TAG and MGDG in Lipid Metabolism // Plant and Cell Physiology. 1997. Vol. 38(8). P. 952-960.
9. Khotimchenko S. V., Kulikova I. V. Lipids of two species of brown algae of the genus *Laminaria* // Chemistry of Natural Compounds. 1999. Vol. 35(1). P. 17-20.
10. Comparative Studies on the Characteristic Fatty Acid Profiles of Four Different Chinese Medicinal Sargassum Seaweeds by GC-MS and Chemometrics / Z. Chen, Y. Xu [et al.] // Marine Drugs. 2016. Vol. 14(68). P. 1-11. DOI: 10.3390/md14040068.
11. Gerasimenko N., Logvinov S. Seasonal Composition of Lipids, Fatty Acids Pigments in the Brown Alga *Sargassum pallidum*: The Potential for Health // Open Journal of Marine Science. 2016. Vol. 6(4). P. 498-523. DOI: 10.4236/ojms.2016.64041
12. Чадова О. А., Веланский П. В. Жирнокислотный состав эндофитных микроводорослей *Laminariocolax acidoides*, *Streblonema corymbiferum* и *Streblonema* sp. (Ectocarpales, Phaeophyceae) // Наука. Исследования. Практика: сборник избранных статей по материалам Международной научной конференции, Санкт-Петербург, 25 апреля 2021 года. Санкт-Петербург: ГНИИ «Нацразвитие», 2021. С. 16-18. DOI 10.37539/SRP296.2021.41.36.008.

## SUMMARY

### COMPARISON OF LIPID CONTENT IN BROWN ALGAE

Ilinykh S.I., 3<sup>rd</sup> year student

Project leader: **Nechaeva E.A.**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

**E-mail:** [ilinykh.sofya@yandex.ru](mailto:ilinykh.sofya@yandex.ru)

Kelps are related to the class Ochrophyta. They are characterized by the unique ratio of lipid classes. The aim of this work is to assess a possibility of their usage as raw material for lipid containing, 5 species will be discussed. The highest content of total lipids (TL) and phospholipids was found in *F. vesiculosus* and *A. nodosum*. To add, *F. vesiculosus* accumulates the highest percent of betaine lipids. The second group of kelps is represented by *E. fasciculatus* and *L. japonica* – 3,0-3,5% of TL. They also stand out from the other species because of the high percent of GDG, especially SCDG – its ratio exceeds the same values of higher plants in 3 times.

**Key words:** *Lipid content, brown algae, betaine lipids, phospholipids, lipid purification, lipid partition.*

## REFERENCES

1. Lipidnyj kompleks iz morskoy buroj vodorosli *sargassum pallidum* (turner) c. agardh kak gipoglikimicheskoe i antioksidantnoe sredstvo pri vysokozhirovoj diete v eksperimente / S. E. Fomenko, N. F. Kushnerova [et al.] // Himiya rastitel'nogo syr'ya. 2021. N 4. P. 381-392. DOI: 10.14258/jcprm.2021049411 (in Russ).
2. Vliyaniye solenosti sredy na rost i biokhimicheskiy sostav zelenoy mikrovodorosli *Botryococcus braunii* Kütz IPPAS H-252 / N. O. Zhila, G. S. Kalacheva, T. G. Volova // Zhurnal Sibirskogo federal'nogo universiteta. Biologiya 2012. Vol. 4(3). P. 229-242.
3. Rozentsvet O. A. Distribution of a Betaine Lipid O-(1,2-Diacylglycerol)-4'-(N,N,N-Trimethyl)homoserine in Tissues of some Lycopodiophyta Species // Bioorganic chemistry. 2004. Vol. 30(6). P. 644-648. DOI: 10.1023/b:rubi.0000049776.70323.7c
4. Akmurzina V. A., Selishcheva A. A., Shvec V. I. Ot analiza lipidov k lipidomike // Vestnik MITHT. 2012. Vol. 7(6). P. 3-21. (in Russ).
5. Los' D. A. Desaturazy zhirnykh kislot. Moscow: Nauchnyy mir, 2014. 372 p. (in Russ).
6. Vinogradskaya M. A., Kotlova E. R., Voskoboynikov G. M. Lipidy vegetativnykh i reproduktivnykh chastej tallomov *fucus vesiculosus* i *f. distichus* (phaeophyta) // Rastitel'nye resursy. 2013. Vol. 49(4). P. 586-597. (in Russ).

7. Titlyanov E. A., Titlyanova T. V., Belous O. S. Poleznye veshchestva morskikh buryh makrovodoroslej: himicheskoe stroenie fiziko-himicheskie svoystva, sodержanie, ispol'zovanie // Izvestiya TINRO. 2011. Vol. 164. P. 416-431. (in Russ).
8. Makewicz A., Gribi C., Eichenberger, W. Lipids of *Ectocarpus fasciculatus* (Phaeophyceae). Incorporation of [1-14 C] Oleate and the Role of TAG and MGDG in Lipid Metabolism // Plant and Cell Physiology. 1997. Vol. 38(8). P. 952-960.
9. Khotimchenko S. V., Kulikova I. V. Lipids of two species of brown algae of the genus *Laminaria* // Chemistry of Natural Compounds. 1999. Vol. 35(1). P. 17-20.
10. Comparative Studies on the Characteristic Fatty Acid Profiles of Four Different Chinese Medicinal Sargassum Seaweeds by GC-MS and Chemometrics / Z. Chen, Y. Xu [et al] // Marine Drugs. 2016. Vol. 14(68). P. 1-11. DOI: 10.3390/md14040068.
11. Gerasimenko N., Logvinov S. Seasonal Composition of Lipids, Fatty Acids Pigments in the Brown Alga *Sargassum pallidum*: The Potential for Health // Open Journal of Marine Science. 2016. Vol. 6(4). P. 498-523. DOI: 10.4236/ojms.2016.64041
12. Hadova O. A., Velanskij P. V. ZHirnokislottnyy sostav endofitnyh mikrovodoroslej *Laminariocolax acidoides*, *Streblonema corymbiferum* i *Streblonema* sp. (Ectocarpales, Phaeophyceae) // Nauka. Issledovaniya. Praktika : sbornik izbrannykh statej po materialam Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii, Saint-Petersburg, 25 aprelya 2021 goda. Saint-Petersburg: GNIИ «Nacrazvitiе», 2021. P. 16-18. DOI 10.37539/SRP296.2021.41.36.008. (in Russ).

УДК 615.322: 547.72 + 543.544

### ФЛАВОНОИДЫ ИЗ ЛИСТЬЕВ ТОПОЛЯ БЕЛОГО

**Косенко А.А.**, асп. 3 года обучения, аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологий СамГМУ (ORCID: 0000-0003-3402-4302)

Руководитель: **Куркина А.В.**, заведующий кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологий СамГМУ, д. фарм. н., доцент (ORCID: 0000-0002-5028-9186)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, Российская Федерация

**E-mail:** a.a.kosenko@samsmu.ru

На сегодняшний день одной из актуальных задач фармации является поиск новых перспективных лекарственных растений. Одними из таких растительных объектов являются представители рода Тополь (*Populus L.*) семейства *Salicaceae* [1].

Интерес к тополям связан также с многообразием его сортовых форм. Однако имеющиеся на данный момент научные работы не полностью охватывают всё разнообразие. Тополь белый (*Populus alba L.*) – многолетнее древесное растение, произрастающее и культивируемое на территории Российской Федерации. Сравнительный фитохимический анализ, проведенный нами ранее, показал сходство химического состава листьев, почек и коры тополя белого (*Populus alba L.*) и тополя черного, включенного в ГФ XIV издания (*Populus nigra L.*) [3, 5].

В Российской Федерации отсутствует нормативная документация на листья видов рода Тополь (*Populus L.*), тем самым это делает невозможным применение листьев тополя белого в официальной медицинской практике [2]. В связи с этим, необходимо проведение исследований химического состава листьев тополя белого.

**Ключевые слова:** тополь белый, *Populus alba*, флавоноиды, листья, выделение веществ.

**Цель исследования.** Выделение индивидуальных веществ из листьев тополя белого.

**Материалы и методы.** Листья тополя белого были собраны на территории Самарской области в Волжском районе, высушены на воздухе без прямого воздействия солнечного света. В дальнейшем из листьев тополя белого получили настойку на основе 70 % этилового спирта в соотношении (1:5). Для изучения химического состава листьев тополя белого мы использовали метод адсорбционной жидкостной колоночной хроматографии [6]. Для идентификации выделенных веществ использовали УФ-, <sup>1</sup>H-ЯМР-, <sup>13</sup>C-ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию и кислотный гидролиз.

**Результаты исследования и обсуждение.** В результате проведенного исследования были получены фракции, содержащие биологически активные вещества листьев тополя белого. Результаты представлены в таблице.

**Таблица – Схема элюирования веществ из листьев тополя белого методом колоночной хроматографии**

N фракции	Состав элюента; об. %		Объем
	хлороформ	спирт	
1-4	100 %	0 %	500 мл
5-8	97 %	3 %	500 мл
<b>9-12</b>	95 %	5 %	500 мл
13-19	93 %	7 %	1000 мл
20-25	90 %	10 %	1000 мл
26-31	85 %	15 %	1000 мл

N фракции	Состав элюента; об. %		Объем
	хлороформ	спирт	
32-38	80 %	20 %	1000 мл
<b>39-44</b>	70 %	30 %	1000 мл
<b>45-50</b>	60 %	40 %	1000 мл
51-53	50 %	50 %	500 мл
54-58	40 %	60 %	700 мл
59-61	Вода	96 %	500 мл
62-63	Вода	0%	500 мл

Из результатов, представленных в таблице, следует, что элюенты – смесь хлороформа и этанола в соотношении 70:30 и 60:40 наиболее подходят для разделения веществ. Из данных фракций выделены индивидуальные вещества, идентифицированные нами как 3-О-β-D-глюкопиранозид кверцетина (изокверцитрин) и 3-О-β-D-глюкопиранозид изорамнетина. Данные флавоноиды впервые выделены из листьев тополя белого. Интересно, что флавоноидный состав листьев тополя черного представлен другими флавоноидами – рутином и календофлавобиозидом [4].

**Выводы.** ТСХ-анализ позволил обнаружить фракции, в которых содержатся важнейшие индивидуальные вещества, в том числе флавоноиды – диагностически важные для данного вида сырья соединения.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение  
76.31.31 Фармакогнозия  
76.31.35 Фармхимия

УДК 615.322

### ИЗУЧЕНИЕ АНАТОМО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ВЕРБЕЙНИКА ОБЫКНОВЕННОГО (*LYSIMACHIA VULGARIS* L.)

Крипак Е.М., асп. 2 курса (ORCID: 0000-0002-3551-5632)

Руководитель: Жохова Е.В., канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-9763-096X, ResearcherID: AAR-7829-2020)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** kripak.ekaterina@pharminnotech.com

Изучены анатомо-диагностические признаки травы вербейника обыкновенного для установления подлинности и идентификации сырья. Проиллюстрированы и описаны микроскопические признаки листа, стебля и цветка вербейника обыкновенного.

**Ключевые слова:** вербейник обыкновенный, *Lysimachia vulgaris* L., микроскопический анализ, микроскопия, микродиагностика, анатомическое строение.

Вербейник обыкновенный *Lysimachia vulgaris* L. – многолетнее травянистое растение из сем. *Primulaceae*. Растение произрастает на территории Европы, Азии, Северной Америки в умеренном климате. Надземная часть вербейника обыкновенного содержит флавоноиды (рутин, кемпферол, мирицетин, апигенин, кверцетин, лютеолин-7-О-β-D-глюкозид, кемпферол-3-О-β-D-глюкопиранозид, 3-рутинозид мирицетина, никотифлорин), фенольные кислоты (кофейная кислота, хлорогеновая кислота, галловая кислота, р-кумаровая кислота, феруловая кислота) [1-3], лигнаны (пинорезинол), дубильные вещества, кумарины (кумарин), бензофураны (эмбелин) [4-6]. Трава вербейника обыкновенного применялась в народной медицине как желчегонное, противовоспалительное, вяжущее, обезболивающее, отхаркивающее, кровоостанавливающее средство в основном в практике лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Экстракты надземной части вербейника обыкновенного обладают антиоксидантным, противоопухолевым, антибактериальным и гепатопротекторным эффектами [1, 2, 4]. На сегодняшний день макроскопические признаки вербейника обыкновенного известны и описаны в определителях. Однако зачастую оказывается, что внешнего вида сырья не хватает для его идентификации и отделения от примесей. В настоящее время не существует документов по стандартизации вербейника обыкновенного и алгоритмов определения подлинности для этого растительного сырья, что создает предпосылки для необходимости изучения анатомо-диагностических признаков.

**Целью** нашей работы было провести микроскопический анализ травы вербейника обыкновенного.

**Задачи** работы:

1. Провести подготовку объектов (вегетативных и генеративных органов) для микроскопического анализа, получить временные препараты.
2. Выявить и описать анатомо-диагностические признаки изучаемых объектов.

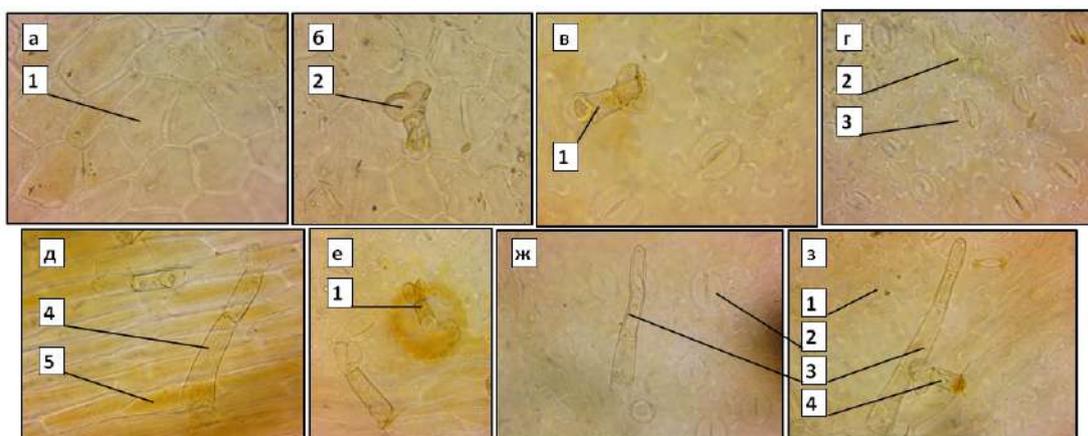
3. Установить характерные микроскопические признаки травы вербейника обыкновенного, позволяющие сделать заключение о подлинности сырья.

**Материалы и методы.** В качестве объекта исследования была выбрана трава вербейника обыкновенного – *Lysimachia vulgaris* L., представленная олиственными цветоносными побегами длиной до 30 см, собранными в 2021 году в фазу цветения во Всеволожском районе Ленинградской области в окрестностях д. Каменка. Побеги были высушены воздушно-теневым способом. Видовую принадлежность растения устанавливали сотрудники кафедры фармакогнозии Санкт-Петербургского Химико-Фармацевтического Университета.

Для микроскопического анализа использовали развитые листья, стебли и цветки. Стебли выдерживали в воде в течение суток, а затем в спирто-глицериновой смеси в течение не менее 3 суток. Микропрепараты с поверхности готовили, предварительно осветляя объекты в 5 % растворе натрия гидроксида. Поперечный срез стебля обрабатывали раствором флороглюцина в хлористоводородной кислоте концентрированной для выявления одревесневших элементов. В качестве включающей жидкости использовали глицерин. Готовые препараты рассматривали на цифровом микроскопе LevenhukD740T при увеличении 80×, 200×, 800×, 2000× фотографии получали с помощью цифровой камеры Levenhuk 800MPLUS (максимальное разрешение 3264×2448 пикс., число мегапикселей – 8) и программного обеспечения LevengukLite (версия: ×64, 4.11.18709.20210403). При осуществлении методики руководствовались ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» ГФ XIV.

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования были установлены следующие микроскопические признаки отдельных элементов травы вербейника обыкновенного.

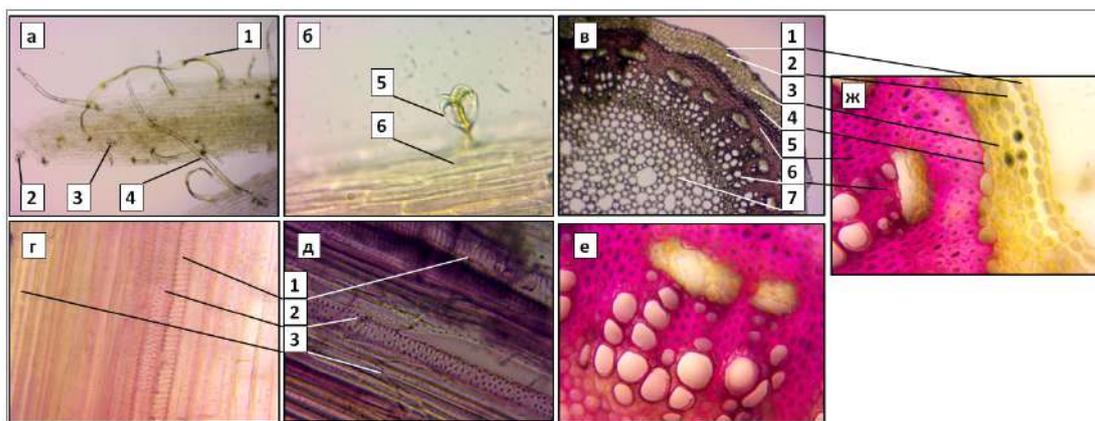
**Лист.** При рассмотрении препарата с поверхности видны клетки эпидермиса изодиаметрической формы с верхней стороны с прямыми стенками, с нижней – с извилистыми. На нижней стороне листа у клеток эпидермиса выражена продольная складчатость кутикулы, имеются простые многоклеточные (из 3-7 клеток) тонкостенные с гладкой кутикулой волоски (наиболее многочисленные по жилкам и по краю листовой пластинки). Лист гипостоматический, устьица аномоцитного типа встречаются только на нижней стороне листа (количество побочных клеток от 3 до 5). С обеих сторон листа имеются головчатые волоски, состоящие из 1-3-клеточной ножки и 2(1)-клеточной головки шаровидной или овальной формы (рис. 1).



**Рисунок 1.** Препарат верхней стороны листа вербейника обыкновенного с поверхности (а, б ув. 800х):

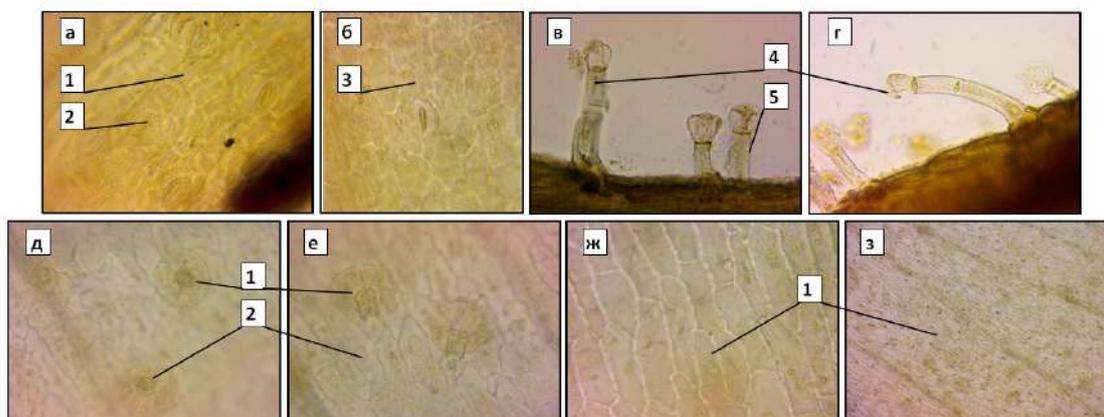
- 1 – клетки эпидермиса; б – головчатый волосок из одноклеточной ножки и 2-клеточной головки. Препарат нижней стороны листа вербейника обыкновенного с поверхности (в, г, д, е ув. 800х): 1 – головчатый волосок из одноклеточной ножки и 2-клеточной головки; 2 – клетки эпидермиса; 3 – устьице аномоцитного типа; 4 – головчатый волосок; 5 – клетки эпидермиса прозенхимной формы по жилке листа с выраженной продольной складчатостью кутикулы. Препарат нижней стороны листа вербейника обыкновенного с поверхности (ж, з ув. 800х): 1 – клетки эпидермиса; 2 – устьице аномоцитного типа; 3 – простой многоклеточный волосок; 4 – головчатый волосок из одноклеточной ножки и 2-клеточной головки

**Стебель.** На препарате стебля с поверхности видны клетки эпидермиса прозенхимной формы с гладкой кутикулой. Устьица аномоцитного типа, окружены 3-4 эпидермальными клетками. Имеются многочисленные головчатые волоски, состоящие из 1(2)-клеточной ножки и 2(4)-клеточной головки булавовидной формы (клетки головки и ножки могут быть спавшиеся). Простые многоклеточные волоски, тонкостенные, состоящие из 5-8 клеток, при этом 1-2 клетки могут быть спавшимися и иметь лентовидную форму, а в месте спавшихся клеток волоски могут перекручиваться. На поперечном срезе стебель имеет пучковое строение. От края стебля к центру располагается эпидермис, пластинчатая колленхима, узкая первичная кора, однослойная эндодерма из округлых или овальных клеток, центральный цилиндр на периферии состоит из склеренхимы перициклического происхождения, открытые коллатеральные пучки окружены склеренхимой, сердцевина представлена аэренхимой или разрушена. Элементы ксилемы представляют собой спиральные и точечные сосуды (рис. 2).



**Рисунок 2.** Препарат стебля вербейника обыкновенного с поверхности (а ув. 80х, б ув. 800х): 1 – простой шестиклеточный волосок; 2 – головчатый волосок из одноклеточной ножки и двухклеточной головки; 3 – устье аномоцитного типа; 4 – простой пятиклеточный волосок; 5 – головчатый волосок с одноклеточной ножкой и четырехклеточной головкой; 6 – клетки эпидермиса. Поперечный срез стебля вербейника обыкновенного (в ув. 80х, е, ж ув. 800х): 1 – эпидермис; 2 – колленхима; 3 – хлоренхима; 4 – эндодерма; 5 – склеренхима; 6 – открытый коллатеральный пучок; 7 – клетки паренхимы; е – проводящий пучок. Продольный срез стебля вербейника обыкновенного (г, д ув. 800х): 1 – спиральные сосуды; 2 – точечные сосуды; 3 – волокна склеренхимы

*Цветок.* Клетки эпидермиса чашелистика с внешней и внутренней сторон многоугольные со складчатой кутикулой, имеются устья аномоцитного типа, окруженные 2-3 побочными клетками. По краю чашелистика расположены головчатые волоски, состоящие из 2-клеточной ножки и 2-клеточной головки или из одноклеточной ножки и 2(4)-клеточной головки. На препаратах с поверхности лепестка видно, что с внешней и внутренней сторон клетки эпидермиса многоугольные с четко выраженной извилистостью стенок, устья отсутствуют. Внутренняя сторона лепестка густо опушена волосками, состоящими из одноклеточной ножки и 8-12-клеточной головки, клетки которой располагаются радиально (рис. 3).



**Рисунок 3.** Препарат чашелистика вербейника обыкновенного с поверхности (а, б, в, г ув. 800х): 1, 3 – клетки эпидермиса с внутренней стороны; 2 – устье аномоцитного типа; 3 – клетки эпидермиса с наружной стороны; 4 – головчатый волосок из 2-клеточной ножки и 2-клеточной головки на краю чашелистика; 5 – головчатый волосок из одноклеточной ножки и 4-клеточной головки на краю чашелистика. Препарат внутренней стороны лепестка венчика вербейника обыкновенного с поверхности (д, е ув. 800х): 1 – головчатый волосок из одноклеточной ножки 8-12-клеточной головки; 2 – клетки эпидермиса. Препарат наружной стороны лепестка вербейника обыкновенного с поверхности (ж ув. 800х, з ув. 200х): 1 – клетки эпидермиса

*Пыльники тычинок* крупные, вытянутые с заостренной верхушкой. Теки пыльников двухгнездные, заполненные пыльцой. Тычиночные нити бесцветные, у основания опушены головчатыми волосками из одноклеточной ножки и 4-12-клеточной головки. Клетки эпидермиса прозенхимной формы, прямостенные. Пыльца округлая с мелкопузырчатой поверхностью (рис. 4).

*Пестик* опылен, поверхность рыльца неровная. Столбик крупный с многочисленными головчатыми волосками, особенно у основания, состоящими из одноклеточной ножки и 4-12-клеточной головки. Эпидермис столбика с прямостенными клетками многоугольной формы, со складчатой кутикулой (рис. 4).

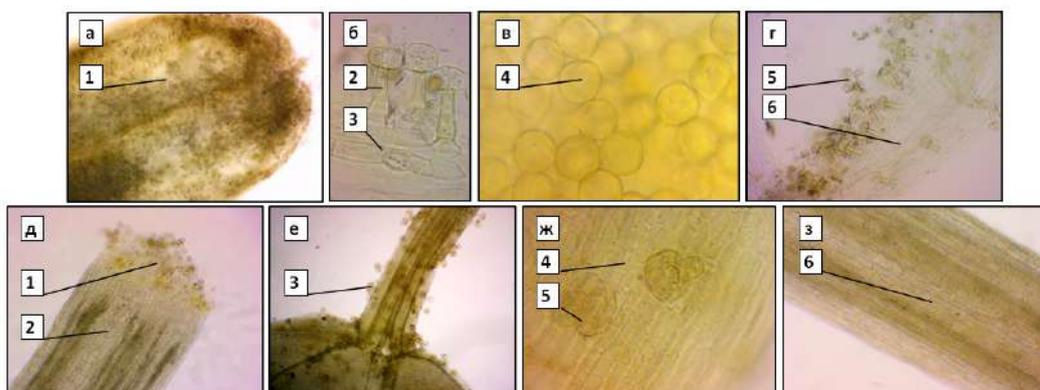


Рисунок 4. Препарат тычинки вербейника обыкновенного с поверхности (а ув. 80х, б ув. 800х, г ув. 200х, в ув. 2000х): 1 – двухгнездные теки пыльников; 2 – округлая пыльца; 3 – головчатые волоски из одноклеточной ножки и 4-12-клеточной головки; 4 – клетки эпидермиса. Препарат пестика вербейника обыкновенного с поверхности (д, з ув. 200х, е ув. 80х, ж ув. 800х): 1 – рыльце пестика; 2 – клетки эпидермиса; 3 – завязь пестика; 4 – клетки эпидермиса; 5 – головчатые волоски на одноклеточной ножке с 4-12-клеточной головкой

**Заключение.** Таким образом, был проведен анализ, позволяющий выделить характерные анатомо-диагностические признаки вербейника обыкновенного. Обнаружены устьица аномоцитного типа, представленные на нижней стороне листа, на стебле и с внешней и внутренней сторон чашелистиков. Эпидермис со складчатой кутикулой на нижней стороне листа, с внешней и внутренней сторон чашелистиков, на столбике пестика. Простые волоски имеются с нижней стороны листа и на стебле. Головчатые волоски с 1-4-клеточной головкой расположены с обеих сторон листа, на стебле, по краю чашелистиков. Головчатые волоски с 4-12-клеточной головкой расположены на разных частях цветка: внутренняя сторона лепестков, основание тычинок, столбик пестика. Стебель имеет пучковое строение, пучки открытые коллатеральные, окруженные склеренхимой. Пыльца имеет округлую форму и мелкопупырчатую поверхность.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития  
76.31.31 Фармакогнозия

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Evaluation of antibacterial, antitumor, antioxidant activities and phenolic constituents of field-grown and in vitro-grown *Lysimachia vulgaris* / B. Y. Arzu [et al.] // African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines. 2017. Vol. 14(2). P. 177-187. doi: 10.21010/ajtcam.v14i2.192.
2. Yellow loosestrife (*Lysimachia vulgaris* var. *davurica*) ameliorates liver fibrosis in db/db mice with methionine- and choline-deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis / S. Yang-Ju [et al.] // BMC Complementary Medicine and Therapies. 2021. Vol. 21 (1). P. 44. doi:10.1186/s12906-021-03212-6
3. 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:10.1080/14786419.2017.1359176
4. Qualitative and quantitative LC profile of embelin and rapanone in selected *Lysimachia* species / I. Podolak [et al.] // Chromatographia. 2008. Vol. 67. P. 471-475. doi.org/10.1365/s10337-007-0511-4
5. In vitro antifungal and cytotoxic activity of triterpene saponosides and quinoid pigments from *Lysimachia vulgaris* L. / I. Podolak [et al.] // Phytotherapy Research. 1998. Vol. 12. P. 70-73. doi: 10.1002/(SICI)1099-1573(1998)12:1+<S70::AID-PTR254>3.0.CO;2-9
6. Comparative phytochemical screening of phenoloids in *Lysimachia* species / A. Toth [et al.] // European Chemical Bulletin. 2012. Vol. 1. P. 27-30.

#### SUMMARY

#### STUDY OF ANATOMIC AND DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS OF THE GRASS OF YELLOW LOOSESTRIFE (*LYSIMACHIA VULGARIS* L.)

Kripak E.M., 2<sup>nd</sup> year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-3551-5632)

Supervisor: Zhokhova E.V., candidate of pharmaceutical sciences, associate professor (ORCID: 0000-0002-9763-096X, ResearcherID: AAR-7829-2020)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: kripak.ekaterina@pharminnotech.com

The morphological and anatomical microscopic characteristics of the yellow loosestrife herb were studied to establish diagnostic characteristics and identify raw materials. The microdiagnostic characteristics of the stem, leaf and flower of yellow loosestrife are illustrated and described.

**Key words:** *Yellow loosestrife, Lysimachia vulgaris* L., *microscopic analysis, microscopy, microdiagnostics, anatomical structure.*

## REFERENCES

1. Evaluation of antibacterial, anyitumor, antioxidant activities and phenolic constituents of field-grown and in vitro-grown *Lysimachia vulgaris* / B. Y. Arzu [et al.] // African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines. 2017. Vol. 14(2). P. 177-187. doi: 10.21010/ajtcam.v14i2.192.
2. Yellow loosestrife (*Lysimachia vulgaris* var. *davurica*) ameliorates liver fibrosis in db/db mice with methionine- and choline-deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis / S. Yang-Ju [et al.] // BMC Complementary Medicine and Therapies. 2021. Vol. 21 (1). P. 44. doi:10.1186/s12906-021-03212-6
3. 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:10.1080/14786419.2017.1359176
4. Qualitative and quantitative LC profile of embelin and rapanone in selected *Lysimachia* species / I. Podolak [et al.] // Chromatographia. 2008. Vol. 67. P. 471-475. doi.org/10.1365/s10337-007-0511-4
5. In vitro antifungal and cytotoxic activity of triterpene saponosides and quinoid pigments from *Lysimachia vulgaris* L. / I. Podolak [et al.] // Phytotherapy Research. 1998. Vol. 12. P. 70-73. doi: 10.1002/(SICI)1099-1573(1998)12:1+<S70::AID-PTR254>3.0.CO;2-9
6. Comparative phytochemical screening of phenoloids in *Lysimachia* species / A. Toth [et al.] // European Chemical Bulletin. 2012. Vol. 1. P. 27-30.

УДК 61:615.1

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАСТЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРОИЗВОДСТВЕ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ОБЛАДАЮЩИЕ РЕГЕНЕРАТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Луцева Н.Р., студ. 3 курса

Руководитель: Дудецкая Н.А., канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: natalya.luceva@spspcu.ru

В последние годы популярность косметики на растительной основе растет все больше. Причиной тому становится осведомленность потребителя о долгосрочной пользе натуральных ингредиентов для здоровья. По мере роста мирового спроса на растительную косметику многие страны все больше разрабатывают новые косметические продукты на основе растительного сырья. В связи с этим был проведен обзор растений, обладающих регенеративными свойствами и имеющих перспективное использование в производстве косметических средств.

**Ключевые слова:** регенерация, Куркума длинная, *Curcuma longa* L., род Лилии, *Lilium* L., Имбирь-факел, *Etilingera elatior* L., Женьшень, *Panax ginseng* L., Азадирахта индийская, *Azadirachta indica* L., род Тысячелистник, *Achillea* L.

На сегодняшний день косметика с регенерирующим действием пользуется большой популярностью, так как с возрастом замена старых и поврежденных клеток кожи замедляется. Регенерирующая косметика направлена на исправление коренных причин старения: она стимулирует продукцию коллагена и эластина и микроциркуляцию кожи, что придает лицу более упругий, здоровый и молодой вид. Приведенные растения долгое время используются в народной медицине в разных странах для лечения и профилактики, различных заболеваний. Они все также содержат биологически активные соединения, способные увеличивать скорость и интенсивность физиологической регенерации и в дальнейшем потенциально использоваться в косметических средствах.

1) Куркума длинная (*Curcuma longa* L., Turmeric) относится к семейству Имбирные (*Zingiberaceae*) и представляет собой многолетнее травянистое растение с мочковатыми корнями и утолщенными корневищами. Распространено в диком виде в лесах Южной и Юго-Восточной Азии, где ее собирают для использования в классической индийской медицине. Возделывают ее в Индии, Китае, Индонезии, Японии, Шри-Ланке, Камбодже, на Мадагаскаре, в странах Карибского бассейна. Наиболее благоприятны для нее легкие по механическому составу песчаные и суглинистые почвы. Показатели качества сырья «Куркумы длинной корневища» перечислены в статьях фармакопеи КНР (Pharmacopoeia of the people's Republic of China, 2005), Американской травяную фармакопею, Государственной фармакопеи СССР I, II, III изданий.

Основной группой биологически активных соединений, обуславливающие желто-оранжевый цвет сырья и в основном определяющей фармакологический спектр препаратов растения, являются куркуминоиды. Доминирующими соединениями являются куркумин, дезметоксикуркумин и бисдезметоксикуркумин [1].

Куркуминоиды обладают потенциалом косметики в качестве антиоксидантов, противовоспалительных средств и средств для осветления кожи. Куркуминоиды показали хороший потенциал ингибирования эластазы, коллагеназы и гиалуронидазы [2].

Гидрогелевый композит с наночастицами серебра, стабилизированный куркумином, представляет собой инъекционный материал с исключительными ранозаживляющие и антибактериальные свойства. Показано, что наночастицы серебра, связанные с куркумином сами проявляют низкую цитотоксичность и усиливают пролиферацию, миграцию и выработку коллагена в исследованиях *in vitro* дермальных фибробластов человека. Композит из гидрогеля и наночастиц способствует заживлению ран в исследованиях *in vivo* на крысах, ускоряя закрытие ран и уменьшая количество бактерий [3].

2) Представители рода Лилии (*Lilium* L.) относятся к семейству Лилейные (Liliaceae) и являются многолетними травянистыми луковичными растениями. Области распространения лилий на земном шаре охватывают преимущественно умеренные и субтропические районы Северного полушария – Восточную Азию, Сибирь, Гималаи, Малую Азию, Кавказ, Европу и Северную Америку. Наибольшее число видов лилий сосредоточено в Восточной Азии – в Юго-Западном и Центральном Китае. Центрами современного развития рода являются также Балканский полуостров, Кавказ и Малая Азия.

При производстве косметических и лекарственных продуктов в частности использовались подземные части растений. Однако исследования показали, что, помимо луковиц, другие ткани лилий также богаты фенольными веществами и полисахаридами, которые при их производстве обычно выбрасываются как отходы. Таким образом, также перспективно в полной мере использовать эти отходы сельскохозяйственного производства (например, листья, корни и т. д.) для извлечения добавок в косметике. Однако их безопасность, особенно в качестве косметических продуктов и лекарств, не оценивалась.

Было показано, что лилии богаты различными биологически активными соединениями: они содержат фенольные кислоты ( $\alpha$ -гидроксикоричная кислота, салициловая кислота и т.д.), флавоноиды (лютеолин-7-О-гентиобозида, дигидрокверцетин, гесментин и т.д.), алкалоиды (дигидрокаффеилпутресцин, кофеилспермин и т.д.) и хиноны [4]. Экстракт лилии, содержащий полифенолы, обладает хорошей эффективностью для ухода за кожей, независимо от того, блокирует ли он ультрафиолетовое излучение снаружи или поддерживает баланс окислительного стресса изнутри. Полисахариды лилии обладают многими потенциальными биологическими активностями, такими как бактериостаз, содействие заживлению ран, антиоксидантная, противоопухолевая, противовоспалительная и омолаживающая активность. Полисахариды содержат много гидроксил и полярных групп, которые могут образовывать водородные связи с молекулами воды, что приводит к сильным водоудерживающим характеристикам. Таким образом, полисахариды лилии являются хорошим натуральным ингредиентом для увлажняющих средств для кожи, а также для ее регенерации. Кроме того, род Лилии также содержит каротиноиды, антоцианы, являющиеся отличными антиоксидантами, аминокислоты, минералы, сапонины и алкалоиды, которые полезны для кожи [5].

3) Имбирь-факел (*Etilingera elatior* L.) относится к семейству имбирные (Zingiberaceae) и является многолетним тропическим растением с характерными красочными соцветиями. Ареал этого вида простирается от полуострова Таиланд до Западной Малазии. Является корневищным геофитом и произрастает преимущественно во влажном тропическом биоме.

Из корневищ *E. elatior* были выделены соединения диарилгептанонидов, дитерпеноидов лабдана и стероидов. Фитохимический анализ соцветий показал наличие флавоноидов, терпеноидов, сапонинов, дубильных веществ и углеводов. Также растение концентрирует в себе куркумин и его аналоги [6].

Сублимированный экстракт соцветий имбиря, извлеченный из красных, розовых и белых вариантов соцветий, оказывают отличную активность по удалению свободных радикалов и стимулированию фибробластов к выработке большого количества коллагена. При высоких концентрациях экстракт может ингибировать ферменты тирозиназу, который необходим для производства меланина, коллагеназу, ответственный за деградацию коллагена. Эти результаты соответствуют их ранозаживляющей эффективности [7].

Различные части растения *E. elatior* обладают антибактериальными, противогрибковыми, ингибирующими тирозиназу, цитотоксическими и гепатопротекторными свойствами. Недавние исследования продемонстрировали преимущества экстракта цветков имбиря для кожи, указав, что он может быть естественным источником активных компонентов для борьбы со старением и морщинами в косметических продуктах [8].

4) Женьшень (*Panax ginseng* с.а. меу.) относится к семейству аралиевые (Araliaceae) и является многолетним травянистым растением. Встречается редко в Приморском крае и на юге Хабаровского. В большей степени находится на территории Северной Кореи, Маньчжурии. Произрастает в глухих горных кедровых и смешанных лесах, преимущественно на северных затененных склонах, в зарослях папоротников и кустарников. Требуется переувлажненной, достаточно увлажненной, но не сырой почвы. Женьшень указан в различных фармакопеях, включая следующие: Британская фармакопея (BP), Европейская фармакопея (EP), Фармакопея США (USP), Японская фармакопея, Китайская фармакопея, а также в Государственные фармакопеи Российской Федерации XIV издания в фармакопейной статье «Женьшень настоящего корня».

Биохимические и фармакологические эффекты женьшеня включают противораковое, противовоспалительное, антигипотензивное, антиоксидантное и антидиабетическое действие. Ягоды женьшеня имеют высокий уровень гинзенозидов и значительно сильную антиоксидантную активность, чем другие части женьшеня. Кроме того, они содержат большее количество витамина E, витамина K, фолиевой кислоты и калия.

Местное применение гинзенозида Rb, выделенного из корней красного женьшеня, усиливает заживление ожоговых ран и предотвращает хроническое фотостарение кожи [9].

(+)-Сирингарезинол ((+)-SYR), содержащийся в ягодах женьшеня, может способствовать процессу заживления кожных ран, ускоряя пролиферацию клеток и регенерацию кожи за счет индуцирования уровней экспрессии фактора роста TGF- $\beta$ . Учитывая растущий интерес обществу к женьшеню и связанным с ним фитохимическим веществам, ученые считают, что (+)-SYR может быть потенциальным новым косметическим ингредиентом или дерматологическим препаратом для регенерации кожи и лечения ран [10].

5) Ним или Азадирахта индийская (*Azadirachta indica*) относится к семейству Мелиевые (Meliaceae) и является деревом с прямым стволом и длинными раскидистыми ветвями. Произрастает в Восточной Индии и Бирме, на большей части территории Юго-Восточной Азии и Западной Африки, а в последнее время Карибский бассейн, Южная и Центральная Америка.

Химические составляющие содержат много биологически активные соединения, которые можно извлечь из нима, в том числе алкалоиды, лавоноиды, тритерпеноиды, фенольные соединения, каротиноиды, стероиды и кетоны, биологически наиболее активное соединение – это азадирахтин. В традиционной индийской медицине он используется

из-за его увлажняющих, омолаживающих и регенерирующих свойств, в основном связанных с его липофильным составом, содержанием жирных кислот и антиоксидантным потенциалом.

В недавнем исследовании масло нима, получаемого из плодов и семян *Azadirachta indica*, было включено в липосомы и гиалуросомы, модифицированные добавлением арганового масла и так называемых аргановых липосом и арган-гиалуросом. Аргановое масло также добавляется в везикулы из-за его регенерирующего и защитного действия на кожу. В связи с этим везикулы были специально разработаны для защиты кожи от окислительного стресса и лечения поражений. Было показано, что данный состав вызывал эффективную пролиферацию и миграцию кератиноцитов и фибробластов, а также заживление раны. В свете этих результатов можно заключить, что нанотехнологические составы масла нима, представляются многообещающей стратегией для усиления терапевтических эффектов масла после местного применения, представляя естественную альтернативу для лечения кожных поражений и заболеваний [11].

6) Представители рода Тысячелистник (*Achillea*) относятся к семейству Сложноцветные (Asteraceae) и являются многолетними корневищными травами, реже – полукустарниками. Тысячелистник обыкновенный обитает в пойменных и суходольных лугах, на сухих лесных опушках и полянах, по окраинам дорог и полей, по железнодорожным насыпям, мусорным местам, встречается около жилья. Широко распространен в Европе и Азии, занесен на другие континенты. В России встречается практически во всех регионах. Представители рода упоминаются в различных фармакопеях, включая Британскую фармакопею, Европейскую, Японскую, Государственную фармакопею РФ XIV издания.

Полезь экстрактов тысячелистника обусловлена множеством вторичных метаболитов, идентифицированных в растениях этого рода, которые включают флавоноиды, фенольные кислоты, терпены, гваянолиды, фитостеролы, жирные кислоты и органические кислоты. В настоящее время только два вида *Achillea* – *A. millefolium* и *A. asiatica* – используются в качестве активных ингредиентов косметических продуктов. Однако существуют научные доказательства, показывающие, что и другие виды тысячелистника могут быть богатыми источниками эффективных косметических ингредиентов, обладающих успокаивающими и омолаживающими свойствами, ранозаживляющей активностью и противовоспалительным потенциалом.

Было доказано, что помимо вышеперечисленных растений, значительным ранозаживляющими свойствами обладают как минимум 5 представителей рода (*A. Biebersteinii*, *A. Kellalensi*, *A. coarctata*, *A. Kotschyi*, *A. lycanica*). Также было показано, что некоторые экстракты тысячелистника, такие как *A. Millefolium*, *A. Biebersteinii*, *A. Ageratum*, и изолированные соединения, производные кофейной кислоты, обладают значительными ингибирующими, антиоксидантными и антимикробными свойствами тирозиназы. Множество исследований, посвященных различным видам *Achillea* и их влиянию на кожу, подчеркивают важность этого рода с точки зрения будущего применения в дерматологии и косметике [12].

Таким образом, был проведен обзор лекарственных растений, обладающих регенеративными свойствами и которые потенциально могут быть использованы в косметических средствах.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

### ЛИТЕРАТУРА

1. Искандарова Ш. Ф., Абдухалилова Н. С. Характеристика Куркумы длинной (*Curcuma longa* L.) как источника биологически активных веществ // Science time. 2018. N 2(50). С. 40-43.
2. Dwivedi A. K., Jhade D. Cosmetic potential of selected medicinal plants: A review // Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2021. Vol. 10(4). P. 381-386.
3. Enhanced wound healing properties of guar gum/curcumin-stabilized silver nanoparticle hydrogels / Sakkarin, ChanonTalodthaisong [et al.] // Scientific Report. 2021. Vol. 11(1). P. 1-15. doi.org/10.1038/s41598-021-01262-x.
4. Comprehensive Analysis of Secondary Metabolites in the Extracts from Different Lily Bulbs and Their Antioxidant Ability / Y. C. Tang, Y. J. Liu [et al.] // Antioxidants. 2021. Vol. 10 (10). P.1634. doi: 10.3390/antiox10101634.
5. Potential Applications of Liliaceae Plants in Cosmetics: A Comprehensive Review Based on Research Papers and Patents/ Yu-Chao Tang, Yi-jie Liu [et al.]// Antioxidants. 2022. Vol. 11(8). P. 1458. doi: 10.3390/antiox11081458.
6. Carvalho A. C., Gomes A. C. [et al.] Mechanisms of Action of Curcumin on Aging: Nutritional and Pharmacological Applications // Molecular Basis of Nutrition and Aging: a volume in the molecular nutrition series. Ed. M. Malavolta, E. Mocchegiani. Ancona: Academic Press, 2016. С. 491-511.
7. Assessing the Anti-Aging and Wound Healing Capabilities of *Etilingera elatior* Inflorescence Extract: A Comparison of Three Inflorescence Color Varieties / C. Sinsuebpol, T. Nakpheng [et al.] // Molecules. 2023. Vol. 28(21). P. 1-17. doi: 10.3390/molecules28217370.
8. Juwita T., Puspitasari I. M., Levita J. Torch Ginger (*Etilingera elatior*): A Review on its Botanical Aspects, Phytoconstituents and Pharmacological Activities // Pak. J. Biol. Sc. 2018. Vol. 21(4). P. 151-165. DOI: 10.3923/pjbs.2018.151.165.
9. Kimura Y., Sumiyoshi M., Sakanaka M. Effects of Ginsenoside Rb1 on Skin Changes // J Biomed Biotechnol. 2012. P. 946242. DOI: 10.1155/2012/946242.
10. Skin wound healing effects of (+)-syringaresinol from ginseng berry / Jee-hyun Hwang, Yeonsoo Kang [et al.] // Journal of Ginseng Research. 2023. Vol. 47(5). P. 654-661. DOI: 10.1016/j.jgr.2023.04.003.
11. Nanotechnology for Natural Medicine: Formulation of Neem Oil Loaded Phospholipid Vesicles Modified with Argan Oil as a Strategy to Protect the Skin from Oxidative Stress and Promote Wound Healing / M. L. Manca, M. Manconi [et al.] // Antioxidants (Basel). 2021. Vol. 10(5). P. 1-18. doi.org/10.3390/antiox10050670
12. *Achillea* Species as Sources of Active Phytochemicals for Dermatological and Cosmetic Applications / M. Strzpek-Gomółka, K. Gaweł-Bęben, W. Kukula-Koch // Oxidative Stress and Skin Health. 2021. N 1. P. 6643827. doi: 10.1155/2021/6643827.

## SUMMARY

### PROMISING PLANTS USED IN THE PRODUCTION OF COSMETICS AND HAVING REGENERATIVE PROPERTIES

Lutseva N.R., student 3 courses

Head: Dudetskaya N.A., Ph.D. pharm. Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

E-mail: natalya.lutseva@spcpcu.ru

In recent years, the popularity of plant-based cosmetics has been growing more and more. The reason for this is consumer awareness of the long-term health benefits of natural ingredients. As global demand for herbal cosmetics grows, many countries are increasingly developing new cosmetic products based on plant raw materials. In this regard, a review of plants with regenerative properties and promising use in the production of cosmetics was carried out.

**Key words:** *regeneration, Long turmeric, Curcuma longa L., Lily genus, Lilium L., Torch ginger, Etilingera elatior L., Ginseng, Panax ginseng L., Indian Azadirachta indica L., Yarrow genus, Achillea L.*

## REFERENCES

1. Iskandarova S. F., Abdukhalilova N. S. Characteristics of long turmeric (*Curcuma longa* L) as a source of biologically active substances // Science time. 2018. N 2(50). P. 40-43.
2. Dwivedi A. K., Jhade D. Cosmetic potential of selected medicinal plants: A review // Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2021. Vol. 10(4). P. 381-386.
3. Enhanced wound healing properties of guar gum/curcumin-stabilized silver nanoparticle hydrogels / Sakkarin, ChanonTalodthaisong [et al.] // Scientific Report. 2021. Vol. 11(1). P. 1-15. doi.org/10.1038/s41598-021-01262-x.
4. Comprehensive Analysis of Secondary Metabolites in the Extracts from Different Lily Bulbs and Their Antioxidant Ability / Y. C. Tang, Y. J. Liu [et al.] // Antioxidants. 2021. Vol. 10 (10). P.1634. doi: 10.3390/antiox10101634.
5. Potential Applications of Lilium Plants in Cosmetics: A Comprehensive Review Based on Research Papers and Patents/ Yu-Chao Tang, Yi-jie Liu [et al.]// Antioxidants. 2022. Vol. 11(8). P. 1458. doi: 10.3390/antiox11081458.
6. Carvalho A. C., Gomes A. C. [et al.] Mechanisms of Action of Curcumin on Aging: Nutritional and Pharmacological Applications // Molecular Basis of Nutrition and Aging: a volume in the molecular nutrition series. Ed. M. Malavolta, E. Mocchegiani. Ancona: Academic Press, 2016. C. 491-511.
7. Assessing the Anti-Aging and Wound Healing Capabilities of Etilingera elatior Inflorescence Extract: A Comparison of Three Inflorescence Color Varieties / C. Sinsuebpol, T. Nakpheng [et al.] // Molecules. 2023. Vol. 28(21). P. 1-17. doi: 10.3390/molecules28217370.
8. Juwita T., Puspitasari I. M., Levita J. Torch Ginger (*Etilingera elatior*): A Review on its Botanical Aspects, Phytoconstituents and Pharmacological Activities // Pak. J. Biol. Sc. 2018. Vol. 21(4). P. 151-165. DOI: 10.3923/pjbs.2018.151.165.
9. Kimura Y., Sumiyoshi M., Sakanaka M. Effects of Ginsenoside Rb1 on Skin Changes // J Biomed Biotechnol. 2012. P. 946242. DOI: 10.1155/2012/946242.
10. Skin wound healing effects of (+)-syringaresinol from ginseng berry / Jee-hyun Hwang, Yeonsoo Kang [et al.] // Journal of Ginseng Research. 2023. Vol. 47(5). P. 654-661. DOI: 10.1016/j.jgr.2023.04.003.
11. Nanotechnology for Natural Medicine: Formulation of Neem Oil Loaded Phospholipid Vesicles Modified with Argan Oil as a Strategy to Protect the Skin from Oxidative Stress and Promote Wound Healing / M. L. Manca, M. Manconi [et al.] // Antioxidants (Basel). 2021. Vol. 10(5). P. 1-18. doi.org/10.3390/antiox10050670
12. Achillea Species as Sources of Active Phytochemicals for Dermatological and Cosmetic Applications / M. Strzpek-Gomólka, K. Gawel-Beben, W. Kukula-Koch // Oxidative Stress and Skin Health. 2021. N 1. P. 6643827. doi: 10.1155/2021/6643827.

УДК 615.32:547.792+543.544

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДНО-СПИРТОВЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛИСТЬЕВ МИРТА ОБЫКНОВЕННОГО (*MYRTUS COMMUNIS* L.) В ОТНОШЕНИИ ШТАММОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Маслова В.Д., асп. 1 года обучения (ORCID: 0009-0006-3288-6346)

Руководитель: Куркин В.А., доктор. фарм. н., профессор (ORCID: 0000-0002-7513-9352)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, Российская Федерация

E-mail: vera\_maslova@mail.ru

Проведено сравнительное исследование антимикробной активности водно-спиртовых извлечений из листьев мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) в отношении клинических штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом, с целью определения перспективности использования данного вида растительного сырья в практической медицине.

**Ключевые слова:** *мирт обыкновенный; Myrtus communis L.; листья; муковисцидоз; антимикробная активность; настойка; настой.*

Поиск новых антимикробных препаратов на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) и его эффективное и безопасное использование в современной фармацевтической практике остаётся по-прежнему одним из актуальных вопросов современной фармации.

Рассматривая категории пациентов, кому на постоянной основе жизненно необходима противомикробная терапия, пациенты с муковисцидозом занимают особое место. Перед наукой стоит задача по усовершенствованию имеющихся лекарственных препаратов для лечения муковисцидоза и поиску новых потенциальных молекул и биологически активных веществ для улучшения качества жизни этих больных [1].

Согласно международному регистру Cystic Fibrosis Foundation (Вашингтон, США) установлено, что у больных с муковисцидозом преимущественно преобладает такая микробная флора, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, в меньшей степени – *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* и *Burkholderia cenocepacia* [2]. Основную сложность в терапии муковисцидоза представляют пациенты, инфицированные штаммами *Burkholderia cenocepacia*, которые обладают устойчивостью к большинству использующихся в современной терапии антибактериальных лекарственных препаратов [3]. В связи с этим в настоящее время ведется поиск новых биологически активных соединений (БАС) с антимикробной и противогрибковой активностью. Благодаря содержанию комплекса БАС препараты на основе ЛРС оказывают более мягкое действие на организм человека по сравнению с синтетическими аналогами.

В некоторых имеющихся российских и зарубежных публикациях подчёркнут научный интерес к листьям мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) как к перспективному источнику БАС с антимикробной и противогрибковой активностью.

Мирт обыкновенный (*Myrtus communis* L.) – вечнозелёный и ароматный кустарник из семейства Миртовых (*Myrtaceae*), произрастающий на Ближнем Востоке, в Южной Европе, Северной Африке, Западной Азии и в Индии. На территории Российской Федерации мирт обыкновенный произрастает и культивируется в Республике Крым, а также на территории Краснодарского края [4].

В настоящее время в Российской Федерации мирт обыкновенный не имеет фармакопейного статуса [5], однако наличие антимикробного действия извлечений из листьев данного растения стимулирует учёных к активному исследованию возможностей применения данного вида растительного сырья в медицинской практике [6].

**Целью** исследования являлось сравнительное изучение антибактериальной активности образцов настоек на различных концентрациях спирта этилового и настоя из листьев мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) в отношении клинических штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом.

**Материалы и методы.** Объектами исследования являлись водно-спиртовые извлечения из листьев мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) с концентрацией 40 %, 70 %, 96 % спирта этилового марки х.ч. в соотношении «сырьё – экстрагент» (1:5). Образцы листьев мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) были заготовлены и высушены в Никитском ботаническом саду в июне 2022 года в г. Ялта (Республика Крым, Россия), предоставлены по договору научного сотрудничества с кафедрой фармакогнозии с основами фитотерапии СамГМУ. Собранное сырьё было высушено на воздухе без доступа прямых солнечных лучей. Видовую специфичность объекта подтверждали при помощи определителей [7, 8, 9], а также по гербарным образцам гербарного фонда Никитского ботанического сада – Национального научного центра РАН [10].

Препаратами сравнения с установленной антимикробной активностью являлись спирт этиловый марки х.ч. в различных концентрациях (40 %, 70 %, 96 %) и настойка эвкалипта производства ООО «Гульская фармацевтическая фабрика» (серия 21112). Для приготовления растворов спирта этилового 40 % и 70 % использовался спирт этиловый 96 %, ООО «Гиппократ», Россия, г. Самара, серия 380221, путем разведения по таблице № 5 приложения к ГФ РФ XV издания.

В качестве тестовых культур использовали следующие штаммы патогенных микроорганизмов, выделенных из мокроты пациентов с муковисцидозом: *Pseudomonas aeruginosa* (штамм 1), *Pseudomonas aeruginosa* (штамм 2 мукоидный), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cenocepacia* и *Chryseobacterium indologenes*.

Для проведения эксперимента были получены настойки из листьев мирта обыкновенного по методу дробной перколяции, описанному в ОФС.1.4.1.0019 Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания, а также настой водный из листьев мирта обыкновенного, изготовленный согласно технологии, описанной в ОФС.1.4.1.0018 ГФ РФ XV издания [11, 12].

Определение МИК и противомикробной активности проводили методом двойных серийных разведений в бульоне на тестовых культурах, выделенных из мокроты от пациентов с муковисцидозом в соответствии с МУК 4.2.1890-04 [12].

Учёт результатов микробиологического анализа осуществлялся через 48-72 часа после инкубации при температуре 37 °С, также проводилась визуальная оценка задержки роста. Из лунок с соответствующими разведениями исследуемых образцов с видимой задержкой роста осуществлялся высеивание на питательные среды (5 % кровяной агар-агар (HiMedia, Индия)), через 24 часа отсутствие роста оценивалось как бактерицидный эффект, а появление видимого роста, но с его задержкой – как бактериостатический. При этом, согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010, а также рекомендациям Стандарта производительности для тестов на чувствительность к антимикробным препаратам (CLSI), наличие мутности, и обнаружение незначительного количества микроорганизмов (одна колония) не учитывали при регистрации результата эксперимента. Количество повторений каждого эксперимента было равным трём.

**Результаты и обсуждение.** Исследование показало, что все водно-спиртовые извлечения из листьев мирта обыкновенного проявляют антимикробную активность, превосходящую контрольные образцы этилового спирта концентраций 40 %, 70 % и 96 % в отношении штаммов *Burkholderia cenocepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa* (штамм 2 мукоидный) (рис. 1) и превосходящую образец сравнения настойку эвкалипта (табл. 1) в отношении этих штаммов. По двум штаммам (*Pseudomonas aeruginosa* штамм 1 и *Chryseobacterium indologenes*) не было выявлено выраженной антимикробной активности у объектов исследования и эффект был сопоставим с контрольными образцами (табл. 9).

Из перечня исследуемых объектов выделяются настойка листьев мирта 70 % (табл. 4) и водный настой листьев мирта обыкновенного (табл. 2), превосходя по антимикробному эффекту все контрольные образцы сравнения (табл. 1, 6, 7, 8) и другие виды исследуемых настоек мирта обыкновенного с концентрациями 40 % (табл. 3) и 96 % (табл. 5).

Настойка листьев мирта обыкновенного 70% показывает самую широкую антимикробную активность в отношении клинических штаммов *Burkholderia cenocepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa* штамм 2 (мукоидный штамм) (табл. 4) по сравнению с другими исследуемыми объектами. В отношении штамма *Burkholderia cenocepacia* антимикробный эффект настойки листьев мирта обыкновенного 70% сопоставим с образцом сравнения настойкой эвкалипта (табл. 1), но превосходит его по антимикробной активности для штаммов *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa* штамм 2 (мукоидный штамм), а также превосходит контрольные образцы спирта этилового концентраций 40 % (табл. 6), 70 % (табл. 7) и 96 % (табл. 8) для всех трёх штаммов на несколько позиций разведений. Это может быть связано с высокими концентрациями фенольных веществ в листьях мирта обыкновенного, среди которых идентифицированы фенолкарбоновые кислоты и флавоноиды [13, 14].

Водный настой из листьев мирта обыкновенного (табл. 2) превзошёл по антимикробной активности контрольные образцы спирта этилового концентраций 40 %, 70 % и 96 % и образец сравнения настойку эвкалипта (табл. 1) в отношении штаммов *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cenocepacia*. Это может быть связано с максимальным экстрагированием галловой кислоты из водного раствора мирта [15].

**Таблица 1 – Определение антимикробной активности настойки эвкалипта прутовидного**

Микроорганизм	Порядковый номер разведения											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> штамм 1	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> штамм 2	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост

**Таблица 2 – Определение антимикробной активности настоя листьев мирта обыкновенного**

Микроорганизм	Порядковый номер разведения											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> штамм 1	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> штамм 2	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост

**Таблица 3 – Определение антимикробной активности 40 % настойки листьев мирта обыкновенного**

Микроорганизм	Порядковый номер разведения											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> штамм 1	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> штамм 2	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост



Микроорганизм	Порядковый номер разведения											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> штамм 2	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост						
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост						
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост						
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост

### Заключение.

1. Все исследуемые образцы водно-спиртовых извлечений из листьев мирта обыкновенного проявляют антибактериальную активность в отношении штаммов, полученных от пациентов с муковисцидозом.

2. Определено, что бактерицидная и бактериостатическая активность настойки листьев мирта обыкновенного на 70 % этиловом спирте является самой широкой, в отношении трёх клинических штаммов *Burkholderia cenocepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa* штамм 2 (мукоидный штамм), среди других исследуемых объектов и превосходит по эффекту контрольные образцы.

3. Водный настой листьев мирта обыкновенного достоверно превзошёл по антимикробной активности контрольные образцы спирта этилового и образец сравнения настойку эвкалипта, который является фармакопейным растением с доказанной антимикробной активностью, в отношении штаммов *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cenocepacia*.

4. Полученные в ходе проведённого исследования данные позволяют сделать выводы о перспективности дальнейшего изучения настойки мирта 70 % и водного настоя мирта как источников биологически активных соединений для использования в комплексной терапии пациентов, больных муковисцидозом.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.27.22 Антимикробные агенты

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

68.35.43 Лекарственные, витаминноносные и инсектицидные растения

### ЛИТЕРАТУРА

- Dasgupta A., Krasowski M. D. Therapeutic drug monitoring of antimicrobial, antifungal and antiviral agents // Therapeutic drug monitoring data: a concise guide. 4th ed. Cambridge: Academic Press. 2019. P. 159-197.
- Patient Registry // Cystic fibrosis foundation. Available at: URL: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> (Accessed: 20.01.2024)
- Larsson D. G. J., Flach C. F. Antibiotic resistance in the environment // Nature Reviews Microbiology. 2021. Vol. 20(5). P. 257-269. doi:10.1038/s41579-021-00649-x
- Логвиненко Л. А. Культура мирт обыкновенный (*Myrtus communis* L.) в условиях южного берега Крыма // Аграрный вестник Урала. 2017. № 9(163). С. 8-15.
- Государственная Фармакопея Российской Федерации XV изд. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (Дата обращения: 22.01.2024)
- Mir M. A., Bashir N., Alfaiy A, Oteef M. D. Y. GC-MS analysis of *Myrtus communis* extract and its antibacterial activity against Gram-positive bacteria // BMC Complement Med Ther. 2020. Vol. 20(1). P. 86. doi:10.1186/s12906-020-2863-3
- Работягов В. Д. [и др.]. Аннотированный каталог видов и сортов эфиромасличных, пряно-ароматических и пищевых растений коллекции Никитского Ботанического Сада: Каталог эфиромасличных и пряно-ароматических растений НБС, предназначенный для растениеводов, технологов пищевой промышленности, специалистов парфюмерно-косметической и фармацевтической промышленности, студентов агрономических факультетов. Ялта: Государственное бюджетное учреждение Республики Крым «Ордена Трудового Красного Знамени Никитский ботанический сад. – Национальный научный центр». 2007. С. 48.
- Жизнь растений. В 6-ти т. Т. 5. Ч. 1. Цветковые растения / под ред. А. А. Тахтаджяна. Москва: Просвещение, 1980. 430 с.
- Жизнь растений. В 6-ти т. Т. 5. Ч. 2. Цветковые растения / под ред. А. А. Тахтаджяна. Москва: Просвещение, 1981. 511 с.
- Гербарии Никитского ботанического сада // Никитский ботанический сад. URL: <https://nikitasad.ru/science/gerbarij-nikitskogo-botanicheskogo-sada/> (Дата обращения 22.01.2024)
- ОФС.1.4.1.0018 «Настои и отвары» // Государственная Фармакопея РФ. XV изд. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1-4/1-4-1-lekarstvennyye-formy/nastoi-i-otvary/> (Дата обращения: 03.01.2024)
- ОФС.1.4.1.0019 «Настойки» // Государственная Фармакопея РФ. XV изд. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1-4/1-4-1-lekarstvennyye-formy/nastoyki/> (Дата обращения: 03.01.2024)
- Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. (Методические указания. МУК 4.2.1890-04) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004. Т. 6. №4. С. 306-359.
- Feißt C., Franke L., Appendino G., Werz O. Identification of Molecular Targets of the Oligomeric of prenylated Acylphloroglucinols from *Myrtus communis* L. and Their Implication as Anti-Inflammatory Compounds // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2005. Vol. 315 (1). P. 389-396. doi:10.1124/jpet.105.090720

15. Yoshimura M., Amakura Y., Tokuhara M., Yoshida T. Polyphenolic compounds isolated from the leaves of *Myrtus communis* L. // *Journal of Natural Medicines*. 2008. Vol. 62 (3). P. 366–368. doi:10.1007/s11418-008-0251-2
16. Bakova N. N., Bakova E. Y., Paliy A. E., Kononov D. A. Chemical compositions of *Myrtus communis* L. // *Acta Horticulturae*. 2021. Vol. 1324. P. 361-365 doi 10.17660/ActaHortic.2021.1324.56.

## SUMMARY

### COMPARATIVE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF WATER-ALCOHOL EXTRACTS FROM THE COMMON MYRTLE (*MYRTUS COMMUNIS* L.) LEAVES IN RELATION TO STRAINS ISOLATED FROM PATIENTS WITH CYSTIC FIDOSIS

Maslova V.D., 1<sup>st</sup> year PhD student (ORCID: 0009-0006-3288-6346)

Scientific supervisor: **Kurkin V.A.**, Grand PhD in Pharmaceutical sciences, Professor (ORCID: 0000-0002-7513-9352)  
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University»  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russian Federation  
**E-mail:** vera\_maslova@mail.ru

A comparative study of the antimicrobial activity of water-alcohol extracts from the common myrtle (*Myrtus communis* L.) leaves in relation to clinical strains isolated from patients with cystic fibrosis was conducted in order to determine the prospects of using this type of plant raw materials in practical medicine.

**Key words:** *common myrtle; Myrtus communis* L.; *leaves; cystic fibrosis; antimicrobial activity; tincture; infusion.*

## REFERENCES

1. Dasgupta A., Krasowski M. D. Therapeutic drug monitoring of antimicrobial, antifungal and antiviral agents // *Therapeutic drug monitoring data: a concise guide*. 4th ed. Cambridge: Academic Press. 2019. P. 159-197.
2. Patient Registry // Cystic fibrosis foundation. Available at: URL: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> (Accessed: 20.01.2024)
3. Larsson D. G. J., Flach C. F. Antibiotic resistance in the environment // *Nature Reviews Microbiology*. 2021. Vol. 20(5). P. 257-269. doi:10.1038/s41579-021-00649-x
4. Logvinenko L. A. Culture of common myrtle (*Myrtus communis* L.) in the conditions of the southern coast of Crimea // *Agrarian Bulletin of the Urals*. 2017. N. 9(163). P. 8-15. (In Russ)
5. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV edition. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (Accessed: 22.01.2024) (In Russ).
6. Mir M. A., Bashir N., Alfaify A., Oteef M. D. Y. GC-MS analysis of *Myrtus communis* extract and its antibacterial activity against Gram-positive bacteria // *BMC Complement Med Ther*. 2020. Vol. 20(1). P. 86. doi:10.1186/s12906-020-2863-3
7. Rabotyagov V. D. [et al.]. Annotated catalog of species and varieties of essential oil, spicy-aromatic and food plants from the collection of the Nikitsky Botanical Garden: NBS Catalog of essential oil and spicy-aromatic plants intended for plant growers, food industry technologists, specialists in the perfumery, cosmetic and pharmaceutical industries, students agronomic faculties. Yalta: State budgetary institution of the Republic of Crimea «Order of the Red Banner of Labor Nikitsky Botanical Garden. – National Scientific Center». 2007. P. 48. (In Russ).
8. Plant life. In 6 vol. Vol. 5. Part 1. Flowering plants / ed. A. L. Takhtadzhyan. Moscow: Enlightenment, 1980. 430 p. (In Russ).
9. Plant life. In 6 vol. Vol. 5. Part 2. Flowering plants / ed. A. L. Takhtadzhyan. Moscow: Enlightenment, 1981. 511 p. (In Russ).
10. Nikitsky Botanical Garden's Herbariums // Nikitsky Botanical Garden. Available at: <https://nikitasad.ru/science/gerbarij-nikitskogo-botanicheskogo-sada/> (Accessed: 22.01.2024) (In Russ).
11. GPM 1.4.1.0018 “Infusions and decoctions” // State Pharmacopoeia RF. XV ed. 2023. Available at: [https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/nastoi-i-otvary/?sphrase\\_id=399701/](https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/nastoi-i-otvary/?sphrase_id=399701/) (Accessed: 03.01.2024) (In Russ)
12. GPM 1.4.1.0019 “Tinctures” // State Pharmacopoeia RF. XV ed. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/nastoyki/> (Accessed: 03.01.2024) (In Russ)
13. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. (Methodical instructions. MUK 4.2.1890-04) // *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2004. Vol. 6. N 4. P. 306-359. (In Russ)
14. Feißt C., Franke L., Appendino G., Werz O. Identification of Molecular Targets of the Oligomeric on prenylated Acylphloroglucinols from *Myrtus communis* L. and Their Implication as Anti-Inflammatory Compounds // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2005. Vol. 315 (1). P. 389-396. doi:10.1124/jpet.105.090720
15. Yoshimura M., Amakura Y., Tokuhara M., Yoshida T. Polyphenolic compounds isolated from the leaves of *Myrtus communis* L. // *Journal of Natural Medicines*. 2008. Vol. 62 (3). P. 366–368. doi:10.1007/s11418-008-0251-2
16. Bakova N. N., Bakova E. Y., Paliy A. E., Kononov D. A. Chemical compositions of *Myrtus communis* L. // *Acta Horticulturae*. 2021. Vol. 1324. P. 361-365 doi 10.17660/ActaHortic.2021.1324.56

## КАЛЛУСНЫЕ КУЛЬТУРЫ АРАЛИИ СЕРДЦЕВИДНОЙ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

**Некрасова Д.А.**, асп. 3 курса (ORCID: 0000-0002-0028-9727, ReseacherID: AAR-8854-2020)

Руководитель: **Повыдыш М.Н.**, доктор биологических наук, заведующая кафедрой биохимии  
(ORCID: 0000-0002-7768-9059, ReseacherID: AAR-4392-2020),

**Пивоварова Н.С.**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной технологии  
лекарственных препаратов (ORCID: 0000-0003-3020-8526, ReseacherID: ADD-2428-2022)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 14, литера А., Российская Федерация

**E-mail:** nekrasova.darya@pharminnotech.com

В работе представлены результаты фитохимического анализа каллусных культур аралии сердцевидной, полученных с использованием питательных сред различного состава, в сравнении с интактными растениями.

Показано, что наибольшее количество тритерпеновых гликозидов накапливается в культурах, выращенных на питательной среде с добавлением кокосовой воды, а качественный анализ подтверждает общность химического состава полученных штаммов каллусных культур.

Результаты исследования позволяют рассматривать каллусные культуры аралии сердцевидной в качестве возможного источника соединений, обладающих адаптогенным действием.

**Ключевые слова:** *аралия сердцевидная, Aralia cordata, Araliaceae, in vitro культуры, каллусы, химический состав, фитохимия.*

Аралия сердцевидная – многолетнее травянистое растение, ареал которого охватывает Сахалин, Курильские острова, Японию и Корею. В настоящее время вид внесен в Красную Книгу России [1].

Препараты на основе сырья аралии сердцевидной нашли применение в традиционной восточной медицине для лечения боли в суставах [2, 3]. В Японии корни аралии сердцевидной (*Araliae Cordatae Radix*) являются фармакопейным сырьем [4].

На территории России данный вид рассматривался в качестве адаптогена, а сравнительное исследование настоек аралии сердцевидной и аралии маньчжурской показали схожий эффект на моделях *in vivo* [5].

Природная ограниченность естественных популяций, особый охранный статус на территории страны и совокупность полезных свойств сырья аралии сердцевидной сделали ее возможным объектом для введения в культуру *in vitro*.

В качестве объекта использовали каллусные культуры аралии сердцевидной (*Aralia cordata* Thunb.), полученные ранее в лаборатории растительных клеток СПХФУ [6].

**Целью** работы является изучение каллусной культуры аралии сердцевидной (*Aralia cordata* Thunb.) в качестве потенциального источника растительного сырья.

В рамках исследования были поставлены следующие **задачи**:

1. Проведение количественного определения суммы тритерпеновых гликозидов в каллусных культурах и интактных растениях методом фотоэлектроколориметрии;

2. Изучение накопления тритерпеновых гликозидов в каллусных культурах в зависимости от стадии культивирования методом ВЭЖХ с диодной матрицей;

3. Изучение качественного и количественного состава вторичных метаболитов, накапливаемых культурами и интактными растениями методом ВЭТСХ.

**Материалы и методы.** Каллусные культуры получали из листа интактного растения, произрастающего на территории Ботанического института им. Комарова (БИН РАН), на питательной среде Мурасиге – Скута с добавлением 0,5 мг/л кинетина (кин) и 0,5 мг/л 2,4-дихлорфеноксисуксусной кислоты (2,4-Д) [7]. В настоящее время культуры поддерживаются на питательной среде Линсмайера – Скута (ЛС) с добавлением 0,25 мг/л кинетина и 1 мг/л 2,4-Д.

Часть каллусных культур была перенесена на модифицированные питательные среды, содержащие оливковое масло, сквалан, амарантовое масло и кокосовую воду (табл. 1).

**Таблица 1 – Модификация питательных сред**

Питательная среда	Используемая добавка	Количество
ЛС + 0,25 мг/л кин + 1 мг/л 2,4-Д	Сквалан	1 г/л
ЛС + 0,25 мг/л кин + 1 мг/л 2,4-Д	Амарантовое масло	1 г/л
ЛС + 0,25 мг/л кин + 1 мг/л 2,4-Д	Оливковое масло	1 г/л
ЛС + 0,25 мг/л кин + 1 мг/л 2,4-Д	Кокосовая вода	60 мл/л

Подбор липофильных компонентов осуществлялся в зависимости от содержания сквалена – структурного предшественника аралозидов [8]. Амарантовое, оливковое масло – рекордсмены по содержанию данного соединения, сквалан – его гидрированная форма. Кокосовая вода является распространенным регулятором роста для культур растительных клеток, однако ее влияние на количественное содержание целевой группы БАВ ранее не изучалось [9].

Сбор биомассы осуществляли на 21 день культивирования и высушивали при 60 °С в течение 24 часов.

Для фитохимического анализа 1,0 г полученной биомассы (точная навеска) помещали в коническую колбу на 100 мл, добавляли 50 мл 70 % спирта этилового, закрывали пробкой и взвешивали с точностью до ±0,01. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 60 мин. Колбу охлаждали до комнатной температуры, закрывали пробкой, взвешивали, восполняли недостаток экстрагента до первоначальной массы.

Извлечение фильтровали через бумажный фильтр марки «Красная лента». 10 мл полученного извлечения помещали в мерную колбу объемом 25 мл и доводили водой до метки, затем перемешивали.

К 1 мл полученного раствора добавляли 4 мл серной концентрированной кислоты и нагревали на кипящей водяной бане с перемешиванием в течение 15 мин.

Полученный испытуемый раствор охлаждали до комнатной температуры и измеряли оптическую плотность на спектрофотометре СФ-2000 при длине волны 510 нм для последующего количественного определения суммы тритерпеновых гликозидов [10]. Измерения осуществляли 3 раза для каждого образца. Количественное определение вели в пересчете на «Сапарал» – сумму аммонийных солей корней аралии маньчжурской.

5 мкл вытяжки, полученной после фильтрования, наносили на пластины НРТLC plates silica gel 60 F254 (Merck, США) и проводили высокоэффективную тонкослойную хроматографию (ВЭТСХ) с использованием САМАГ НРТLC System (Швеция) в системе растворителей хлороформ–этилацетат–метанол–вода (15:40:22:9), описанной для разделения и анализа тритерпеновых гликозидов женьшеня настоящего (*Panax ginseng* С.А.Мей.) [11]. Проявление пластины осуществляли раствором 10% серной кислоты в метаноле.

Для изучения процесса накопления тритерпеновых гликозидов по стадиям культивирования биомассу каллусов отбирали каждые 7 дней и высушивали, как описано выше.

Вторичные метаболиты экстрагировали 70 % спиртом этиловым методом мацерации в соотношении сырье–экстрагент 1:10.

Полученные вытяжки анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Prominence LC-20 (Shimadzu, Япония), оснащенный диодно-матричным детектором SPD-M20A, на колонке Supelcosil C18 (250 x 4,6, 5 мкм).

На хроматограммах оценивали суммарную площадь пиков с временем удерживания 27,5-32 минуты. Данные параметры были выбраны, исходя из времени удерживания стандарта аралозида А – 28 минут.

**Результаты и обсуждения.** Количественное содержание суммы сапонинов методом фотоэлектроколориметрии рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{D * 50 * 25 * 5 * 100}{m * 10 * 1 * 56 * (100 - W)} = \frac{D * 625 * 100}{m * 56 * (100 - W)}$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора, 56,0 – значение удельного показателя поглощения для «Сапарала» после взаимодействия с концентрированной серной кислотой при аналитической длине волны 510 нм, W – влажность сырья.

Были получены следующие результаты (табл. 2):

**Таблица 2 – Результаты количественного определения суммы сапонинов**

№	Название образца	Содержание тритерпеновых гликозидов, %
1	ЛС	10,88 ± 2,11
2	ЛС + сквалан	12,25 ± 0,77
3	ЛС + оливковое масло	8,08 ± 2,49
4	ЛС + кокосовая вода	13,19 ± 2,14
5	ЛС + амарантовое масло	11,28 ± 1,59
6	Корни аралии маньчжурской	9,03 ± 1,37
7	Листья аралии сердцевидной	13,52 ± 1,14

Результаты показывают, что все культуры, за исключением каллусов на среде с оливковым маслом, накапливают большее количество тритерпеновых гликозидов, чем корни аралии маньчжурской, но в меньшем количестве, чем листья аралии сердцевидной.

Результаты анализа методом ВЭТСХ показаны ниже (рис.).

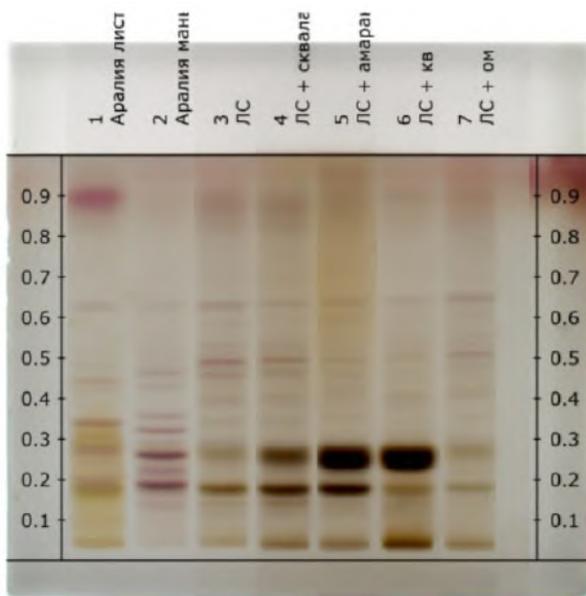


Рисунок. Хроматограмма извлечений из каллусных культур и интактных растений

Система:

хлороформ–этилацетат–метанол– вода (15:40:22:9)

Проявитель: раствор  $H_2SO_4$  в метаноле (1:10)

1. Аралии сердцевидной лист (1:50);
2. Аралии маньчжурской корня (1:50);
3. Каллусы на среде ЛС (1:50);
4. Каллусы на среде ЛС + сквалан (1:50);
5. Каллусы на среде ЛС + амарантовое масло (1:50);
6. Каллусы на среде ЛС + кокосовая вода (1:50);
7. Каллусы на среде ЛС + оливковое масло (1:50)

Было обнаружено 27 пятен, относящихся к тритерпеновым гликозидам. После проявления пятна окрашиваются в красный, розовый и коричневый цвета.

Качественный анализ показал общность химического состава каллусных культур. Были обнаружены соединения, характерные для всех групп анализируемых объектов ( $R_f = 0,19; 0,61; 0,9$ ). Следует отметить, что встречались индивидуальные компоненты, характерные только для определенного вида сырья: для корней аралии маньчжурской – соединения с  $R_f = 0,22; 0,26; 0,31; 0,35; 0,41; 0,43$ , для листьев аралии сердцевидной – соединения с  $R_f = 0,13; 0,2; 0,27; 0,335; 0,42$ . Для корней и листьев интактных растений –  $R_f = 0,11$ . Соединения, которые встречаются только в каллусных культурах имели параметры удерживания –  $0,25; 0,33; 0,38; 0,45; 0,47; 0,49; 0,51; 0,58; 0,8$ . Потенциальный интерес представляют группы веществ, встречающиеся в каллусах и разных видах сырья интактного растения – общий компонент для каллусов на среде ЛС и корней аралии маньчжурской –  $R_f = 0,28$ , соединение с  $R_f = 0,45$ , являющееся общим для корней и каллусных культур. Соединение с  $R_f = 0,19$  встречается как в листьях, так и в каллусных культурах.

Анализ методом ВЭЖХ демонстрирует, что наибольшее количество тритерпеновых гликозидов накапливается культурами в начале цикла культивирования, а затем постепенно снижается (табл. 3).

Таблица 3 – Площадь пиков суммы тритерпеновых гликозидов в каллусных культурах в зависимости от стадии культивирования

День	ЛС	ЛС + оливковое масло	ЛС + амарантовое масло	ЛС + кокосовая вода	ЛС + сквалан	Корни аралии маньчжурской	Лист аралии сердцевидной
7	8873918	19826721	5255772	1911193	2452094	370414	948123
14	8689834	1604796	2615318	858778	4762803		
21	5872955	1454848	1507223	858778	17480939		

**Выводы.** Количественный анализ методом фотоэлектроколориметрии показал, что в каллусных культурах содержание тритерпеновых гликозидов в целом выше, чем в корнях аралии маньчжурской, но меньше, чем в листьях интактного растения аралии сердцевидной.

Качественный анализ методом ВЭТСХ показал общность химического состава каллусных культур, однако был обнаружен компонент, характерный только для каллусных культур на среде ЛС без добавок и корней аралии сердцевидной. Кроме того, были отмечены соединения, общие для корней и каллусных культур, листьев и каллусных культур. Соединения, встречающиеся только в каллусах, заслуживают особого внимания и дальнейшего изучения.

ВЭЖХ-анализ извлечений из каллусов показал, что наибольшее количество тритерпеновых гликозидов культуры накапливают на первоначальной стадии культивирования.

Полученные результаты позволяют рассматривать каллусные культуры в качестве источника соединений, обладающих адаптогенным действием.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ветчинкина Е. М., Ширнина И. В., Ширнин С. Ю., Молканова О. И. Сохранение редких видов растений в генетических коллекциях *in vitro* // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки. 2012. N 7. С. 109–118.
2. Evans S. R. Medicinal plants of East and Southeast Asia: Attributed properties // Econ. Bot. 1980. Vol. 34. P. 361. doi:10.1007/bf02858311
3. Kim J. G., Lee J. W., Le T. P. L., Han J. S., Kwon H., Lee D., Hong J. T., Kim Y., Lee M. K., Hwang B. Y. Diterpenoids and diacetylenes from the roots of *Aralia cordata* with inhibitory effects on nitric oxide production // J. Nat. Prod. 2021. Vol. 84(2). P. 230–238. doi:10.1021/acs.jnatprod.0c00842
4. The Japanese Pharmacopoeia / The ministry of health, labour and welfare. 18<sup>th</sup> Edition. English version. 2021. P. 1947-1948.
5. Шретер Г. К., Шашлова В. И. Диагностика сырья нового лекарственного растения–аралия Шмидта (*Aralia schmidtii* Pojark.) // Фармация. 1970. N 6. С. 35-39.
6. Пивоварова Н. С., Шебитченко Т. С., Некрасова Д. А. [и др.] Новые объекты в коллекции культур клеток высших растений Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета // 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: Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. С. 198-201.
7. Некрасова Д. А., Повыдыш М. Н., Пивоварова Н. С., Сидоров К. О. Каллусная культура аралии сердцевидной (*Aralia cordata* Thunb.): получение, подбор условий культивирования, индукция соматического эмбриогенеза // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023. Т. 12. N 4. С. 40-45. doi 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1581.
8. Писарев Д. И., Новиков О. О., Бочарникова М. А., Васильева Ю. Г., Малютина А. Ю. Разработка методики определения содержания сквалена в некоторых растительных жирных маслах // Научные результаты биомедицинских исследований. 2016. Т.2. N4. С.43-53.
9. Prando M. A.S., Chiavazza P., Faggio A., Contessa C. Effect of coconut water and growth regulator supplements on *in vitro* propagation of *Corylus avellana* L. // Scientia Horticulturae. 2014. Vol. 171. P. 91-94. doi 10.1016/j.scienta.2014.03.052.
10. Куркин В. А., Рязанова Т. К., Зулькарняева Л. В. Количественное определение сапонинов в препаратах аралии маньчжурской // Химия растительного сырья. 2017. N 3. С. 163-168. doi 10.14258/jcprm.2017031309

## SUMMARY

### CALLUS CULTURE OF ARALIA CORDATA THUNB. AS A POTENTIAL SOURCE OF PLANT RAW MATERIAL

**Nekrasova D.A.**, 3<sup>rd</sup> year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-0028-9727, ResearchID: AAR-8854-2020)

Academic advise: **Povydysh M.N.**, Doctor of Biology, chairholder of Biochemistry department (ORCID: 0000-0002-7768-9059, ResearchID: AAR-4392-2020),

**Pivovarova N.S.**, Candidate of pharmaceutical science, associate professor of Industrial drug technology department

(ORCID: 0000-0003-3020-8526, ResercherID: ADD-2428-2022)

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** nekrasova.darya@pharminnotech.com

Article presents the results of a phytochemical analysis of *Aralia cordata* callus cultures, obtained using nutrient media of various compositions, in comparison with intact plants.

It has been shown that the largest amount of triterpene glycosides accumulates in cultures grown on a nutrient medium with the addition of coconut water, and qualitative analysis confirms the common chemical composition of the resulting callus strains.

The results of the study allowed us to consider callus cultures of *Aralia cordata* as a possible source of compounds with adaptogenic effects.

**Key words:** *Aralia cordata*, *Araliaceae*, *in vitro* cultures, calluses, calli, chemical constituent, phytochemistry.

## REFERENCES

1. Vetchinkina E. M., Shirnina I. V., Shirnin S. Ju., Molkanova O. I. Sohranenie redkih vidov rastenij v geneticheskikh kolekcijah *in vitro* // Vestnik Baltijskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta. Serija: Estestvennye i medicinskie nauki. 2012. N7. P. 109–118.
2. Evans S. R. Medicinal plants of East and Southeast Asia: Attributed properties // Econ. Bot. 1980. Vol. 34. P. 361. doi:10.1007/bf02858311
3. Kim J. G., Lee J. W., Le T. P. L., Han J. S., Kwon H., Lee D., Hong J. T., Kim Y., Lee M. K., Hwang B. Y. Diterpenoids and diacetylenes from the roots of *Aralia cordata* with inhibitory effects on nitric oxide production // J. Nat. Prod. 2021. Vol. 84(2). P. 230–238. doi:10.1021/acs.jnatprod.0c00842
4. The Japanese Pharmacopoeia / The ministry of health, labour and welfare. 18<sup>th</sup> Edition. English version. 2021. P. 1947-1948.
5. Shreter G. K., Shashlova V. I. Diagnostika syr'ja novogo lekarstvennogo rastenija–aralija Shmidta (*Aralia schmidtii* Pojark.) // Farmacija. 1970. N 6. P.35-39.
6. Pivovarova N. S., Shebitchenko T. S., Nekrasova D. A. [et al.] Novye ob'ekty v kolekcii kul'tur kletok vysshih rastenij Sankt-Peterburgskogo himiko-farmaceuticheskogo universiteta // Sanderovskie chtenija : Sbornik materialov konferencii,

posvjashhennoj pamjati vydajushhegosja otechestvennogo uchenogo v oblasti tehnologii lekarstv Jurija Karlovicha Sandera, Sankt-Peterburg, 27 janvarja 2023 goda. – Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskij gosudarstvennyj himiko-farmaceuticheskij universitet Ministerstva zdравoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2023. P. 198-201. (In Russ).

7. Nekrasova D. A., Povydysh M. N., Pivovarova N. S., Sidorov K. O. Kallusnaja kul'tura aralii serdcevidnoj (*Aralia cordata* Thunb.): poluchenie, podbor uslovij kul'tivirovaniya, indukciya somaticheskogo jembriogeneza // Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. 2023. T. 12. N 4. P. 40-45. DOI 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1581.(In Russ).

8. Pisarev D. I., Novikov O. O., Bocharnikova M. A., Vasil'eva Ju. G., Maljutina A. Ju. Razrabotka metodiki opredelenija sodержaniya skvalena v nekotoryh rastitel'nyh zhirnyh maslah // Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovanij. 2016. Vol. 2. N4. P.43-53. (In Russ).

9. Prando M. A. S., Chiavazza P., Faggio A., Contessa C. Effect of coconut water and growth regulator supplements on in vitro propagation of *Corylus avellana* L. // Scientia Horticulturae. 2014. Vol. 171. P. 91-94. doi 10.1016/j.scienta.2014.03.052.

10. Kurkin V. A., Rjazanova T. K., Zul'karnjaeva L. V. Kolichestvennoe opredelenie saponinov v preparatah aralii man'chzhurskoj // Himija rastitel'nogo syr'ja. 2017. N 3. P. 163-168. doi 10.14258/jcprm.2017031309 (In Russ).

УДК 61:615.322

## ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ОНОСМЫ ПРОСТЕЙШЕЙ

Олешко Е.Д., студ. 5 курса

Руководитель: Круглов Д.С., к.техн.н., доцент

Новосибирский государственный медицинский университет

630091, Российская Федерация, Новосибирская область, г. Новосибирск, пр-т Красный, 52

E-mail: oleshko\_egor\_25@mail.ru

Оносма простейшая (*Onosma simplicissima* L.) – многолетнее травянистое растение, относящееся к роду оносма (*Onosma*) семейства бурачниковые (*Boraginaceae*). Несмотря на широкое распространение представителей данного рода по всему земному шару, химический состав растения на сегодняшний день изучен недостаточно подробно, однако результаты ряда исследований свидетельствуют о широком спектре фармакологических эффектов, оказываемых биологически активными соединениями, входящими в состав лекарственного растительного сырья, что делает оносму простейшую перспективным источником получения новых лекарственных растительных препаратов для лечения и профилактики различных заболеваний.

**Ключевые слова:** оносма простейшая, бурачниковые, фитохимический анализ, гравиметрия, спектрофотометрия.

Оносма простейшая (*Onosma simplicissima* L.) – многолетнее травянистое растение, относящееся к роду оносма (*Onosma*) семейства бурачниковые (*Boraginaceae*), который включает в себя около 230 видов растений, распространенных по всему земному шару [3]. Ареал обитания оносмы простейшей ограничен степной зоной европейской части России и Южной Сибири, она произрастает также на территории Восточного Казахстана и Западной Монголии [6].

В народной медицине растения рода оносма на протяжении длительного времени используются для лечения различных заболеваний. Так, например, оносма синяковидная (*Onosma echioides* DC), среди прочего, препятствует развитию метаболических нарушений у детей, оносма мелкоплодная (*Onosma microcarpa* Steven ex DC) способствует заживлению ран и ожогов [2], оносма прицветковая (*Onosma bracteatum* Wall.) демонстрирует противовоспалительный, антисептический и диуретический эффект [1], оносма Гмелина (*Onosma gmelinii* Ledeb.) оказывает антибактериальное действие, оносма двуцветная (*Onosma dichroantha* Boiss.) применяется в целях борьбы с импотенцией, оносма зауральская (*Onosma transrhymense* Клоков ex Роров) является эффективным седативным, гипотензивным и диуретическим средством, а оносма простейшая (*Onosma simplicissima* L.) обладает жаропонижающими свойствами [6].

Широкий спектр фармакологических эффектов растений рассматриваемого рода обусловлен особенностями их химического состава, который в настоящее время изучен недостаточно подробно. Результаты немногочисленных исследований демонстрируют наличие в сырье эфирного масла, сапонинов, жирных кислот, пирролизидиновых алкалоидов, фенольных соединений, а также нафтохинонов, представленных преимущественно шиконином и алканином [4], причем количество данных биологически активных соединений может существенно отличаться в зависимости от вида растения. В частности, по результатам анализа, проведенного методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с применением масс-спектров (ВЭЖХ-МС), дериваты шиконина и алканина преобладают в экстрактах, полученных из оносмы синяковидной, иные научные работы демонстрируют, что значительные количества олеиновой и  $\alpha$ -линоленовой кислоты обнаружены в оносме прицветковой [5], сапонины и алкалоиды являются одним из основных компонентов химического состава оносмы двуцветной [6], а в некоторых растениях рода присутствуют соединения фенольной природы – производные бензойной кислоты и метилбензоата. Наличие в траве оносмы эфирного масла было доказано путем его изолирования из лекарственного растительного сырья посредством гидродистилляции с использованием аппарата Клевенджера с последующим исследованием полученного продукта методом газовой хроматографии с использованием масс-спектров (ГХ-МС). Полученные в ходе анализа данные свидетельствуют о присутствии в эфирном масле растения большого количества соединений терпенового метаболизма, в частности, транс- $\beta$ -бергамотена, карвакрола и фитола [7].

Тем не менее, в литературных источниках содержится крайне мало информации, касающейся химического состава оносмы простейшей, которая является перспективным источником получения новых лекарственных растительных препаратов для лечения и профилактики различных заболеваний, следовательно, дальнейшее исследование биологически активных соединений, обнаруживаемых в сырье, в тесной взаимосвязи с оказываемым ими фармакологическим действием позволит значительно расширить область применения растения в медицинской и фармацевтической практике.

На основании всего вышеперечисленного была сформулирована **цель работы**: провести фитохимический анализ травы оносмы простейшей, включающий в себя качественное и количественное определение основных групп биологически активных соединений, входящих в его состав.

**Материалы и методы.** Для проведения исследования использовали высушенную в естественных условиях и измельченную траву оносмы простейшей (*Onosma simplicissimae herba*), собранную в фазе цветения в 2023 году в Искитимском районе Новосибирской области на каменистом склоне реки Шипуниха.

Качественный анализ химического состава травы оносмы простейшей осуществляли с использованием извлечений, полученных путем добавления к точным навескам лекарственного растительного сырья воды очищенной, 2 % раствора кислоты хлористоводородной, 70 % и 95 % этилового спирта (в соотношении сырье:экстрагент – 1:30) с последующим настаиванием полученных смесей на кипящей водяной бане в течение 40 минут. Взаимосвязь используемых экстрагентов и исследуемых групп биологически активных соединений представлена в таблице 1.

**Таблица 1 – Экстрагенты, используемые для получения извлечений из лекарственного растительного сырья**

Исследуемая группа БАС	Используемый экстрагент
Флавоноиды	70 % этиловый спирт
Кумарины	95 % этиловый спирт
Алкалоиды	2 % раствор соляной кислоты
Дубильные вещества	Вода очищенная
Полисахариды	

Для постановки качественных реакций на полисахариды, дубильные вещества, алкалоиды, флавоноиды и кумарины к извлечениям из лекарственного растительного сырья добавляли 95 % этиловый спирт, 2 % раствор железосамонийных квасцов, общелкалоидные осадительные реактивы, 2 % раствор алюминия хлорида в 95 % этаноле и 5 % раствор калия гидроксида в 95 % этаноле соответственно.

Количественное содержание флавоноидов в пересчете на рутин проводили методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием спектрофотометра СФ-56, измеряя оптическую плотность окрашенного раствора, образующегося при добавлении 2 % раствора алюминия хлорида в 95 % этаноле к спиртовому извлечению из лекарственного растительного сырья, количество полисахаридов определяли гравиметрически в соответствии с общепринятыми методиками, а установление содержания кофейной кислоты и дубильных веществ в пересчете на катехин осуществляли спектрофотометрически. Эфирное масло травы оносмы простейшей получали методом гидродистилляции при помощи аппарата Гинзберга, химический состав полученного продукта устанавливали посредством спектрофотометрического анализа.

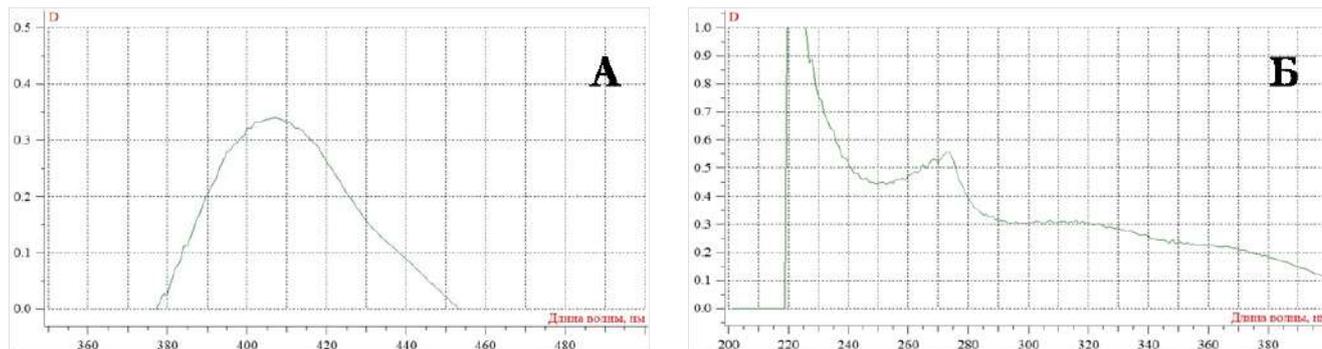
**Результаты и обсуждение.** Взаимодействие водного извлечения из лекарственного растительного сырья с трехкратным объемом 95 % этилового спирта сопровождалось образованием осадка, что свидетельствует о присутствии в траве оносмы простейшей полисахаридов. В свою очередь, при добавлении к аналогичному извлечению 2 % раствора железосамонийных квасцов наблюдалось появление черно-зеленого окрашивания, демонстрирующего наличие в сырье дубильных веществ полифлавановой природы – катехинов. Реакция извлечения, полученного путем добавления к сырью 2 % раствора хлористоводородной кислоты, с реактивами Марки, Шейблера, Зонненштейна и Бертраана привела к выпадению осадков, следовательно, в лекарственном растительном сырье содержатся соединения с азотом в отрицательной степени окисления (предположительно, алкалоиды). Наличие флавоноидов в траве оносмы простейшей было установлено в ходе реакции спиртового извлечения из сырья с 2 % раствором алюминия хлорида в 95 % этаноле, которая привела к возникновению желто-зеленого окрашивания. Лактонная проба не дала ожидаемого аналитического сигнала в виде желтого осадка, что указывает на отсутствие кумаринов в лекарственном растительном сырье. Результаты проделанной работы наглядно представлены в таблице 2.

**Таблица 2 – Качественный анализ химического состава травы оносмы простейшей**

Исследуемая группа БАС	Реактив	Ожидаемый аналитический сигнал	Результат
Флавоноиды	2 % раствор алюминия хлорида в 95 % этаноле	Появление желто-зеленого окрашивания	Появилось желто-зеленое окрашивание
Кумарины	5 % раствора гидроксида калия в 95 % этаноле	Выпадение желтого осадка	Выпадение осадка не наблюдалось
Алкалоиды	Общелкалоидные осадительные реактивы	Выпадение осадка	Выпал осадок с несколькими реактивами

Исследуемая группа БАС	Реактив	Ожидаемый аналитический сигнал	Результат
Дубильные вещества	Раствор железоаммонийных квасцов	Появление черно-синего или черно-зеленого окрашивания	Появилось черно-зеленое окрашивание
Полисахариды	95 % этанол	Выпадение осадка	Выпал осадок

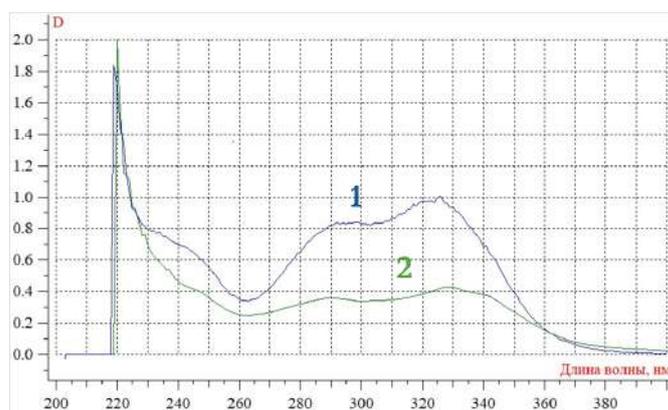
Максимум поглощения, присутствующий на спектре, снятом при анализе извлечения, полученного при добавлении к навеске сырья 70 % этилового спирта после реакции извлечения с алюминия хлоридом, имеет характерный для флавоноидов батохромный сдвиг с 360 нм до 408 нм, что указывает на преобладание в лекарственном растительном сырье рутина. Спектр, полученный при анализе водного извлечения, имеет две точки экстремума, присущие катехину, в частности, максимум поглощения при длине волны 276-278 нм и минимум при 250 нм. На основании полученных данных расчет количественного содержания флавоноидов и дубильных веществ полифлавановой группы в анализируемом лекарственном растительном сырье производился в пересчете на рутин и катехин соответственно. Полученные в ходе исследования спектры поглощения представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1. Спектры поглощения извлечений из травы оносмы простейшей: А – УФ-спектр спиртового извлечения (70 % этиловый спирт, спектр снят после реакции извлечения с алюминия хлоридом); Б – УФ-спектр водного извлечения**

Так, по результатам спектрофотометрического анализа содержание суммы флавоноидов в спиртовом извлечении из травы оносмы простейшей в пересчете на рутин составило 1,03 %, а количество дубильных веществ в водном извлечении из лекарственного растительного сырья в пересчете на катехин достигло 3,2 %. Гравиметрический анализ, в свою очередь, продемонстрировал наличие в анализируемом извлечении полисахаридов в количестве 5,7 %.

В свою очередь, спектр поглощения, снятый при анализе извлечения, полученного при добавлении к навеске сырья 70 % этилового спирта без проведения реакции с алюминия хлоридом, имеет экстремумы, характерные для кофейной кислоты, что хорошо заметно на рисунке 2. Количественное содержание данного биологически активного соединения в траве оносмы простейшей, определенное по величине оптической плотности при длине волны 326 нм и известному коэффициенту экстинкции, составило 0,12 %.



**Рисунок 2. Спектр поглощения спиртового извлечения (70 % этиловый спирт, спектр снят без проведения реакции с алюминия хлоридом) из травы оносмы простейшей (2) в сравнении со спектром стандартного образца кофейной кислоты (1)**

Спектрофотометрический анализ эфирного масла растения продемонстрировал наличие в лекарственном растительном сырье тимола, так как спектр поглощения продукта, полученного методом гидроdistillation, как видно по рисунку 3, близок к спектру поглощения стандартного образца данного биологически активного соединения. Количество тимола в эфирном масле травы оносмы простейшей составляет 0,6 мкг/г.

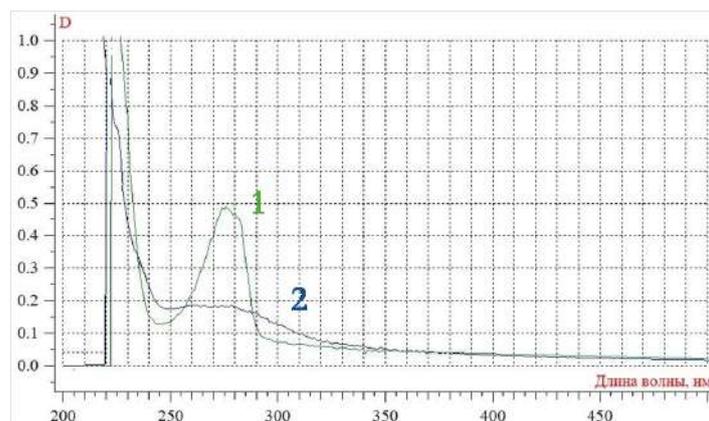


Рисунок 3. Спектр поглощения эфирного масла травы оносмы простейшей (2) в сравнении со спектром поглощения стандартного образца тимола (1)

**Заключение.** В траве оносмы простейшей обнаружены алкалоиды, полисахариды, дубильные вещества, представленные катехинами, а также флавоноиды и эфирное масло, основным компонентом которого является тимол. По результатам количественного анализа установлено, что содержание флавоноидов (в пересчете на рутин) в лекарственном растительном сырье достигает 1,03 %, количество полисахаридов в траве оносмы простейшей, в свою очередь, составляет 5,7 %, кофейной кислоты – 0,12 %, а дубильных веществ (в пересчете на катехин) – 3,2 %. Эфирное масло растения содержит 0,00006 % тимола.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья  
76.31.31 Фармакогнозия

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Azarfar A., Rafiee Z., Ravanshad Y., Moghadam N. S., Bakhtiari E. Effect of herbal formulation «Cystone®» on urolithiasis // Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products. 2020. Vol. 15. N. 3. P. e69246 doi: 10.5812/jjnpp.69246.
2. Binzet R., Akçin Ö. E. The anatomical properties of two *Onosma* L. (Boraginaceae) species from Turkey // Journal of Medicinal Plants Research. 2012. Vol. 6. P. 3288–3294. doi: 10.5897/JMPR11.1157
3. Binzet R., Kandemir I., Orcan N. Palynological classification of *Onosma* L. (Boraginaceae) species from east Mediterranean region in Turkey // Acta Botanica Croatia. 2010. Vol. 69(2). P. 259-274.
4. Mehrabian A., Sheidai M., Noormohammadi Z., Mozafarian V., Asrei, Y. Palynological diversity in the genus *Onosma* L. (Boraginaceae) of Iran // Annals of Biological Research. 2012. Vol. 3(8). P. 3885-3893.
5. Ozcan T. Characterization of *Onosma bracteosum* Hausskn. and Bornm. and *Onosma thracicum* Velen. based on fatty acid compositions and A-Tocopherol contents of the seed oils // IUFS Journal of Biology. 2009. Vol. 68(2). P. 75-83.
6. Shilov S. V., Ustenova G. O., Kiyekbayeva L. N., Korotetskiy I. S., Kudashkina N. V., Zubenko N. V., Parenova A. R., Jumagazyeva A. B., Zhanar A. Iskakbayeva Z. A., Kenesheva S. T. Component composition and biological activity of various extracts of *Onosma gmelinii* (Boraginaceae) // International Journal of Biomaterials. 2022. Vol. 2022. P.4427804. doi 10.1155/2022/4427804
7. Yildiz G., Köse Y. B., Kürkçüoğlu M. Volatile components of two *Onosma* Tokat province of Turkey // Natural Volatiles and Essential Oils. 2020. Vol. 7(1). P. 30-33.

#### SUMMARY

##### PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF ONOSMA SIMPLICISSIMA HERB

Oleshko E.D., 5<sup>th</sup> year student

Scientific supervisor: Kruglov D.S., candidate of technical sciences, associate professor

Novosibirsk State Medical University

630091, Novosibirsk region, Novosibirsk, Krasny Ave., 52, Russian Federation

E-mail: oleshko\_egor\_25@mail.ru

*Onosma simplicissima* (*Onosma simplicissima* L.) is a perennial herbaceous plant belonging to the genus *onosma* (*Onosma*) of the borage family (*Boraginaceae*). Despite the widespread distribution of this genus representatives all over the world, the chemical composition of the plant hasn't been studied in sufficient detail to date. At the same time, the results of a number investigations indicate a very various pharmacological effects of phytomedicines taken from the *onosma* herb, which are connected with biologically active compounds included in herb raw materials. All of this facts make *onosma simplicissima* a promising source of new medicinal herbal preparations for the treatment and prevention of different diseases.

**Key words:** *onosma simplicissima*, borage, phytochemical analysis, gravimetry, spectrophotometry.

## REFERENCES

1. Azarfar A., Rafiee Z., Ravanshad Y., Moghadam N. S., Bakhtiari E. Effect of herbal formulation «Cystone®» on urolithiasis // Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products. 2020. Vol. 15. N. 3. P. e69246 doi: 10.5812/jjnpp.69246.
2. Binzet R., Akçin Ö. E. The anatomical properties of two *Onosma* L. (Boraginaceae) species from Turkey // Journal of Medicinal Plants Research. 2012. Vol. 6. P. 3288–3294. doi: 10.5897/JMPR11.1157
3. Binzet R., Kandemir I., Orcan N. Palynological classification of *Onosma* L. (Boraginaceae) species from east Mediterranean region in Turkey // Acta Botanica Croatia. 2010. Vol. 69(2). P. 259-274.
4. Mehrabian A., Sheidai M., Noormohammadi Z., Mozafarian V., Asrei, Y. Palynological diversity in the genus *Onosma* L. (Boraginaceae) of Iran // Annals of Biological Research. 2012. Vol. 3(8). P. 3885-3893.
5. Ozcan T. Characterization of *Onosma bracteosum* Hausskn. and *Onosma thracicum* Velen. based on fatty acid compositions and A-Tocopherol contents of the seed oils // IUFJ Journal of Biology. 2009. Vol. 68(2). P. 75-83.
6. Shilov S. V., Ustenova G. O., Kiyekbayeva L. N., Korotetskiy I. S., Kudashkina N. V., Zubenko N. V., Parenova A. R., Jumagazyeva A. B., Zhanar A. Iskakbayeva Z. A., Kenesheva S. T. Component composition and biological activity of various extracts of *Onosma gmelinii* (Boraginaceae) // International Journal of Biomaterials. 2022. Vol. 2022. P.4427804. doi:10.1155/2022/4427804
7. Yildiz G., Köse Y. B., Kürkcüoğlu M. Volatile components of two *Onosma* Tokat province of Turkey // Natural Volatiles and Essential Oils. 2020. Vol. 7(1). P. 30-33.

УДК 61:615.1

### ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГРЕЦКОГО ОРЕХА В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Петрова М.А., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0007-6388-4826)

Руководители: Дудецкая Н.А., канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-2304-3236),

Рудь Н.К., канд. фарм. наук, старший преподаватель

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: margarita.petrova@spcru.ru

В настоящий момент растения рода *Juglans* не являются официальными, качество их сырья не регламентируется нормативной документацией отечественной фармакопей. В данной работе рассмотрены основные направления применения грецкого ореха в современной медицине, а также перспективы его использования.

**Ключевые слова:** орех грецкий, *Juglans regia*, юглон, экстракт листьев грецкого ореха, фенольные соединения.

Грецкий орех (*Juglans regia* L.) относится к роду *Juglans* (семейство *Juglandaceae*) и произрастает практически по всему миру. Существует два основных вида грецкого ореха: персидский, или английский, и черный. Это дерево культивируется в Китае, США, Европе, Азии и Африке. Качество не очищенных от скорлупы грецких орехов регламентируется только соответствующим ГОСТом. В XIV Государственную Фармакопею Российской Федерации включена ФС.2.6.0054.18 на настойку гомеопатическую матричную Югланс регия. Единственным зарубежным регламентирующим документом, определяющим основные показатели качества семян ореха грецкого, является фармакопейная статья Фармакопеи Китайской Народной Республики 2020 года.

Состав и применение грецкого ореха рассмотрены в таблице.

Таблица – Основные группы химических соединений грецкого ореха и их применение

Используемые части растения	Основные группы химических соединений	Свойства и применение
Семена	Фенольные соединения (флавоноиды, галловая, эллаговая и синаповая кислоты; юглон); витамины (витамин С, витамин А, витамин К, витамин Е); терпеноиды	Противодиабетическая, антидепрессивная, гепатопротекторная и противомикробная активность
Листья	Эллаготанины; эфирное масло; витамины (витамин Е, инозитол, витамин А, витамин Р, витамины В1 и В6); фенольные соединения (кофейная, <i>n</i> -кумаровая, эллаговая, яблочная и хлорогеновая кислоты, флавоны, юглон)	Противодиабетическая, противовоспалительная, противораковая, антигельминтная, антисептическая и противомикробная активность
Внешние структуры плода (экзокарпий и мезокарпий)	Фенольные соединения (юглон, кумаровая, эллаговая, хлорогеновая кислоты и флавоны); дубильные вещества; эфирное масло	Противомикробное, противогрибковое и противоопухолевое действие
Скорлупа	Фенольные соединения (хлорогеновая, кофейная, аскорбиновая, феруловая, синаповая, галловая, эллаговая и ванилиновая кислоты, юглон и флавоноиды); терпеноиды	Противогрибковое, антибактериальное и противомикробное действие

Все части *J. regia* содержат различные химические компоненты, такие как юглон, полифенолы, флавоноиды, терпеноиды, стероиды, аскорбиновая кислота, галловая кислота, ситостерин, кверцетин и омега-3 жирные кислоты. Например, фенольный экстракт семян ореха грецкого ингибирует рост стволовых клеток рака толстой кишки, метанольный экстракт листьев активен в отношении клеток карциномы молочной железы (при этом отсутствовала токсичность

в отношении клеток печени), этилацетатный экстракт листьев проявляет мощную противогрибковую активность в отношении всех штаммов рода *Candida*. Используется в традиционной медицине для лечения сердечных заболеваний, зубного налета, снижает уровень холестерина, очищает кровь, регулирует иммунную систему. Орех *J. regia* используется в косметической, пищевой и фармацевтической промышленности.

В настоящее время экстракт листьев грецкого ореха используется только в составе двух препаратов. «Тонзилгон Н» применяется в качестве антисептического, противовоспалительного средства для терапии острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит), а также профилактики осложнений при респираторных вирусных инфекциях «Югланэкс» обладает капилляроукрепляющим, вентонизирующим, антиоксидантным, противовоспалительным эффектом и применяется в составе комплексной терапии хронических заболеваний вен.

Однако и другие свойства грецкого ореха представляют интерес для более глубокого изучения и дальнейшего синтеза лекарственных препаратов. Этанольный экстракт листьев грецкого ореха показывает антибактериальную активность против зубного налета, образованного такими микроорганизмами, как *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguinis* и *Actinomyces viscosus*.

Экстракт листьев грецкого ореха в опытах на животных показал способность снижать уровень сахара в крови, улучшать функциональное состояние почек и печени, положительное влияние на липидный обмен. Дальнейшие исследования дадут возможность рекомендовать к использованию экстракт листьев при сахарном диабете II типа.

Гелевая формула экстракта листьев грецкого ореха, содержащая эллаговую кислоту, эффективна при лечении неравномерной пигментации. Этаноловый экстракт листьев может быть использован для осветления кожи.

Известно, что юглон (в комбинации с пломбагином и гидрангенолом) ингибирует кишечный канцерогенез, индуцированный азоксиметаном у крыс и может быть перспективным средством химиотерапии при неоплазии кишечника у человека.

В 2004 году в Институте фундаментальных исследований нарушений развития штата Нью-Йорк было проведено исследование, которое показало, что метанольный экстракт грецкого ореха способен ингибировать белок, который является основным компонентом амилоидных бляшек в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера. В данном случае предполагается, что антиамилоидогенной активностью обладают полифенольные соединения, содержащиеся в грецком орехе. Болезнь Альцгеймера – это тип слабоумия, который влияет на память, мышление и поведение. Симптомы в конечном итоге становятся настолько серьезными, что мешают выполнять повседневные задачи. Аналогичным образом было установлено, что два основных компонента грецкого ореха, галловая и эллаговая кислоты, действуют как «двойные ингибиторы» фермента ацетилхолинэстеразы, которая в сочетании с амилоидом, препятствует агрегации белка, и ингибируют участок ацетилхолинэстеразы, ответственный за распад ацетилхолина. Эти результаты позволяют предположить, что грецкие орехи могут снизить риск или отсрочить наступление болезни Альцгеймера за счет удержания амилоидного белка в растворимой форме и предотвратить распад ацетилхолина.

**Заключение.** Грецкий орех, благодаря своему богатому химическому составу, имеет широкий спектр возможного применения. Анализ литературных данных показал, что дальнейшее исследование данного растения и создание на его основе новых лекарственных препаратов позволит бороться с социально-значимыми заболеваниями.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

62.09.37 Растительное сырье

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

УДК 577.112.3

## ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ В ВОДНОМ ЭКСТРАКТЕ СТВОРОК ПЛОДОВ ФАСОЛИ ОБЫКНОВЕННОЙ (*VALVAE FRUCTUUM PHASEOLI VULGARIS*)

Подлубок В.Ч.<sup>1</sup>, магистр, научный сотрудник (ORCID: 0000-0002-9418-7069)

Руководитель: Надольник Л.И.<sup>1</sup>, доктор биологических наук, заведующий отделом доклинического и экспериментального исследования (ORCID: 0000-0002-0363-7969),

Дорошенко Е.М.<sup>2</sup>, кандидат биологических наук, доцент (ORCID: 0000-0001-9939-8749)

<sup>1</sup>Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие

«Институт биохимии биологически активных соединений» Национальной академии наук Беларуси  
230023, Гродно, пл. Антония Тызенгауза, д. 7, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет

230009, Гродно, ул. Горького, д. 80, Республика Беларусь

**E-mail:** slavapolubok@gmail.com

В данной статье представлены результаты определения количественного содержания свободных аминокислот и их производных в водном экстракте створок плодов фасоли обыкновенной (*Valvae fructuum Phaseoli vulgaris*) методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Ключевые слова:** свободные аминокислоты, водный экстракт, створки плодов фасоли, цистеиновая кислота, аргинин, лизин, пролин.

Содержание свободных аминокислот и их производных в растительных структурах играет важную роль в понимании метаболических процессов, связанных с физиологией и биохимией растений. Фасоль обыкновенная является одним из важнейших источников питательных веществ в рационе человека, а створки плодов фасоли служат накопителем для многих биологически активных соединений, включая аминокислоты, и представляют особый интерес для исследования их биохимического состава. В настоящем исследовании мы обращаем внимание на анализ содержания свободных аминокислот и их производных в водном экстракте створок плодов фасоли. Этот анализ имеет значение не только для понимания основных метаболических механизмов, но и для оценки потенциальной биологической активности.

**Цель исследования:** определение содержания свободных аминокислот и их производных в водном экстракте створок плодов фасоли обыкновенной.

**Материалы и методы:** аналитическую пробу створок плодов фасоли измельчали и помещали в колбу объёмом 1000 мл, прибавляли бидистиллированную воду (90 °С) в соотношении сырье: вода (7 г : 100 мл) и инкубировали 1 час. После этого водное извлечение фильтровали под вакуумом и выпаривали на роторном испарителе Heidolph Hei-Vap Value Digital при температуре 65 °С. Концентрат, оставшийся после ротационного выпаривания, высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 65 °С.

В полученном экстракте определяли содержание свободных аминокислот и их производных методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с градиентным элюированием после предколоночной дериватизации о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой. Определение пролина проводили в отдельном анализе с дополнительной дериватизацией флуоренилметилхороформинатом. В качестве пробоподготовки проводили осаждение возможно присутствующего белка 0,2 М раствором хлорной кислоты, добавляемым к пробе в соотношении 10:1, после чего пробы центрифугировали при 12000 g 15 мин при 4 °С [1].

В качестве внутреннего стандарта использовали норвалин. Хроматограмма свободных аминокислот представлена на рисунке 1, на рисунке 2 представлена хроматограмма свободных аминокислот, содержащихся в водном экстракте створок бобов фасоли (*Valvae fructuum Phaseoli vulgaris*).

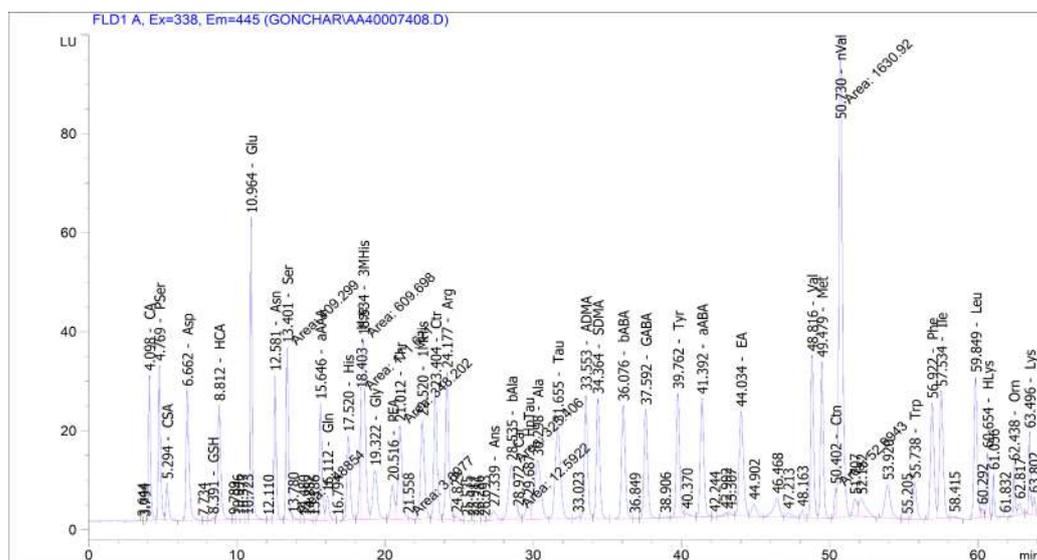


Рисунок 1. Хроматограмма свободных аминокислот (смесь стандартов)

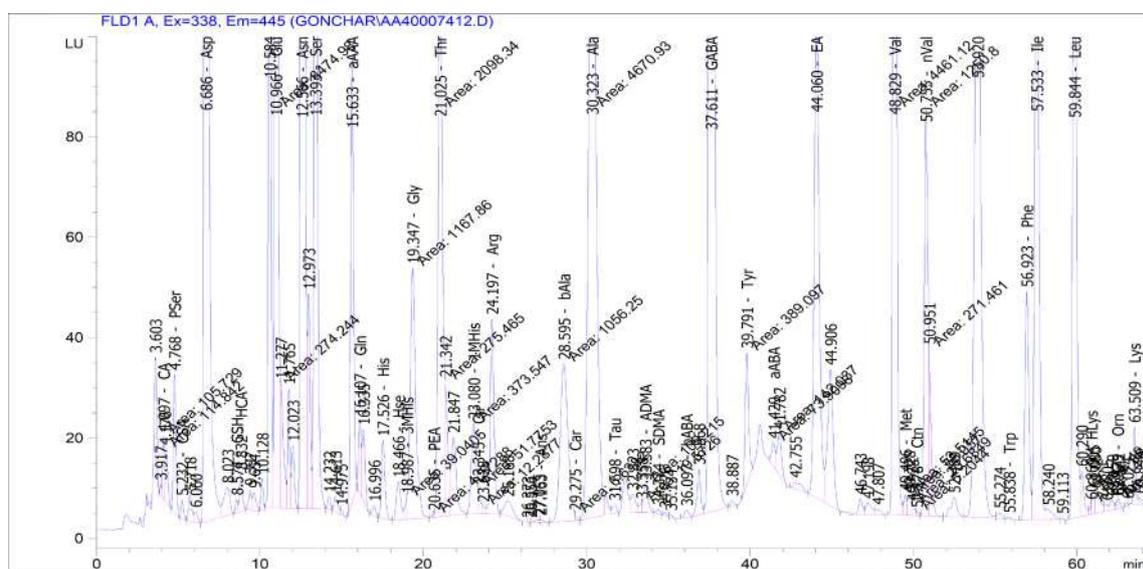


Рисунок 2. Хроматограмма свободных аминокислот в образце (экстракт створок бобов фасоли (*Valvae fructuum Phaseoli vulgaris*))

**Результаты и обсуждение.** В таблице приведены значения концентраций исследованных соединений в полученном образце водного экстракта створок плодов фасоли в 3 повторениях. Для сравнения приведены средние значения концентраций этих соединений в плазме крови практически здоровых людей, полученные с помощью аналогичного и близких методов.

**Таблица – Содержание свободных аминокислот и их производных в водных экстрактах створок плодов фасоли (*Valvae fructuum Phaseoli vulgaris*), (нмоль/г)**

Показатель	Экстракт 1	Экстракт 2	Экстракт 3	Плазма крови, медиана (нижняя – верхняя квартиль)
CA	118,82	127,47	131,485	0,151 (0,130 – 0,169)
PSer	310,79	311,07	294,408	0,133 (0,103 – 0,1455)
CSA	106,81	95,69	100,38	н.д.
Asp	8344,16	8351,03	7771,06	9,597 (8,589 – 11,870)
Glu	10948,00	10911,80	10206,0	127,9 (102,8 – 150,0)
Asn	15777,10	15779,3	14734,5	21,85 (18,70 – 26,96)
Ser	6136,89	6171,59	5758,98	73,45 (55,94 – 82,31)
Gln	5856,32	5859,22	5463,65	202,8 (150,3 – 235,4)
His	1783,66	1789,32278	1668,44	66,78 (49,86 – 76,66)
Gly	2666,54	2618,71	2469,14168	360,0 (222,0 – 407,3)
Thr	4241,48	4258,51	3962,39	93,28 (77,10 – 104,15)
Ctr	99,91	159,51	133,57	22,66 (20,47 – 23,55)
Arg	3875,68	3962,76	3690,66	63,09 (48,95 – 80,7083)
Ans	355,54	342,68	311,76	0,8680 (0,4559 – 1,50)
bAla	3699,40675	3680,09	3448,76	1,945 (1,425 – 2,760)
Car	29,95486	32,40	25,20	0,406 (0,271 – 0,594)
Ala	9820,84	9807,01	9161,61	268,0 (212,9 – 296,2)
bABA	79,61	67,71	62,78902	н.д.
GABA	20500,20	20336,60	19096,70	следы
Tyr	1036,76	1032,55	961,51	41,70 (30,97 – 49,83)
aABA	151,33	151,68	142,91	11,77 (8,36 – 14,55)
EA	2142,21	2127,77	2006,763	122,5 (93,68 – 164,8)
Val	5780,41	5782,23	5377,43	139,5 (123,3 – 161,3)
Met	54,60	56,04	52,42	12,82 (8,810 – 15,80)
Trp	719,88027	750,58336	697,94642	56,71 (48,74 – 71,12)
Phe	2832,40821	2839,38492	2640,74166	42,18 (36,59 – 51,17)
Ile	3443,98055	3417,92685	3199,9229	47,74 (40,51 – 54,44)
Leu	3398,64218	3402,80446	3165,75879	71,87 (60,53 – 81,6468)
Orn	475,0095	480,89855	451,69667	42,63 (37,05 – 46,03)
Lys	1814,73591	1808,38978	1717,07609	111,0 (87,59 – 117,7)
HPro	191,22565	217,08732	242,87501	11,8 (9,9-13,7)
Sar	3,58794	4,45301	4,17621	н.д.
Pro	21977,6	24147,7	26047,2	168,0 (108,0-228,0)

**Результаты и обсуждение.** Из данных, представленных в таблице, видно, что в образцах экстракта ряд веществ присутствует в более высоких концентрациях, чем в плазме крови здоровых людей. Среди них серосодержащие аминокислоты: цистеиновая кислота (CA), а также цистеинсульфиновая кислота (CSA).

Фосфосерин (PSer) содержится в очень высокой концентрации в исследованном образце. Это может означать, что препараты могут усиливать синтез фосфолипидов в печени. При этом содержание серина (Ser) во всех образцах было значительно выше среднего содержания серина в плазме крови здорового человека. Это может также повышать синтез фосфолипидов в печени, а также ускорять обмен серосодержащих соединений.

В образцах весьма высокий уровень аргинина (Arg): в 15–50 раз выше, чем в плазме крови человека, что может означать, что данный экстракт может стимулировать синтез эндотелием оксида азота, который обеспечивает нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы в физиологических условиях, ее адаптацию в условиях патологии. Основные функции NO в сердечно-сосудистой системе связаны с его вазодилаторным эффектом, торможением пролиферации гладкомышечных клеток, а также агрегации и адгезии тромбоцитов [2].

Высокое содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАВА) – основного тормозного медиатора в центральной нервной системе человека, может означать, что препараты обладают нейропротекторными свойствами. Недостаточность ГАМК- и/или ГАМК в рецепторной активности может пролонгировать стойкую деполяризацию нейронов и препятствовать ауторегуляции мозговых сосудов [3].

В данных экстрактах уровни аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ: валин, изолейцин, лейцин – Val, Ile, Leu), а также ароматических аминокислот (ААК: фенилаланина и тирозина – Phe, Tyr, в образце 1 также триптофана – Trp), было достаточно высоким.

Наконец, в препаратах очень высоки концентрации пролина (Pro) и оксипролина (HPro). Оба соединения в высоких дозах могут приводить к повышению уровня глутаминовой кислоты, обладающей возбуждающим эффектом в центральной нервной системе.

**Заключение.** Исследованные экстракты створок бобов фасоли (*Valvae fructuum Phaseoli vulgaris*) содержат высокие концентрации свободных аминокислот, включая как протеиногенные, так и непротеиногенные. Это может подтверждать их потенциальную значимость для коррекции метаболических процессов в организме. В частности, высокие уровни аргинина, гамма-аминомасляной кислоты, аспарагиновой и глутаминовой кислот, ансерина, карнозина, лизина, пролина и оксипролина свидетельствуют о возможных положительных эффектах на сердечно-сосудистую систему, их нейропротекторных свойствах и способности влиять на различные метаболические процессы в организме. Полученный экстракт створок бобов фасоли является богатым источником важных для организма аминокислот, который может иметь широкое применение. Планируется изучить влияние полученного экстракта на липидный и углеводный обмен при моделировании диабета у крыс.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

34.45.05 Методы доклинического исследования и отбора лекарственных средств

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дорошенко Е. М., Снежицкий В. А., Лелевич В. В. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017. Т. 15. N 5. С. 551-556. DOI 10.25298/2221-8785-2017-15-5-551-556.
2. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2003. Т. 2. N 2. С. 5-17.
3. Белозерцев Ф. Ю., Юнцев С. В., Белозерцев Ю. А. Изучение нейропротекторных свойств гамкергических препаратов // Сибирский медицинский журнал. 2005. Т. 58. N 8. С. 30-32.

УДК 615.32+577.112.3:582.734

## ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА СЫРЬЯ КИЗИЛЬНИКОВ ЧЕРНОПЛОДНОГО И КИЗИЛЬНИКА МНОГОЦВЕТКОВОГО

Рахимова Н.А., докторант 2 года обучения (ORCID: 0000-0003-4950-9951)

Руководители: Сакипова З.Б., д.фарм.н., профессор, декан школы Фармации (ORCID: 0000-0003-1400-1971),

Кизатова М.Ж., д.т.н., профессор кафедры фармацевтической технологии (ORCID: 0000-0002-6481-7410),

Жумашова Г.Т., PhD, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники (ORCID: 0009-0000-4658-8557)

НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»

050000, Толе би 94, г. Алматы, Республика Казахстан

E-mail: nargiz02@inbox.ru

Аминокислоты играют важную роль, являясь строительными блоками биосинтеза ряда биологически активных соединений, которые, в свою очередь, выполняют множество функций в организмах всех видов. В данной работе представлены результаты изучения качественного состава и количественного содержания аминокислот в сырье кизильника черноплодного и кизильника многоцветкового.

**Ключевые слова:** *Кизильник черноплодный*, *Cotoneaster melanocarpus*, *Кизильник многоцветковый*, *Cotoneaster multiflorus*, *аминокислоты*.

Кизильник черноплодный (*Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Btytt) – неколючий кустарник рода *Cotoneaster*, семейства розовые (*Rosaceae*), который произрастает в Заплайском Алатау, в степных и лесостепных зонах, а также вдоль реки Шентурген. Кизильник черноплодный характеризуется темными, почти черными плодами, которые используются в кулинарии. Кустарник обладает лекарственными свойствами, но так как его применение ограничено только народной медициной, изучение химического состава кизильника черноплодного является актуальным [1].

Кизильник многоцветковый (*Cotoneaster multiflorus* Bunge) – неколючий кустарник рода *Cotoneaster*, семейства Розовые (*Rosaceae*), который произрастает на Кавказе, в Средней Азии и Западной Сибири, в Западном Китае, в Заилийском Алатау. Полуветчозеленый кустарник до 3 м высотой, с тонкими, войлочно-опушенными в молодости, изогнутыми ветвями, довольно крупными белыми цветками (до 1 см), ярко-красными шаровидными плодами [2].

Аминокислоты играют важную роль, являясь строительными блоками биосинтеза ряда биологически активных соединений, которые, в свою очередь, выполняют множество функций в организмах всех видов. Содержание аминокислот может оказывать влияние на скорость протекания биохимических процессов в организме. Аминокислоты играют ключевую роль в различных метаболических путях, и их доступность может влиять на скорость синтеза белков, энергетический обмен, функционирование иммунной системы и другие биологические процессы [3].

**Целью** данных исследований является изучение качественного состава и количественного содержания аминокислот в сырье кизильника черноплодного и кизильника многоцветкового.

**Материалы и методы.** Для анализа были использованы заготовленные надлежащим образом наземные части *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Vtyt и *Cotoneaster multiflorus* Bunge, собранные в Алматинской области, Северном макросклоне Илейского Алатау, в ущелье правого берега реки Шентурген (Казахстан).

Определение содержания суммы аминокислот проводили спектрофотометрическим методом [4]. Изучение качественного состава и количественного содержания аминокислот в сырье проводили методом ионообменной жидкостно-колоночной хроматографии, с помощью автоматического анализатора аминокислот. Качественный состав смеси аминокислот определяли, сравнивая хроматограммы стандартного образца аминокислот с аминокислотами в исследуемом сырье [5].

**Результаты и обсуждения.** Исследования аминокислотного состава кизильников черноплодного и кизильника многоцветкового показали присутствие аргинина, лизина, тирозина. В результате исследования было установлено наличие 14 аминокислот в исследуемых объектах, из них 8 незаменимых: лизин, гистидин, треонин, валин, метионин, изолейцин, лейцин и фенилаланин.

#### **Выводы:**

1. Впервые проведено количественное определение содержания суммы аминокислот в сырье кизильника черноплодного и сырье кизильника многоцветкового спектрофотометрическим методом.
2. С целью более детального фитохимического изучения кизильника черноплодного и кизильника многоцветкового впервые был установлен аминокислотный состав обоих видов.
3. Идентифицированы 14 аминокислот в исследуемых объектах и установлено их количественное содержание.
4. Результаты количественного определения содержания суммы аминокислот в исследуемых объектах согласуются с результатами анализа количественного содержания аминокислот.

## **ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ**

76.31.31 Фармакогнозия

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Cotoneaster multiflorus* Bunge // Плантариум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений. URL: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/11444/images/own/location/1132.html> (дата обращения: 22.02.2024).
2. Кизильник черноплодный – *Cotoneaster melanocarpus* // Экологический центр «Экосистема». URL: <http://ecosystema.ru/08nature/fruits/062.htm> (дата обращения: 20.02.2024).
3. Аминокислоты в медицине / В. И. Западнюк, Л. П. Купра, М. У. Занка, И. С. Безверхая. Киев: Здоровье, 1982. 200 с.
4. Бозорова М., Тартынская А. С., Новосел Е. Н. Определение количественного содержания свободных аминокислот в высушенных плодах физалиса // Фармакоэкономика в Україні: Стан і перспективи розвитку: XI науково-практичної Internet – конференції, Харків, 24 травня, 2019. Харків, 2019. С. 17-18.
5. Нидервайзер А., Патаки Г. Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков: пер. с англ. / пер.: Ю. Б. Алахов, Ц. А. Егоров, П. Д. Решетов; ред. Ю. А. Овчинников. Москва: Мир, 1974. 162 с.

УДК 57.01

## **ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КУЛЬТИВИРУЕМЫХ КЛЕТОК *LAVANDULA***

**Рожков Н.Е.**, студ. 3 курса (ORCID: 0009-0001-7342-2517)

Руководитель: **Орехова И.А.**, к.б.н., доцент кафедры биологической химии (ORCID: 0000-0003-4078-7023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** nazar.rozhkov@spcru.ru

Целью работы является изучение литературных данных, связанных с биохимическими и морфологическими характеристиками культивируемых клеток *Lavandula*. Изучена оценка влияния биологически активных веществ эфирного масла

лаванды на биохимические процессы в организме человека, а также собрана информация о механизмах синтеза терпеноидов лаванды.

**Ключевые слова:** *Lavandula*, эфирное масло лаванды, биохимические характеристики лаванды, влияние терпеноидов лаванды на биохимические процессы.

Лаванда (лат. *Lavandula*) – род растений семейства яснотковые – *Lamiaceae*, который включает от 25 до 90 видов по различным классификациям. Представители рода представляют собой многолетние травы, полукустарники и кустарники, способные вырастать до 1 метра в высоту. Лаванда распространена в странах Средиземноморья, в Юго-Западной Азии и в Индии, также её культивируют в Северной Америке, Японии, Австралии и Новой Зеландии. Основными видами лаванды, которые культивируют, являются Лаванда узколистная (лат. *Lavandula angustifolia*) и Лаванда широколистная (*Lavandula latifolia*).

Применять лаванду начали ещё в эпоху Древнего мира – уже тогда её использовали как пряность. Сейчас это растение широко используют, как декоративное растение, а благодаря содержанию эфирных масел применяют в парфюмерии, косметологии и кулинарии. В традиционной медицине Лаванду используют как седативное, антидепрессивное средство, для лечения мигреней (препарат Лаванды в капсулах, Эвалар). Также лаванда известна своими антиоксидантными свойствами, что обуславливает их использование при лечении заболеваний обмена веществ, окислительного стресса, бактериальной и грибковой этиологии, воспалительных процессов (Кармолис® (Carmolis)). Также некоторые исследования показывают, что соединения, входящие в состав эфирного масла лаванды обладают противоопухолевым, в отношении клеток рака предстательной железы и антимуtagenными свойствами.

Терапевтические свойства лаванды определяются химической активностью веществ, входящих в состав эфирного масла. Основными компонентами эфирного масла лаванды являются монотерпеноиды, линалоол (от 9,3 до 68,8 %) и линалилацетат (от 1,2 до 59,4 %) реже и в небольших количествах встречаются и сесквитерпеноиды. Также в состав входят ацетат лавандулола, борнеол, терпинен-4-ол, оксиды кариофиллена и линалоола. Большинство соединений представляют собой оксигенированные монотерпены (73,8%), из которых 36% составляют монотерпеновые спирты.

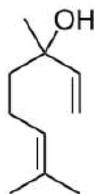


Рисунок 1. Линалоол

Исследования [3] показывают, что линалоол способен снижать двигательную активность мышцей за счет связывания с глутаматом, одним из основных нейромедиаторов в ЦНС, а также воздействовать на вегетативную нервную систему через путь, связанный с цАМФ.



Рисунок 2. Синтез молекулы ГАМК

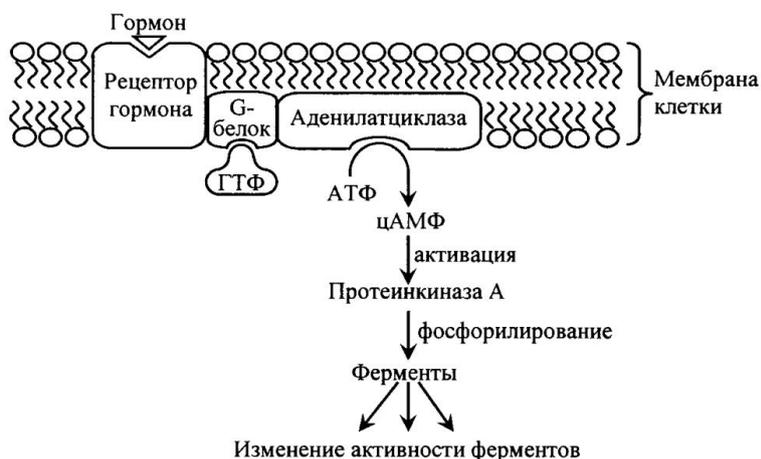


Рисунок 3. Аденилатциклазная система

Линалилацетат и линалоол имеют сродство к NMDA-рецепторам (N-метил-D-аспартатный рецептор). Входящие в состав эфирного масла лаванды полифенолы определяют его противовоспалительную активность, которая связана с тем, что полифенолы, синтезируемые в различных видах лаванды, способны ингибировать циклооксигеназы (ЦОГ-1, ЦОГ-2), NO-синтазы, ипоксигеназы, участвующие в реакциях воспаления. В частности, эфирное масло *Lavandula angustifolia* может подавлять экспрессию медиаторов воспаления, а именно транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B, IL-6 и фактор некроза опухоли (ФНО-альфа).

Определение механизмов синтеза этих биологически активных веществ необходимо для дальнейшей разработки методов увеличения их производства. Большинство вторичных метаболитов, присутствующих в эфирном масле, образуются из изопентилдифосфата или его изомера диметилаллилдифосфата. Эти соединения синтезируются либо по 2-C-метил-D-эритрит-4-фосфатному пути (МЭФ), либо по мевалонатному пути (МВА).

МЭФ локализуется в пластидах и генерирует изопентилдифосфат и диметилаллилдифосфат, на основе которых синтезируются моно-, ди- и тетратерпеноиды. МЭФ катализируется дезокси-D-ксилулозо-5-фосфатсинтазой. Метаболический путь МВА протекает в цитоплазме и пероксисомах, первая стадия этого процесса катализируется 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-синтазой, а вторая – 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазой. МВА также способствует синтезу сесквитерпенов. Далее Изопентилдифосфат и диметилаллилдифосфат вступают в реакцию конденсации с образованием геранилдифосфата и фарнезилдифосфата под действием ферментов пренилтрансфераз. Из образованных соединений синтезируются различные терпеноиды под действием терпенсинтаз. Также дальнейшие реакции модифицирования геранилдифосфата и фарнезилдифосфата катализируются гидроксилазами, редуктазами, оксигеназами цитохрома P450. Регуляция синтеза терпенов осуществляется за счет экспрессии генов дезокси-D-ксилулозо-5-фосфатсинтазы и терпенсинтаз в ответ на изменения абиотических и биотических условий.

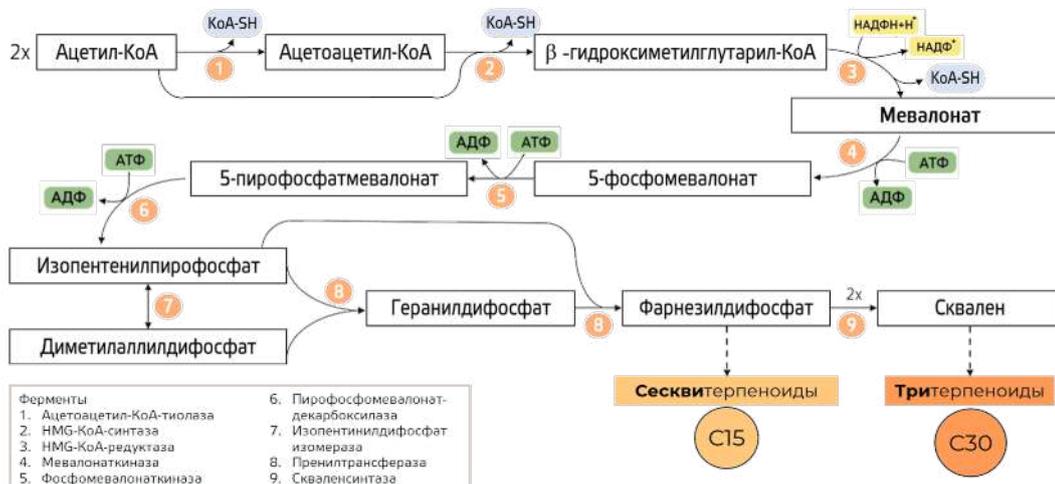


Рисунок 4. Мевалонатный путь синтеза терпеноидов

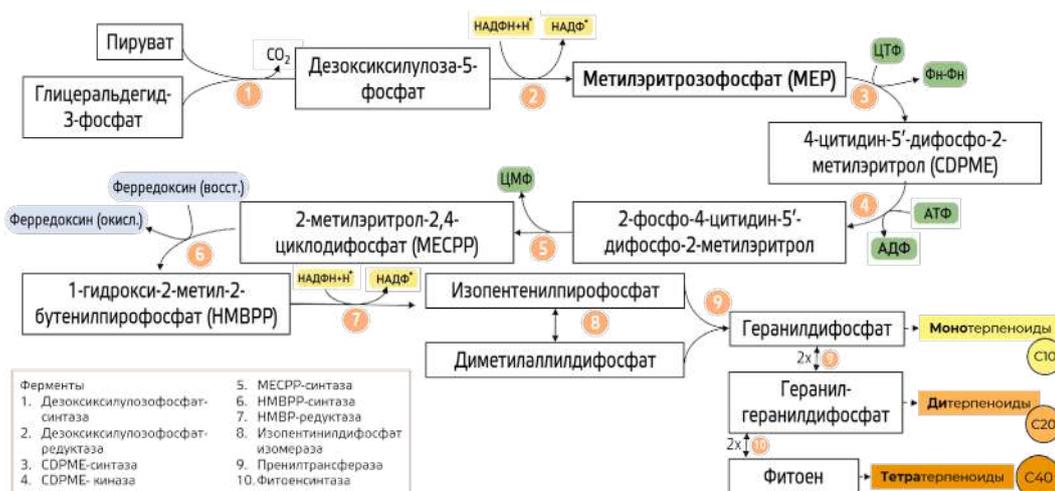


Рисунок 5. Метил-эритрознофосфатный путь

Исходя из проанализированной литературы можно сделать вывод, что лаванда является перспективным объектом для исследования в связи с содержанием биологически активных веществ в эфирном масле. Также важно отметить, что не были найдены исследования о морфологии культивируемых клеток лаванды. Это говорит о перспективном направлении проводимых исследований в данной области.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.27.00 Биологическая химия

31.27.21 Биохимия растений

## ЛИТЕРАТУРА

1. Habán M., Korczyk-Szabó J., Čerteková S., Ražná K. Lavandula Species, Their Bioactive Phytochemicals, and Their Biosynthetic Regulation // International journal of molecular sciences. 2023. Vol. 24(10). P. 8831. doi: 10.3390/ijms24108831.
2. Zhao Y., Chen R., Wang Y., Qing C., Wang W., Yang Y. In Vitro and In Vivo Efficacy Studies of Lavender angustifolia Essential Oil and Its Active Constituents on the Proliferation of Human Prostate Cancer // Integrative cancer therapies. 2017. Vol. 16(2). P. 215-226. doi: 10.1177/1534735416645408.
3. Woronuk G., Demissie Z., Rheault M., Mahmoud S. Biosynthesis and therapeutic properties of Lavandula essential oil constituents // Planta medica. 2011. Vol. 77(1). P. 7-15. doi: 10.1055/s-0030-1250136.
4. Dobros N., Zawada K. D., Paradowska K. Phytochemical Profiling, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity of Plants Belonging to the Lavandula Genus // Molecules. 2022 Vol. 28(1). P. 256. doi: 10.3390/molecules28010256.
5. Batiha G. E., Teibo J. O., Wasef L., Shaheen H. M., Akomolafe A. P., Teibo T. K. A., Al-Kuraishy H. M., Al-Garbeeb A. I., Alexiou A., Papadakis M. A review of the bioactive components and pharmacological properties of Lavandula species // Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 2023. Vol. 396(5). P. 877-900. doi: 10.1007/s00210-023-02392-x.
6. Tundis R., Grande F., Occhuzzi M. A., Sicari V., Loizzo M. R., Cappello A. R. Lavandula angustifolia mill. (Lamiaceae) ethanol extract and its main constituents as promising agents for the treatment of metabolic disorders: chemical profile, in vitro biological studies, and molecular docking // Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry. 2023 Vol. 38(1). P. 2269481. doi: 10.1080/14756366.2023.2269481.
7. López V., Nielsen B., Solas M., Ramírez M. J., Jäger A. K. Exploring Pharmacological Mechanisms of Lavender (Lavandula angustifolia) Essential Oil on Central Nervous System Targets. Frontiers in pharmacology 2017. Vol. 8(280). doi: 10.3389/fphar.2017.00280.
8. Dobros N., Zawada K. D., Paradowska K. Phytochemical Profiling, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity of Plants Belonging to the Lavandula Genus // Molecules. 2022. Vol. 28(1). P. 256. doi: 10.3390/molecules28010256.
9. Работягов В. Д., Палий А. Е. Компонентный состав и содержание эфирного масла двух видов Lavandula (Lamiaceae), выращиваемых в условиях Крыма // Химия растительного сырья. 2017. N 1. С. 59-64.
10. Torras-Claveria L., Jauregui O., Bastida J. Codina C., Viladomat F. Antioxidant activity and phenolic composition of Lavandin (Lavandula x intermedia Emeric ex Loiseleur) waste // Journal of agricultural and food chemistry. 2007. Vol. 55 (21). P. 8436-8443 doi:10.1021/jf070236n

## SUMMARY

### STUDY OF BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CULTURED LAVANDULA CELLS

Rozhkov N.E., 3<sup>rd</sup> student (ORCID: 0009-0001-7342-2517)

Academic advise: Orekhova I.A., Ph.D., Associate Professor, Department of Biological Chemistry (ORCID: 0000-0003-4078-7023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

**E-mail:** nazar.rozhkov@spcpcu.ru

The purpose of the work is to review the literature related to the biochemical and morphological characteristics of cultured Lavandula cells. Information was found on the influence of lavender essential oil on the enzymes of biochemical processes in the human body, the mechanisms of synthesis of lavender terpenoids. No information on morphological characteristics was found.

**Key words:** *Lavandula, lavender essential oil, biochemical characteristics of lavender, influence of lavender terpenoids on biochemical processes.*

## REFERENCES

1. Habán M., Korczyk-Szabó J., Čerteková S., Ražná K. Lavandula Species, Their Bioactive Phytochemicals, and Their Biosynthetic Regulation // International journal of molecular sciences. 2023. Vol. 24(10). P. 8831. doi: 10.3390/ijms24108831.
2. Zhao Y., Chen R., Wang Y., Qing C., Wang W., Yang Y. In Vitro and In Vivo Efficacy Studies of Lavender angustifolia Essential Oil and Its Active Constituents on the Proliferation of Human Prostate Cancer // Integrative cancer therapies. 2017. Vol. 16(2). P. 215-226. doi: 10.1177/1534735416645408.
3. Woronuk G., Demissie Z., Rheault M., Mahmoud S. Biosynthesis and therapeutic properties of Lavandula essential oil constituents // Planta medica. 2011. Vol. 77(1). P. 7-15. doi: 10.1055/s-0030-1250136.
4. Dobros N., Zawada K. D., Paradowska K. Phytochemical Profiling, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity of Plants Belonging to the Lavandula Genus // Molecules. 2022 Vol. 28(1). P. 256. doi: 10.3390/molecules28010256.
5. Batiha G. E., Teibo J. O., Wasef L., Shaheen H. M., Akomolafe A. P., Teibo T. K. A., Al-Kuraishy H. M., Al-Garbeeb A. I., Alexiou A., Papadakis M. A review of the bioactive components and pharmacological properties of Lavandula species // Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 2023. Vol. 396(5). P. 877-900. doi: 10.1007/s00210-023-02392-x.

6. Tundis R., Grande F., Occhiuzzi M. A., Sicari V., Loizzo M. R., Cappello A. R. Lavandula angustifolia mill. (Lamiaceae) ethanol extract and its main constituents as promising agents for the treatment of metabolic disorders: chemical profile, in vitro biological studies, and molecular docking // Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry. 2023 Vol. 38(1). P. 2269481. doi: 10.1080/14756366.2023.2269481.
7. López V., Nielsen B., Solas M., Ramírez M. J., Jäger A. K. Exploring Pharmacological Mechanisms of Lavender (Lavandula angustifolia) Essential Oil on Central Nervous System Targets. Frontiers in pharmacology 2017. Vol. 8(280). doi: 10.3389/fphar.2017.00280.
8. Dobros N., Zawada K. D., Paradowska K. Phytochemical Profiling, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity of Plants Belonging to the Lavandula Genus // Molecules. 2022. Vol. 28(1). P. 256. doi: 10.3390/molecules28010256.
9. Rabotyagov V. D., Palij A. E. Komponentnyj sostav i sodержanie efirnogo masla dvuh vidov Lavandula (Lamiaceae), vyrashchivaemyh v usloviyah Kryma // Himiya rastitel'nogo syr'ya. 2017. Vol. 1. P. 59-64. (In Russ).
10. Torras-Claveria L., Jauregui O., Bastida J. Codina C., Viladomat F. Antioxidant activity and phenolic composition of Lavandin (Lavandula x intermedia Emeric ex Loiseleur) waste // Journal of agricultural and food chemistry. 2007. Vol. 55 (21). P. 8436-8443 doi:10.1021/jf070236n

УДК 615.322

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ И ИХ КОМБИНАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Романчук А.В., магистр, младший научный сотрудник

Руководители: Надольник Л.И., доктор биологических наук,

заведующий отделом доклинического и экспериментального исследования,

Кирко С.Н., старший научный сотрудник, Бородина Т.А., научный сотрудник

РНИУП «Институт биохимии биологически активных соединений» НАН Беларуси

230030 Гродно, пл. Антония Тызенгауза, д. 7, Республика Беларусь

E-mail: sansa7777@gmail.com

Исследование посвящено изучению влияния растительных полифенолов (хлорогеновая кислота, нарингин и их комбинации) на показатели антиоксидантной системы при хронической алкогольной интоксикации.

**Ключевые слова:** полифенолы, флавоноиды, хлорогеновая кислота, нарингин, антиоксидантные свойства, хроническая алкогольная интоксикация.

В течение последнего десятилетия внимание фармакологов привлекает использование соединений природного происхождения, обладающих широким спектром биологического действия – противовоспалительными, инсулин-сенситизирующими, иммуномодуляторными, антиоксидантными свойствами [1]. К таковым относятся растительные полифенолы. Высокая фармакологическая активность данных субстанций при различных патологических состояниях подтверждена многочисленными клиническими испытаниями [2]. Показано, что антиоксидантные эффекты полифенолов связаны с их способностью с высокой скоростью инактивировать свободные радикалы. Преимуществом фитопрепаратов является их низкая токсичность и возможность длительного применения без развития побочных эффектов и привыкания, а также более низкая, по сравнению с синтетическими аналогами, стоимость. Флавоноиды, класс растительных полифенолов, являются важными природными соединениями с разнообразной биологической активностью [3]. Некоторые из них оказывают выраженный терапевтический эффект при алкогольном поражении печени и других видах патологии.

Объектами нашего исследования стали хлорогеновая кислота (ХГК), нарингин (НГ) и комбинация из ХГК и НГ. ХГК широко распространена в природе, в значительных количествах содержится в зёрнах кофе, а также семенах подсолнечника, листьях черники, белого тополя, корнях цикория.

ХГК оказывает противовирусное, противоопухолевое, антибактериальное и антиоксидантное действие. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* показали, что ХГК может защищать от токсичности, вызванной химическими веществами разных классов: – таких как грибковые/бактериальные токсины, фармацевтические препараты, металлы, пестициды и т.д., – повышать выживаемость клеток за счет снижения перепроизводства оксида азота, АФК, – и подавляя проапоптотическую передачу сигналов. Показано, что антиоксидантные свойства ХГК опосредованы сигнальным путем Nrf2-гемоксигеназы-1; ХГК повышает уровни антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионтрансфераза (ГТ), глутатионпероксидаза (ГПО) и глутатионредуктаза (ГР) [4].

НГ является основным биоактивным полифенолом цитрусовых, употребление которого полезно для здоровья человека и практикуется с древних времен. Экспериментально подтверждено, что он обладает многочисленными биологическими свойствами, такими как антиоксидантные, противовоспалительные и антиапоптотические. [5]. Высокая антиоксидантная активность НГ защищает клетки от свободных радикалов, это позволяет избежать развития онкологических заболеваний. Его противораковая активность плеiotропна, и он может модулировать различные клеточные сигнальные пути, подавлять выработку цитокинов и факторов роста, и останавливать клеточный цикл [6].

Анализ полученных данных показал, что изучение эффектов ХГК и НГ при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) представляет интерес, учитывая антиоксидантные и противовоспалительные свойства исследуемых полифенолов.

**Цель исследования.** Оценить защитные эффекты растительных полифенолов (ХГК, НГ и их композиции) на показатели антиоксидантной системы при ХАИ.

**Материалы и методы.** Объектом нашего исследования стало изучение эффектов введения ХГК, НГ и их комбинации в качестве протекторного средства при ХАИ крыс.

Экспериментальная модель проведена на крысах-самцах линии Вистар с массой тела к началу эксперимента 180–200 г. На первом этапе исследования животных рандомизировали на 2 группы: 1 – интактные животные, получавшие сухой корм и свободный доступ к воде; 2 – животные, содержащиеся на сухом корме и получавшие в качестве единственного источника питья 10 % раствор этанола для индуцирования ХАИ. На протяжении всего эксперимента количество потребляемого раствора этанола регистрировали еженедельно. Спустя 24 недели животных, употреблявших этанол, рандомизировали на следующие группы: 2а – алкогольный контроль; 2б – крысы, употреблявшие алкоголь + ХГК, в дозе 40 мг/кг; 2в – крысы, употреблявшие алкоголь + НГ, в дозе 40 мг/кг; 2г – крысы, употреблявшие алкоголь + комбинация препаратов ХГК (40 мг/кг) + НГ (20 мг/кг).

Препараты и их комбинацию вводили животным ежедневно внутриастрально с помощью металлического зонда в течение 28 дней на фоне продолжающегося употребления этанола. Животные интактной группы и группы алкогольный контроль получали эквивалентный объем воды.

Через сутки после последнего введения исследуемых препаратов животных выводили из опыта путем декапитации. Внутренние органы (сердце, печень, селезенка, почки, надпочечники, головной мозг, семенники) взвешивали для определения массовых коэффициентов, отражающих их функциональное состояние. Печень и сердце частично использовали для гистологических анализов и выделения митохондриальной фракции, остатки замораживали в жидком азоте для последующих биохимических исследований.

**Результаты и обсуждение.** ХАИ на протяжении 7 месяцев индуцировала развитие оксидативного стресса в ткани сердца и печени (повышение концентрации альдегидных продуктов перекисного окисления липидов, более чем в 2 раза).

В печени крыс при ХАИ отмечено снижение активности ГПО (на 51,7 %;  $p < 0,05$ ), ГР (на 30,0 %;  $p < 0,05$ ), ГТ (на 23,7 %;  $p < 0,05$ ), по сравнению с группой контроль, что может свидетельствовать о значимом нарушении функционирования антиоксидантной системы защиты. В сердце, в отличие от печени, снижение активности антиоксидантной системы ферментов было незначительным и достоверно не отличалось от контрольных значений.

Введение ХГК, НГ и композиции ХГК+НГ в дозе 40 мг/кг не вызывало достоверных изменений активностей СОД и каталазы в печени. Введение НГ и, в наибольшей степени, композиции ХГК+НГ повышало в печени активность ГПО, соответственно, на 69,3 % ( $p < 0,05$ ) и 123,0 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой алкогольный контроль. В отличие от НГ эффекты ХГК в дозе 40 мг/кг были менее значимы, но в композиции ХГК+НГ добавление 20 мг/кг НГ к ХГК было более значимым, чем введение каждого из препаратов раздельно.

Введение ХГК и НГ на фоне ХАИ практически в одинаковой степени повышало в печени активность ГР (на 36–38 %). Стимулирующий эффект ХГК в отношении активности ГТ был более выраженным у НГ, чем у ХГК (соответственно 31,0 % и 20,38 %). Наилучшие значения проявлялись у композиции ХГК+НГ: – повышение в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой алкогольный контроль, представленные в таблице.

**Таблица – Активность антиоксидантных ферментов на фоне введения ХГК, НГ, ХГК+НГ в печени крыс с ХАИ**

Показатели	Контроль	ХАИ	ХАИ+ХГК	ХАИ+НГ	ХАИ+ ХГК+НГ
ГПО (t-BOOH), мкМ GSH/ мин/ мг белка	132,9±24,5	64,2±22,1*	92,7±29,9*	108,7±39,0 <sup>#</sup>	143,2±43,7 <sup>#▲</sup>
ГР, нмоль NADPH/ мин/ мг белка	69,3±10,9	48,5±11,3*	67,1±11,5 <sup>#</sup>	66,1±9,0 <sup>#</sup>	77,1±10,5 <sup>#</sup>
ГТ, мкмоль ХДНБ/ мин/ мг белка	1,90±0,30	1,45±0,30*	1,75±0,47	1,90±0,22	2,19±0,58 <sup>#</sup>

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к группе «Контроль»; # –  $p < 0,05$  по отношению к группе «ХАИ»; ▲ –  $p < 0,05$  по отношению к группе «ХАИ+ХГК».

В сердце крыс при ХАИ не отмечалось изменения активности СОД; активность каталазы повышалась на фоне введения НГ и композиции ХГК+НГ, соответственно на 14,9 % и 20,7 % по сравнению с группой ХАИ, не получавшей лечения. Активность ГПО в сердце при ХАИ снизилась незначительно (как и активность ГР), и в меньшей степени ГТ. Введение ХГК в дозе 40 мг/кг на протяжении четырех недель на фоне ХАИ повысило в сердце активность ГР (на 27,7 %;  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой алкогольный контроль, и еще в большей степени – ГТ (на 54,3 %;  $p < 0,05$ ) и на 79,5 % ( $p < 0,05$ ), соответственно (по сравнению с группой контроль и группой алкогольный контроль).

НГ (в той же дозе) повышал в сердце активность ГР (на 31,7 %), и в меньшей степени ГТ (на 47,7 %;  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой ХАИ.

Совместное введение ХГК+НГ (40 мг + 20 мг) оказывало наиболее значимый стимулирующий эффект на активность ГПО (повышение на 15,5 %;  $p < 0,05$ ), но более значимый стимулирующий эффект на активность ГР (18,7 %;  $p < 0,05$ ) и ГТ (49,1 %;  $p < 0,05$ ) в сердце крыс, чем ХГК. Необходимо отметить, что выявленные антиоксидантные эффекты ХГК на фоне ХАИ, могут включать механизмы стимуляции активности или повышения концентрации ГР и ГТ. Механизмы антиоксидантного действия НГ проявляются стимуляцией в сердце крыс активности ГР, отсутствием влияния на ГПО

и незначительным эффектом на уровень ГГ. Тем не менее, только на фоне введения композиции ХГК+НГ отмечается значительный стимулирующий эффект по отношению к ГПО – ферменту, играющему важную роль в инактивации пероксида водорода, а также гидропероксидов жирных кислот.

Полученные нами результаты согласуются с улучшением на фоне введения полифенолов и их композиции функциональной активности митохондрий сердца – выявлено предотвращение деполяризации митохондриальной мембраны на фоне ХАИ; а также морфологической структуры сердца.

**Заключение.** В проведенном исследовании установлены выраженные кардио- и гепатопротекторные свойства растительных полифенолом (ХГК и НГ), которые проявляются при длительной алкоголизации у крыс. Показано, что в качестве механизмов защитного действия можно рассматривать проявление антиоксидантных эффектов ХГК, НГ, которые реализуются оптимизацией функции ключевых антиоксидантных ферментов ГПО, ГР, ГГ в сердце и печени. Это хорошо согласуется со снижением в сердце (в 2,7 раза) и печени (в 2,0 раза) концентрации повышенных при ХАИ альдегидных продуктов ПОЛ. В сердце ХГК повышает активность ГПО, ГР, и значимо ГГ, что в значительной степени может определять её защитный эффект в митохондриях, учитывая роль этих ферментов в регуляции уровня восстановленного глутатиона в клетке и митохондриях.

Разработанная нами композиция (ХГК+НГ) в сердце, печени и митохондриях сердца проявляла наиболее выраженный защитный эффект, что представляет значимый интерес для её дальнейшего исследования, как кардио- и гепатопротекторного средства при алкогольной интоксикации.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.03.31 Медицинская биохимия

34.45.05 Методы доклинического исследования и отбора лекарственных средств

## ЛИТЕРАТУРА

1. Еремينا Е. Ю. Лекарственный гепатит // Практическая медицина. 2014. Т. 1. N 77. С. 20-29.
2. Massey V. L., Arteel G. E. Acute alcohol-induced liver injury // *Frontiers in physiology*. 2012. Vol. 3. P. 193. doi:10.3389/fphys.2012.00193
3. Tripoli E. [et al.] Citrus flavonoids: molecular structure, biological activity and nutritional properties: a review // *Food Chemistry*. 2007. Vol. 104. P. 466-479. doi: 10.1016/j.foodchem.2006.11.054
4. Rashidi R. [et al.] A review of the protective effects of chlorogenic acid against different chemicals. // *Journal of Food Biochemistry*. 2022. Vol. 46(9). P. e14254. doi:10.1111/jfbc.14254
5. Bharti S. [et al.] Preclinical evidence for the pharmacological actions of naringin: a review. // *Planta Medica*. 2014. Vol. 80(6). P. 437-451. doi: 10.1055/s-0034-1368351
6. Stabrauskiene J. [et al.] Naringin and Naringenin: Their Mechanisms of Action and the Potential Anticancer Activities. // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10(7). P. 1686. doi:10.3390/biomedicines10071686

## SUMMARY

### EVALUATION OF THE EFFECT OF PLANT POLYPHENOLS AND THEIR COMBINATION ON THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

**Romanchuk A.V.**, Master's degree, Junior Researcher

Supervisors: **Nadolnik L.I.**, Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Preclinical and Experimental Research,

**Kirko S.N.**, Senior Researcher, **Borodina T.A.**, Middle Researcher

RNIUP «Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds» of the NAS of Belarus

230030 Grodno, Antoni Tyzenhauz Square, 7, Republic of Belarus

**E-mail:** sansa7777@gmail.com

In this paper, the effect of plant polyphenols (chlorogenic acid, naringin and their compositions) on the indicators of the antioxidant system in chronic alcohol intoxication is considered.

**Key words:** *polyphenols, chlorogenic acid, naringin, antioxidant properties, chronic alcohol intoxication.*

## REFERENCES

1. Eremina E. Y. Medicinal hepatitis // *Practical medicine*. 2014. Vol. 1(77). P. 20-29. (In Russ)
2. Massey V. L., Arteel G. E. Acute alcohol-induced liver injury // *Frontiers in physiology*. 2012. Vol. 3. P. 193. doi:10.3389/fphys.2012.00193
3. Tripoli E. [et al.] Citrus flavonoids: molecular structure, biological activity and nutritional properties: a review // *Food Chemistry*. 2007. Vol. 104. P. 466-479. doi: 10.1016/j.foodchem.2006.11.054
4. Rashidi R. [et al.] A review of the protective effects of chlorogenic acid against different chemicals. // *Journal of Food Biochemistry*. 2022. Vol. 46(9). P. e14254. doi:10.1111/jfbc.14254
5. Bharti S. [et al.] Preclinical evidence for the pharmacological actions of naringin: a review. // *Planta Medica*. 2014. Vol. 80(6). P. 437-451. doi: 10.1055/s-0034-1368351

УДК 615.36

## МОРСКИЕ ЕЖИ КАК ИСТОЧНИКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Савкина Э.А., студ. 3 курса

Руководители: Басевич А.В., к.фарм.н., доцент каф. ПТАП (ORCID:0000-0002-6864-6794),

Биткина Т.А., к.фарм.н., ст. преп. каф. ПТАП (ORCID: 0000-0002-6253-0213)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: elina.savkina@spspu.ru

Данная работа посвящена анализу материалов научных публикаций, посвященных исследованию и использованию морских ежей с целью выделения активных веществ для разработки лекарственных средств.

**Ключевые слова:** морской еж, иглокожие, гонады, экстракт, биологическая активность.

В настоящее время существуют различные методы использования морских ежей в фармацевтической промышленности. Они обладают различными свойствами: антимикробная, антипаразитарная, противоопухолевая, биологическая активности и прочие. Каждая часть морского ежа может быть использована в создании лекарственных препаратов, что позволяет использовать ресурсы полностью.

Морские ежи различаются между собой по своей внешней структуре, процессу развития, времени достижения зрелости и продолжительности жизни. Панцирь животного состоит из известковых пластин, которые покрыты иглами и образуют шаровидную форму. Яд, если он есть, расположен на небольших отростках-присосках, которые также расположены на панцире, очищают его от водорослей и наростов. Ядовитых видов ежей много в Тропических водах, опасные для человека особи предпочитают теплые воды. Строение животного необычно – рот находится снизу, с его помощью еж собирает пищу и передвигается по дну. Прямая кишка и половые органы – сверху. По всему телу сверху вниз протянуты красные каналы, которые представляют собой систему пищеварения. Гонады морских ежей, то есть их икра, предоставляют возможность для проведения экспериментов благодаря большим партиям зрелых гамет, синхронному развитию зародышей и легкости инкубации эмбрионов. Эмбрионы морских ежей широко используются для тестирования фармакологических препаратов и изучения воздействия токсикантов на эмбриональное развитие. Изучение морских ежей и промышленное использование, культивирование в основном посвящено работе с гонадами, которые используются как пищевое сырье, и в работах ученых различных стран. Достаточно широко используются для разработки лекарственных препаратов, содержащих витамины А, D, E и водорастворимые витамины С, В1, В2, В6, В12.

Научное сообщество изучает гонады морских ежей, их анатомическое строение и продуцируемые ими элементы.

Целью нашей работы является обоснование целесообразности изучения морских ежей и их частей в качестве источников биологически активных веществ для разработки лекарственных средств и биологически активных добавок.

Основная задача – изучить научные работы в данном направлении. При реализации задачи было изучено порядка 25 различных научных статей, большая часть из которых от зарубежных авторов (в основном учёные из стран восточно-азиатского региона и североευропейских стран).

Первый объект в изучении – гонады, которые в основном именуются икрой морских ежей. Научные работы были посвящены выделению из гонад различных экстрактов. Есть данные о фармакологических исследованиях, которые показывают противоопухолевую, противовоспалительную, противовирусную и другие активности вышеупомянутых элементов.

Однако морские ежи – не одни лишь гонады, но и панцирь, иглы и другие части. Поэтому интерес представляет изучение именно других частей. Таких работ достаточно мало, хотя в литературе встречаются упоминания содержания фармакологически полезных веществ в панцирях и иглах.

В настоящее время в РФ в акватории Баренцева и Северного морей активно происходит расширение морских плантаций по выращиванию морских ежей. Поскольку пищевую ценность имеют лишь гонады, а остальные части не используются, то вопрос разработки комплексного использования данного сырья перспективен.

Таким образом, изучение панцирей и иглоек морских ежей, выращенных и/или заготовленных в Северном и Баренцевом морях как перспективного источника биологически активных веществ для разработки лекарственных средств и биологически активных добавок является актуальным.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беседнова Н. Н. Морские гидробионты – потенциальные источники лекарств // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. N3(57). С. 4-10.
2. Крыжановский С. П. Биологически активные вещества морских ежей – основа для разработки лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций // Сибирский научный медицинский журнал. 2013. Т. 33. N 2. С. 39-48
3. Sayed D. A., Soliman A. M., Fahmy S. R. Echinochrome pigment as novel therapeutic agent against experimentally – induced gastric ulcer in rats // Biomedicine and Pharmacotherapy. 2018. Vol. 107(1) P. 90–95. DOI:10.1016/j.biopha.2018.07.173
4. Sarin S. K., Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management // Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2016. Vol. 13(3). P. 131–149. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.219
5. Mohamed A. S, Sadek S. A, Hassanein S. S, Soliman A. M. Hepatoprotective effect of echinochrome pigment in septic rats // Journal of Surgical Research. 2019. Vol. 234. P. 317–324. DOI: 10.1016/j.jss.2018.10.004
6. Moreno-García D. M. [et al] Sea urchins: an update on their pharmacological properties // PeerJ. 2022. Vol. 10. P. e13606 doi:10.7717/peerj.13606

## SUMMARY

### SEA URCHINS AS SOURCES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

**Savkina E.A.**, 3<sup>rd</sup> year student

Supervisor: **Basevich A.V.**, PhD.pharm.s., associate chair of ITM (ORCID:0000-0002-6864-6794),

**Bitkina T.A.**, PhD. pharm.s., senior teacher of chair of ITM (ORCID: 0000-0002-6253-0213)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** elina.savkina@spcpcu.ru

This work is devoted to the analysis of materials from scientific publications devoted to the study and use of sea urchins in order to isolate active substances for the development of medicines.

**Key words:** *sea urchin, echinoderms, gonads, extract, biological activity.*

## REFERENCES

1. Besednova N. N. Sea hydrobionts – potential sources of drugs // Health. Medical ecology. Science. 2014. N 3(57). P. 4-10. (In Russ).
2. Kryzhanovsky S. P. The urchin bioactive substances – framework for drugs and pharmaceutical materials development // Siberian Scientific Medical Journal. 2013. Vol. 33(2) .P. 39-48. (In Russ).
3. Sayed D. A., Soliman A. M., Fahmy S. R. Echinochrome pigment as novel therapeutic agent against experimentally – induced gastric ulcer in rats // Biomedicine and Pharmacotherapy. 2018. Vol. 107(1) P. 90–95. DOI:10.1016/j.biopha.2018.07.173
4. Sarin S. K., Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management // Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2016. Vol. 13(3). P. 131–149. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.219
5. Mohamed A. S, Sadek S. A, Hassanein S. S, Soliman A. M. Hepatoprotective effect of echinochrome pigment in septic rats // Journal of Surgical Research. 2019. Vol. 234. P. 317–324. DOI: 10.1016/j.jss.2018.10.004
6. Moreno-García D. M. [et al] Sea urchins: an update on their pharmacological properties // PeerJ. 2022. Vol. 10. P. e13606 doi:10.7717/peerj.13606

УДК 61:615.32

### ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ШАЛФЕЯ МУСКАТНОГО (*SALVIA SCLAREA* L.)

**Семенов А.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, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** arkadij.semenov@spcpcu.ru

В работе отражены результаты изучения внешних и микроскопических признаков, установления в результате ориентировочного фитохимического анализа основных групп биологически активных веществ и определения товароведческих показателей шалфея мускатного травы. Описаны условия получения суммарного водного-спиртового экстракта, а затем – методом жидкость-жидкостной экстракции органическими растворителями с различной полярностью – фракций. Проведена оценка фракций методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Ключевые слова:** *шалфей мускатный, флавоноиды, ВЭЖХ, выделение индивидуальных соединений, фитохимический анализ.*

Одним из известных лекарственных растений, имеющих длительную историю применения в официальной медицине, является шалфей лекарственный, который известен прежде всего своими противовоспалительными и противомикробными свойствами, которые делают эффективными полоскания полости рта и горла при лечении воспалений и язв [3].

Учитывая, что поиск новых перспективных видов растений, обладающих выраженной биологической активностью является актуальной задачей фармации, то особое внимание следует обратить на близкородственные виды уже используемых в медицинской практике растений. Наше внимание привлек шалфей мускатный.

Шалфей мускатный (*Salvia sclarea* L.) – многолетнее травянистое растение семейства яснотковые – *Lamiaceae* Lindl. (ранее: сем. губоцветные – *Labiatae* Juss). Стебель прямостоячий, на поперечном сечении четырехгранный, неветвистый или ветвистый только в верхней части, опушенный простыми и железистыми волосками. Листорасположение супротивное. Нижние и средние стеблевые листья длинночерешковые сердцевидно-яйцевидные формы, по краю двояко зубчатые, верхние – на укороченных черешках, ланцетные, прицветные листья широкояйцевидные, сидячие. Соцветие метельчатый тирс. Прицветники пленчатые, крупнее чашечки. Чашечка двугубая с шиловидно заостренными опушенными зубцами. Венчик двугубый 22–27 мм длиной, розовый, сиреневый, реже белый. Цветет шалфей в июне–июле, иногда до августа. Плод – ценобий [6].

Род *Salvia* L. очень обширный, полиморфный, распространен на всех континентах, кроме Антарктиды. Исходным ареалом распространения шалфея мускатного считают лесостепные зоны горных и предгорных областей субтропических районов Восточного Средиземноморья. Территории Западного Средиземноморья, Центральной Европы, Кавказа, Крыма, Балкан и Средней Азии этот вид заселил как адвентивное одичалое или сорное растение. В России дикорастущие формы шалфея мускатного встречаются на Северном Кавказе (Дагестан). Культура шалфея мускатного представлена в Тунисе, Франции, США, России, Украине, а также в незначительных объемах в некоторых странах Южной и Центральной Европы [4].

В надземной части шалфея мускатного содержится значительное количество эфирного масла, которое чрезвычайно богато различными соединениями (не менее 59)[4]. В результате исследований было изучено высокое антимикробное действие эфирного масла против *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* и *Candida tropicalis* [2]. Важнейшей особенностью эфирного масла шалфея мускатного является присутствие в нем 1,0–1,5 % дитерпенового спирта склареола, при этом основными компонентами шалфейного масла являются линалилацетат (35–75 %) и линалоол (10–21 %). Кроме этих соединений, эфирное масло шалфея мускатного содержит линалилформинат, цедрен, гермакрен, геранилацетат,  $\alpha$ -терпинеол, кариофиллен, сесквитерпен, муравьиную и укусную кислоты и другие [4]. Также в надземной части шалфея мускатного обнаружены фенольные соединения, такие как фенольные кислоты, флавоноиды, дубильные вещества, кумарины, также имеются сапонины, полисахариды, органические кислоты [1].

В народной медицине используют настой из листьев и травы шалфея мускатного в качестве спазмолитического, противовоспалительного, антимикробного и мочегонного средства при почечно-каменной болезни, как полоскание при стоматитах и катарах верхних дыхательных путей [2].

**Цель:** проведение фармакогностического изучения травы шалфея мускатного.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

- 1) Изучение макро- и микроскопических признаков травы шалфея мускатного и их сравнение с шалфеем лекарственным;
- 2) Определение абсолютной и товароведческой влажности, золы общей, золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте для травы шалфея мускатного;
- 3) Проведение ориентировочного фитохимического анализа с целью выявления основных групп биологически активных веществ;
- 4) Получение суммарного экстракта травы шалфея мускатного;
- 5) Разделение суммарного экстракта на фракции, предварительная оценка состава фракций.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлась надземная часть шалфея мускатного (верхушки олиственных цветоносных побегов длиной до 50 см и нижние стеблевые листья), собранная в фазу цветения в 2023 году на территории республики Узбекистан. Образец был высушен воздушно-теньевым способом, а для проведения фитохимического анализа – измельчен и просеян через сито с размером отверстий 2 мм.

Для микродиагностики надземной части шалфея мускатного брали вполне развитые листья, стебли, цветки. Анализ проводили в соответствии ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрорхимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Для предварительной оценки основных групп действующих веществ были использованы реактивы для специфических качественных реакций, приготовленные на кафедре фармакогнозии СПХФУ.

Абсолютную влажность, товароведческую влажность, золу общую, золу, нерастворимую в хлористоводородной кислоте определяли по методикам Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания: ОФС.1.2.2.2.0013.15 «Зола общая», а также Государственной фармакопеи XV издания ОФС.1.5.3.0005 «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте», ОФС.1.5.3.0007 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения».

Суммарный экстракт травы шалфея мускатного получали методом многократной мацерации при комнатной температуре, используя в качестве экстрагента этиловый спирт 95 %. Масса сырья составила 900 г, количество экстрагента – 5000 мл. Извлечение каждый раз упаривали до минимального объема с помощью установки для регенерации растворителей Hei-Var 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».

**Результаты и обсуждение.** Результаты сравнения внешних признаков шалфея лекарственного и шалфея мускатного представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Сравнение внешних признаков шалфея лекарственного и шалфея мускатного [5-6]**

Характеристика	Шалфей лекарственный	Шалфей мускатный
жизненная форма, высота побега	полукустарник, 20-70 см	многолетнее травянистое растение, 20-100 см
стебель	прямостоячий, ветвистый, опушенный	
	у основания одревесневающий	ветвистый лишь в верхней части стебля или неветвистый
листья	листорасположение – супротивное, нижние и средние на длинных черешках, густоопушенные	
	продолговатой формы, по краю мелко городчатые, верхние – сидячие, прицветные – ланцетной формы, сидячие	сердцевидно-яйцевидной формы, по краю двояко зубчатые, верхние – ланцетной формы, на укороченных черешках, прицветные – широкояйцевидные, сидячие
соцветие	колосовидный тирс	метельчатый тирс
цветок	чашечки двугубые опушенные; венчик двугубый	
	венчик фиолетовый или фиолетово-коричневый	венчик розовый или сиреневый, реже белый, опушен
плод	ценобий	

При рассмотрении препарата листа шалфея мускатного с поверхности клетки верхнего и нижнего эпидермиса имеют многоугольную форму с извилистыми стенками, устьица диацитного типа, волоски простые и головчатые. Простые волоски многоклеточные с гладкой кутикулой, головчатые – мелкие, состоят из короткой одноклеточной ножки и округлой одноклеточной головки. Эфирномасляные железки располагаются с обеих сторон листовой пластинки, округлой формы, состоят из не секретирующей одноклеточной ножки и 6-8 выделительных клеток, расположенных радиально.

Клетки эпидермиса стебля продолговатые, устьица диацитного типа, имеются длинные простые многоклеточные волоски (иногда со спаившимися клетками) и эфирномасляные железки. На поперечном срезе наблюдается пучковый тип строения, пучки открытые коллатеральные расположены в один ряд по окружности.

Клетки эпидермиса чашелистика с внешней и внутренней сторон многоугольные, представлены простые многоклеточные волоски с гладкой кутикулой и многочисленными железками, заполненными бесцветным или желтоватым эфирным маслом, клетки эпидермиса лепестков венчика с внешней и внутренней сторон имеют изодиаметрическую форму, представлены простые трех- и четырехклеточные волоски, а также мелкие головчатые волоски, состоящие из короткой одноклеточной ножки и одноклеточной округлой головки.

В результате проведенного товароведческого анализа были установлены следующие числовые показатели: влажность товароведческая –  $6,69 \pm 0,14$  %, абсолютная влажность –  $6,10 \pm 0,2$  %, зола общая –  $12,75 \pm 0,17$  %, зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте –  $1,37 \pm 0,13$  %.

Проведенные качественные реакции показали наличие флавоноидов, сапонинов, гидролизуемых и конденсированных дубильных веществ, кумаринов, возможное присутствие азотсодержащих соединений. Полученные результаты представлены в таблицах 2 и 3.

**Таблица 2 – Результаты ориентировочного фитохимического анализа на наличие основных групп действующих веществ**

Реакция	Результат
Флавоноиды	
Цианидиновая проба с порошком магния и хлористоводородной кислотой	+
Реакция со щелочью	+
Реакция с алюминия хлоридом	+
Реакция с хлоридом железа (III)	+

Реакция	Результат
<b>Сапонины</b>	
Реакция Либермана-Бурхарда с уксусным ангидридом и серной кислотой концентрированной	+
Реакция Лафона с сульфатом меди и серной кислотой концентрированной	+
Реакция с натрия нитритом и серной кислотой концентрированной	+
Реакция пенообразования с добавлением 0,1 М NaOH и 0,1 М HCl:	
Тритерпеновая природа сапонинов	-
Стеронидная природа сапонинов	+
<b>Антраценпроизводные</b>	
Реакция Борнтретгера с раствором щелочи и аммиаком	-
<b>Кумарины</b>	
Лактонная проба с щелочью	+
Реакция азосочетания с ароматическими аминопроизводными	+
<b>Дубильные вещества</b>	
Реакция с раствором желатина	+
Реакция с основным ацетатом свинца	+
Реакция с дихроматом калия	+
Реакция со средним ацетатом свинца	+ (гидролизуемые и конденсированные д.в.)
Реакция с сульфатом железа (III)	+
<b>Алкалоиды</b>	
Реакция с реактивом Драгендорфа	+/-
Реакция с раствором кислоты кремневольфрамовой	-
Реакция с раствором кислоты фосфорномолибденовой	+/-
Реакция с реактивом Вагнера	+
Реакция с раствором кислоты пикриновой	-
Реакция с раствором танина	-
<b>Сердечные гликозиды</b>	
Реакция с реактивом Балье	-
Реакция Легала с нитропруссидом натрия	-
Реакция Либермана-Бурхарата с уксусным ангидридом и кислотой серной концентрированной	-
Реакция Келлера-Килиани	-

**Таблица 3 – Предварительная оценка характера флавоноидов**

Реакции	Результат	Значение
Цианидиновая проба с порошком магния и хлористоводородной кислотой концентрированной	+	Присутствуют флавонолы, флаваноны, флавоны
Реакция со щелочью	+	Присутствуют флавоны, флавонолы, флаванолы
Реакция с алюминия хлоридом	+	Присутствуют флавоноиды с C <sub>3</sub> -, C <sub>5</sub> - гидроксильными группами
Реакция с хлоридом железа (III)	+	Присутствуют флавоноиды с диоксигруппировкой в кольце В

Промежуточные результаты выделения индивидуальных соединений из травы шалфея мускатного представлены на рисунках 1, 2, 3 и 4 в виде хроматограмм гексановой, дихлорметановой, бутанольной и водно-спиртовой фракций суммарного экстракта соответственно.

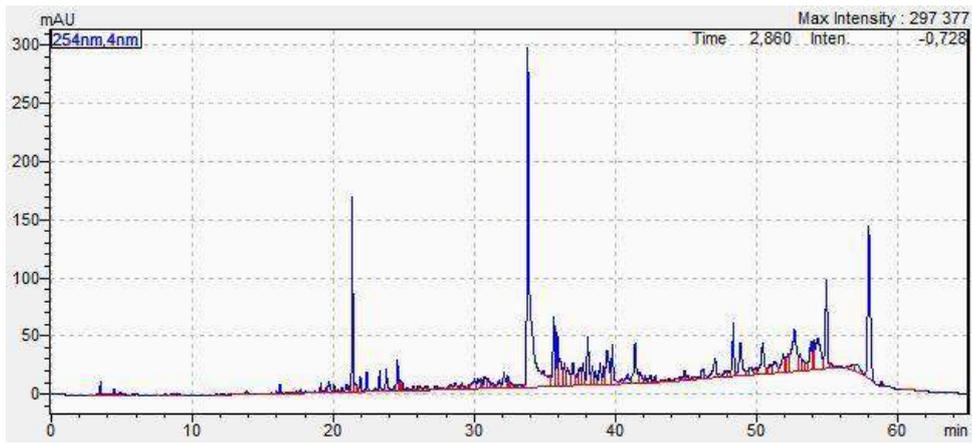


Рисунок 1. Хроматограмма гексановой фракции

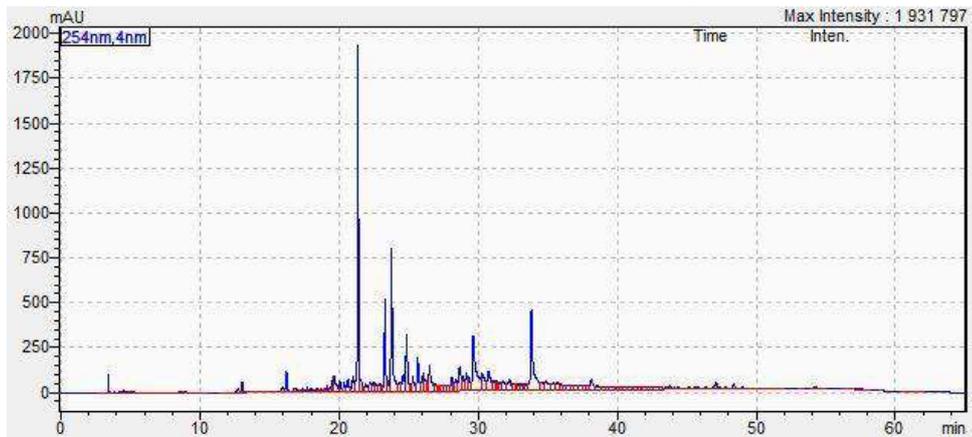


Рисунок 2. Хроматограмма дихлорметановой фракции

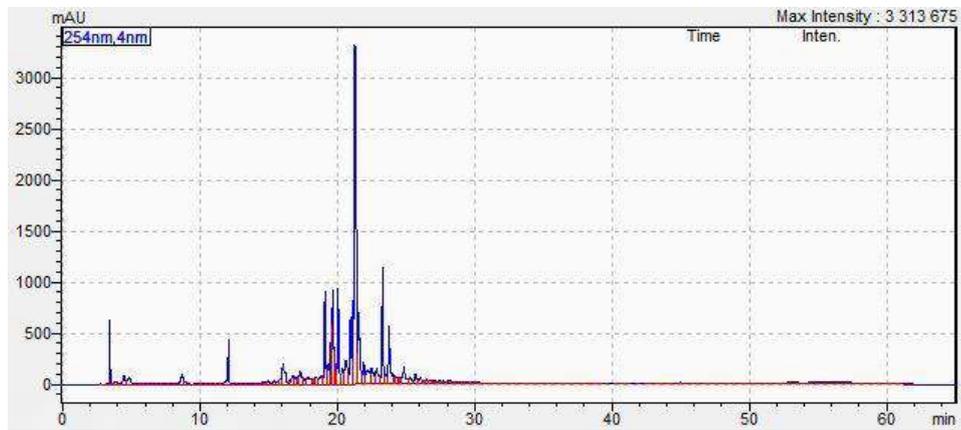


Рисунок 3. Хроматограмма бутанольной фракции

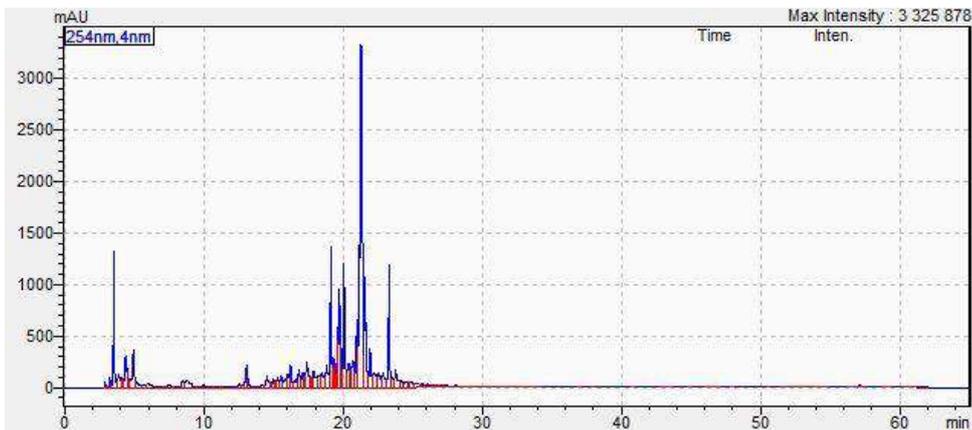


Рисунок 4. Хроматограмма водно-спиртовой фракции

Как видно из вышеприведенных хроматограмм, наиболее интересной с точки зрения выделения индивидуальных соединений является гексановая фракция, однако для всестороннего изучения компонентов травы шалфея мускатного требуется разделение всех фракций. Помимо этого, на приведенных рисунках водно-спиртовая и бутанольная фракции практически идентичны, поэтому для ускорения анализа достаточным будет разделение лишь бутанольной.

Заключение. В данной работе было проведено фармакогностическое изучение травы шалфея мускатного, позволившее выделить характерные внешние и микроскопические признаки, определить в результате товароведческого анализа числовые показатели, выявить основные группы биологически активных веществ, получить промежуточные результаты выделения индивидуальных соединений.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

31.23.39 Кумарины, флавоноиды, антоцианины и родственные соединения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилин М. В., Попова О. И., Губанова Е. А. Фенольные соединения надземной части шалфея мускатного (*Salvia sclarea* L.), культивируемого в Ставропольском крае // Химия растительного сырья. 2010. N. 4. С. 99-104.
2. Гусейнова А. Э., Ибрагимов А. Ш., Набиева Ф. Х. Эфирное масло и химический состав некоторых перспективных видов рода *Salvia*, распространенных на территории Нахичеванской Автономной Республики // Academy. 2018. N. 4 (31). С. 13-16.
3. Зилфикаров И. Н. Дитерпены и полифенолы шалфея лекарственного: перспективы медицинского применения (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2007. N. 3. С. 149-158.
4. Состояние таксономии, морфологии и селекции шалфея мускатного (обзор) / Н. И. Бочкарев, С. В. Зеленцов, Т. П. Шуваева, А. П. Бородкина. // Масличные культуры. Научно-технический бюллетень Всероссийского научно-исследовательского института масличных культур. 2014. N. 1. С. 165 -177.
5. *Salvia officinalis* L. // Плантариум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений. URL: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/33522.html> (дата обращения: 14.02.2024).
6. *Salvia sclarea* L. // Плантариум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений. URL: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/33537.html> (дата обращения: 14.02.2024)

## SUMMARY

### PHARMACOGNOSTIC STUDY OF THE HERB CLARY SAGE (*SALVIA SCLAREA* L.)

Semenov A.A., 5<sup>th</sup> 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  
197376, St. Petersburg, Prof. Popov St, 14, Russian Federation

**E-mail:** arkadij.semenov@spcpu.ru

The work reflects the results of the study of external and microscopic signs, the establishment as a result of an approximate phytochemical analysis of the main groups of biologically active substances and the determination of commodity indicators of clary sage. The conditions for obtaining a total aqueous-alcohol extract, and then by liquid-liquid extraction with organic solvents with different polarity fractions, are described. The fractions were evaluated by high-performance liquid chromatography.

**Key words:** *clary sage, flavonoids, HPLC, isolation of individual compounds, phytochemical analysis.*

## REFERENCES

1. Gavrilin M. V., Popova O. I., Gubanova E. A. Fenol'nye soedineniya nadzemnoj chasti shalfeya muskatnogo (*Salvia sclarea* L.), kul'tiviruemogo v Stavropol'skom krae // Himiya rastitel'nogo syr'ya. 2010. N. 4. P. 99-104. (In Russ).
2. Gusejnova A. E., Ibragimov A. SH., Nabieva F. H. Efirnoe maslo i himicheskij sostav nekotoryh perspektivnyh vidov roda *Salvia*, rasprostranennyh na territorii Nahichevanskoj Avtonomnoj Respubliki // Academy. 2018. N. 4 (31). P. 13-16. (In Russ)
3. Zilfikarov I. N. Diterpeny i polifenoly shalfeya lekarstvennogo: perspektivy medicinskogo primeneniya (obzor literatury) // Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. 2007. N. 3. P. 149-158. (In Russ).
4. Sostoyanie taksonomii, morfologii i selekcii shalfeya muskatnogo / N. I. Bochkarev, S. V. Zelencov, T. P. SHuvaeva, A. P. Borodkina // Maslichnye kul'tury. Nauchno-tekhnicheskij byulleten' Vserossijskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta maslichnyh kul'tur. 2014. N. 1. P. 165-177. (In Russ).
5. *Salvia officinalis* L. // Plantarium. Rasteniya i lishajniki Rossii i sopredel'nyh stran: otkrytyj onlajn atlas i opredelitel' rastenij. Available at: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/33522.html> (Accessed: 14.02.2024). (In Russ).
6. *Salvia sclarea* L. // Plantarium. Rasteniya i lishajniki Rossii i sopredel'nyh stran: otkrytyj onlajn atlas i opredelitel' rastenij. Available at: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/33537.html> (Accessed: 14.02.2024). (In Russ).

## ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ЗВЕРБОЯ ШЕРОХОВАТОГО (*HYPERICUM SCABRUM* L.) И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ *IN SILICO*

Симоненко Ю.А., студ. 5 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, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация  
**E-mail:** yuliya.simonenko@spcru.ru

В статье представлены результаты фитохимического анализа травы зверобоя шероховатого (*Hypericum scabrum* L.). На основании имеющихся литературных данных о выделенных индивидуальных соединениях проведено компьютерное прогнозирование их биологической активности методом *in silico*.

**Ключевые слова:** зверобой шероховатый, ВЭЖХ, биологическая активность, вторичные метаболиты, PASSonline, *in silico*.

Поиск индивидуальных веществ с выраженной биологической активностью является актуальным и перспективным направлением исследований в современной фармации.

Объектом исследования была выбрана надземная часть зверобоя шероховатого – *Hypericum scabrum* L., сем. зверобойные – *Hypericaceae*. Представители рода *Hypericum* L. используются как в народной, так и в научной медицине, но в настоящее время важное значение имеют только два вида: зверобой продырявленный – *H. perforatum* L. и зверобой пятнистый – *H. maculatum* Grantz, трава которых применяется в официальной медицине [1]. Таким образом, зверобой шероховатый представляет большой интерес с точки зрения изучения и возможности использования в научной медицине близкородственных видов.

Зверобой шероховатый – многолетнее травянистое растение, высотой до 35 см, подземные органы представляют собой толстый деревенеющий ветвящийся корень, стебли многочисленные, полые, цилиндрические, восходящие, в основании деревянистые, бурые или красноватые, в верхней части ветвистые, шероховатые, покрытые жесткими, маленькими, железистыми бородавочками. Листорасположение супротивное, листья простые, сидячие, ланцетной, линейной или продолговатой формы, длиной до 2,5 см, шириной до 2,5 мм, на кончике с маленьким шипиком, край цельный, завернутый. Цветки многочисленные, собранные в густую щитковидную метелку. Чашечка сростнолистная, глубокопятираздельная. Чашелистики яйцевидные, ланцетные или продолговатые, с притупленной верхушкой и зубчатым краем. Венчик раздельнолепестный, состоит из 5 лепестков, желтый, в верхней части с черными, головчатыми, на ножках железками. Тычинки немногочисленные, собранные в 3 пучка, пестик имеет верхнюю трехгнездную завязь и 3 столбика. Плод представляет собой трехгнездную многосемянную коробочку коричневого цвета [2].

Зверобой шероховатый широко распространен в Турции, Узбекистане, Пакистане, Афганистане, Иране, Ираке, Сирии, Азербайджане, Казахстане, Туркменистане, Таджикистане, произрастает на сухих, каменистых, степных, горных склонах, скалистых обнажениях, в зарослях шиповника [2].

Ранее из зверобоя шероховатого были выделены следующие группы биологически активных веществ (БАВ):

1) флавоноиды (3,8''-бисапигенин, кверцетин, кверцетин-3-О- $\alpha$ -L-арабинофуранозид, кверцетин-3-О- $\alpha$ -L-рамнозид, кверцетин-3-О- $\beta$ -D-глюкопиранозид, кверцетин-3-О- $\beta$ -D-галактопиранозид, катехин, эпикатехин) [4];

2) ксантонолигноиды (6-гидроксикилькорин, 6-гидрокси-3'-метоксикилькорин, 2-деметилкилькорин, килькорин, кадензин G, 5'-деметоксикадензин G) [5];

3) ксантоны (1,2,5,7-тетрагидрокси-9H-ксантен-9-он, 1,4,5,7-тетрагидрокси-9H-ксантен-9-он, 1,4,6,7-тетрагидрокси-9H-ксантен-9-он, 1,2,6,7-тетрагидрокси-9H-ксантен-9-он, 3,4,7-тригидрокси-2-метокси-9H-ксантен-9-он) [5];

4) флороглюцинолы (гиперскабины D-L, гифенрон A, гифенрон T, гиперуралон C, гиперибрин E-G, (2R,4R,6S)-2-бензоил-3,3-диметил-4,6-бис(3-метилбут-2-ен-1-ил)циклогексан-1-он, сампсонин N, сампсонин P, гипермонгон B, гиперибон A, гиперибон G, 7-эпиклюзианон, гиперскаброны A-M) [6-9].

Недавние исследования зверобоя шероховатого показали, что он обладает цитотоксической, противовоспалительной, антиоксидантной, противогрибковой и антидепрессивной активностью [4-9].

**Цель** работы: фитохимический анализ травы зверобоя шероховатого и прогнозирование биологической активности индивидуальных соединений методом *in silico*.

### Задачи:

1) Получение суммарного экстракта травы зверобоя шероховатого методом многократной экстракции 96 % спиртом этиловым.

2) Разделение суммарного экстракта травы зверобоя шероховатого на отдельные фракции методом жидкость-жидкостной экстракции растворителями различной полярности.

3) Проведение предварительного анализа полученных фракций методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для оценки перспективности дальнейшего выделения подфракций и индивидуальных веществ.

4) Прогнозирование биологической активности индивидуальных соединений, выделенных ранее из зверобоя шероховатого методом *in silico*.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлась надземная часть зверобоя шероховатого – *Hypericum scabrum* L., сем. зверобойные – *Hypericaceae*. Надземная часть зверобоя шероховатого (верхушки олиственных цветоносных побегов длиной до 20 см), была собрана в фазу цветения в 2023 году на территории Ташкентской области (Узбекистан), высушена воздушно-теневым способом, измельчена и просеяна через сито с размером отверстий 5 мм.

900 г измельченной надземной части подвергались многократной экстракции 96 % спиртом этиловым (4000 мл) при комнатной температуре с перемешиванием. По мере насыщения растворителя экстрагируемыми веществами экстракт отфильтровывали с помощью вакуумного фильтра и сгущали на вакуумно-ротационном испарителе (Heidolph, Германия) при температуре водяной бани 60 °С, 120 об/мин, давлении 200 мбар. Мацерацию повторяли до обесцвечивания извлечения (18 циклов) теми же порциями растворителя. Полученные сгущенные извлечения объединяли в суммарный экстракт объемом 1000 мл.

Далее проводили многократную жидкость-жидкостную экстракцию, используя последовательно органические растворители с разной полярностью (гексан-дихлорметан-бутанол).

Для получения гексановой фракции в делительную воронку помещали полученный суммарный экстракт, 600 мл гексана и 300 мл воды, затем встряхивали. Гексановый слой отделяли и сгущали на вакуумно-ротационном испарителе (Heidolph, Германия) при температуре водяной бани 60 °С, 120 об/мин, давлении 500 мбар. Процесс повторяли многократно до обесцвечивания гексанового слоя. Полученные фракции объединяли.

Для получения дихлорметановой фракции к оставшемуся водно-спиртовому слою прибавляли 600 мл дихлорметана, 200 мл воды, затем встряхивали. Дихлорметановый слой отделяли и сгущали на вакуумно-ротационном испарителе (Heidolph, Германия) при температуре водяной бани 60 °С, 120 об/мин, давлении 900 мбар. Процесс повторяли многократно до обесцвечивания дихлорметанового слоя. Полученные фракции объединяли.

Для получения бутанольной фракции к оставшемуся водно-спиртовому слою прибавляли 600 мл бутанола, 150 мл воды, затем встряхивали. Бутанольный слой отделяли и сгущали на вакуумно-ротационном испарителе (Heidolph, Германия) при температуре водяной бани 60 °С, 120 об/мин, давлении 150 мбар. Процесс повторяли многократно до обесцвечивания бутанольного слоя. Полученные фракции объединяли.

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 «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

Прогнозирование биологической активности индивидуальных соединений, выделенных из травы зверобоя шероховатого, проводили с использованием интернет-ресурса (компьютерной программы) PASS-online [3]. Программа позволяет по структурной формуле вещества оценивать наличие (P<sub>a</sub>) или отсутствия (P<sub>i</sub>) биологической активности. В качестве основы для описания структуры органических соединений используется структурная формула. Результаты представлены в виде вероятности наличия активности (P<sub>a</sub>).

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования были получены гексановая, дихлорметановая, бутанольная и водно-спиртовые фракции, содержащие разные группы БАВ, экстрагированные из травы зверобоя шероховатого. Промежуточные результаты выделения индивидуальных соединений представлены на рисунке 1.

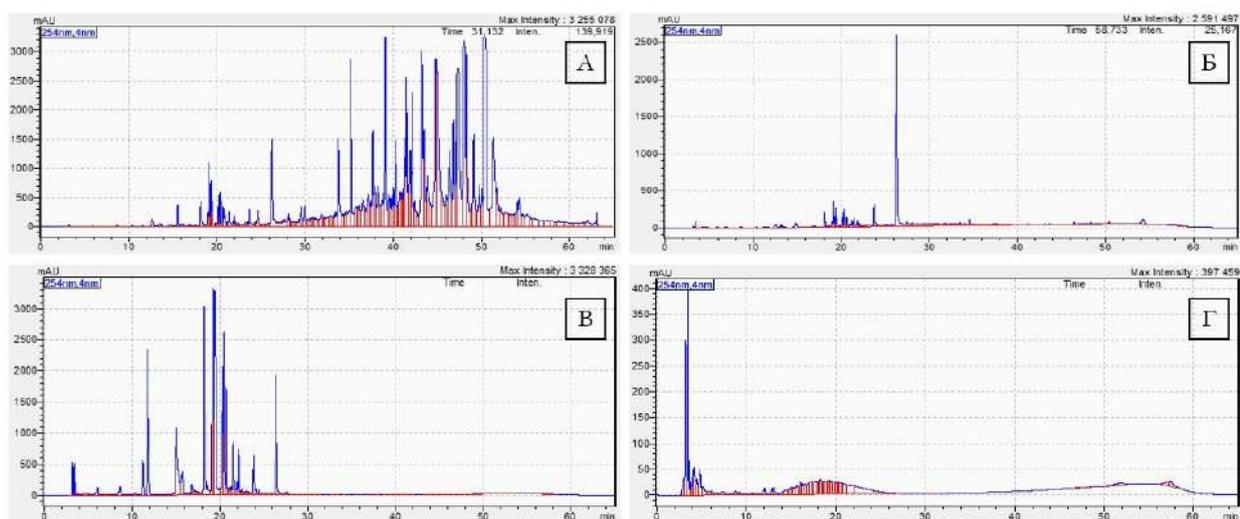


Рисунок 1. Хроматограммы: А – гексановой фракции, Б – дихлорметановой фракции, В – бутанольной фракции, Г – водно-спиртовой фракции

Как видно из вышеприведенных рисунков, наиболее интересными с точки зрения выделения индивидуальных соединений (по количеству пиков на хроматограмме) являются гексановая и бутанольная фракции.

Результаты прогнозирования биологической активности индивидуальных соединений, выделенных из травы зверобоя шероховатого, методом *in silico*, представлены на рисунках 2-5. Данные о выделенных вторичных метаболитах были взяты из литературных источников [4-9].

Для ксантолигноидов прогнозируются следующие виды активности: гепатопротекторная, химиопротекторная, антиканцерогенная, антимутагенная, антиоксидантная и противоопухолевая (рис. 2). Вероятность наличия гепатопротекторной активности увеличивается в ряду: 2-деметилкилькорин (0,894), килькорин (0,895), 6-гидрокси-3'-метоксикилькорин (0,909), 6-гидроксикилькорин (0,912), кадензин G (0,927), 5'-деметоксикадензин G (0,929). Вероятность наличия химиопротекторной активности в соединениях увеличивается в ряду: 2-деметилкилькорин (0,731), килькорин (0,768), 6-гидроксикилькорин (0,817), 6-гидрокси-3'-метоксикилькорин (0,819), кадензин G (0,855), 5'-деметоксикадензин G (0,859). Вероятность наличия антиканцерогенной активности увеличивается в ряду: 6-гидроксикилькорин (0,726), 6-гидрокси-3'-метоксикилькорин (0,727), кадензин G (0,835), 5'-деметоксикадензин G (0,838). Вероятность наличия антимутагенной активности увеличивается в ряду: 6-гидрокси-3'-метоксикилькорин (0,724), 6-гидроксикилькорин (0,725), кадензин G (0,803), 5'-деметоксикадензин G (0,818). Вероятность наличия антиоксидантной активности увеличивается в ряду: 6-гидроксикилькорин (0,719), 6-гидрокси-3'-метоксикилькорин (0,727), 5'-деметоксикадензин G (0,766), кадензин G (0,783). Вероятность наличия противоопухолевой активности увеличивается в ряду: 6-гидроксикилькорин (0,677), 6-гидрокси-3'-метоксикилькорин (0,704), 5'-деметоксикадензин G (0,725), кадензин G (0,753).

Также некоторые ксантолигноиды имеют высокую вероятность наличия антигиперхолестеринемической активности – кадензин G (0,760), 5'-деметоксикадензин G (0,840) и кардиопротекторной активности – кадензин G (0,730), 5'-деметоксикадензин G (0,731) [3].

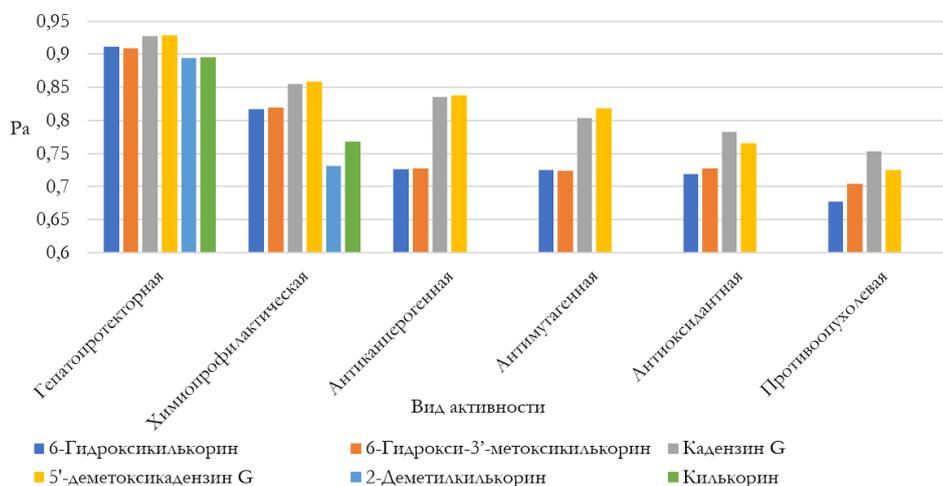


Рисунок 2. Прогнозируемая активность для соединений из группы ксантолигноидов

Для ксантонов прогнозируются преимущественно следующие виды активности: антимутагенная, антисеборейная, противоопухолевая, вазопротекторная (рис. 3). Вероятность наличия антимутагенной активности увеличивается в ряду: 1,2,6,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,872), 1,2,5,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,884), 3,4,7-тригидрокси-2-метокси-9Н-ксантен-9-он (0,900), 1,4,5,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,902), 1,4,6,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,916). Вероятность наличия антисеборейной активности увеличивается в ряду: 3,4,7-тригидрокси-2-метокси-9Н-ксантен-9-он (0,726), 1,2,5,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,786), 1,4,6,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,793), 1,2,6,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,820), 1,4,5,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,858). Вероятность наличия противоопухолевой активности увеличивается в ряду: 1,2,5,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,727), 1,4,6,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,756), 3,4,7-тригидрокси-2-метокси-9Н-ксантен-9-он (0,756), 1,4,5,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,760), 1,2,6,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,779). Вероятность наличия вазопротекторной активности увеличивается в ряду: 1,4,5,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,718), 1,4,6,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,783), 1,2,6,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,805).

Также для некоторых соединений определяется вероятность наличия антиоксидантной активности – 1,2,5,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,746), 1,4,6,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,781), антисептической активности – 1,4,5,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,741), 1,2,5,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,767) и кардиопротекторной активности – 3,4,7-тригидрокси-2-метокси-9Н-ксантен-9-он (0,703), 1,2,5,7-тетрагидрокси-9Н-ксантен-9-он (0,704) [3].

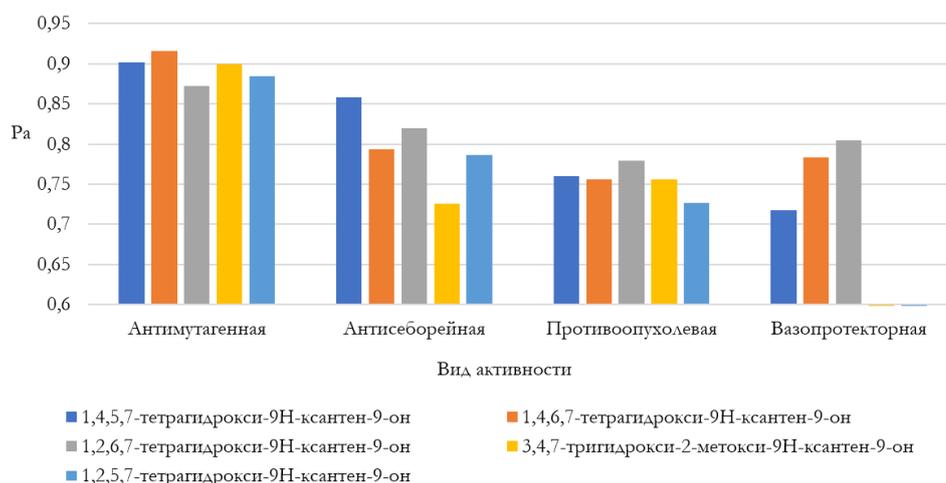


Рисунок 3. Прогнозируемая активность для соединений из группы ксантонов

Для большей части соединений из группы флороглюцинолов прогнозируется противоопухолевая и апоптоз-стимулирующая активности. На рисунке 4 представлена вероятность противоопухолевой активности соединений, выделенных из травы зверобоя шероховатого, которая увеличивается в ряду: гиперскаброн Н (0,648), гиперибрин G (0,680), гиперскаброн С (0,694), гиперибрин Е (0,704), гиперскаброн I (0,704), гиперскаброн J (0,707), гиперскабин F (0,720), гиперскаброн D (0,722), гифенрон А (0,723), гипериброн А (0,731), гиперскабин G (0,743), гипермонгон В (0,743), гиперуралон С (0,749), гиперибрин F (0,780), сампсонин N (0,780), гиперскаброн G (0,807), гифенрон Т (0,824), гиперскаброн К (0,825), 7-эпиклюзианон (0,859), гиперскабин H (0,876), гиперскабин I (0,886), гиперскабин D (0,889), гиперскабин Е (0,889), гиперскаброн F (0,898), гиперскаброн А (0,908), гипериброн G (0,932), гиперскаброн M (0,932), сампсонин P (0,940), гиперскаброн L (0,940), гиперскаброн В (0,948), гиперскаброн E (0,968) [3].

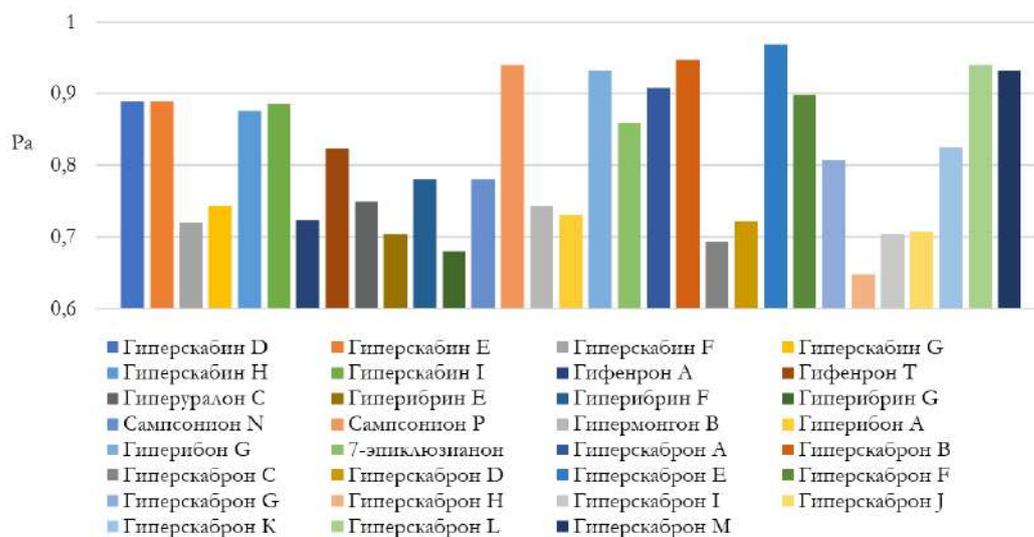


Рисунок 4. Прогнозируемая противоопухолевая активность соединений из группы флороглюцинолов

На рисунке 5 представлены данные по вероятности наличия апоптоз-стимулирующей активности соединений, которая увеличивается в ряду: гиперскабин L (0,617), гиперибрин G (0,618), гиперскабин J (0,630), гиперскабин K (0,630), гиперскаброн G (0,683), гифенрон Т (0,686), гиперскаброн D (0,710), гиперуралон С (0,728), гиперскаброн С (0,732), гиперскабин D (0,760), гифенрон А (0,815), гиперибрин Е (0,881), гипермонгон В (0,894), гиперскабин I (0,909), гиперскабин H (0,915), гиперскаброн J (0,929), гиперскабин G (0,932), гиперскаброн А (0,939), гипериброн G (0,947), гиперскаброн M (0,947), гиперскабин F (0,951), гиперскаброн F (0,952), гиперибрин F (0,954), сампсонин N (0,954), гиперскабин Е (0,958), гиперскаброн (0,958), 7-эпиклюзианон (0,963), гиперскаброн К (0,966), сампсонин P (0,976), гиперскаброн L (0,976), гипериброн А (0,991), гиперскаброн E (0,991) [3].

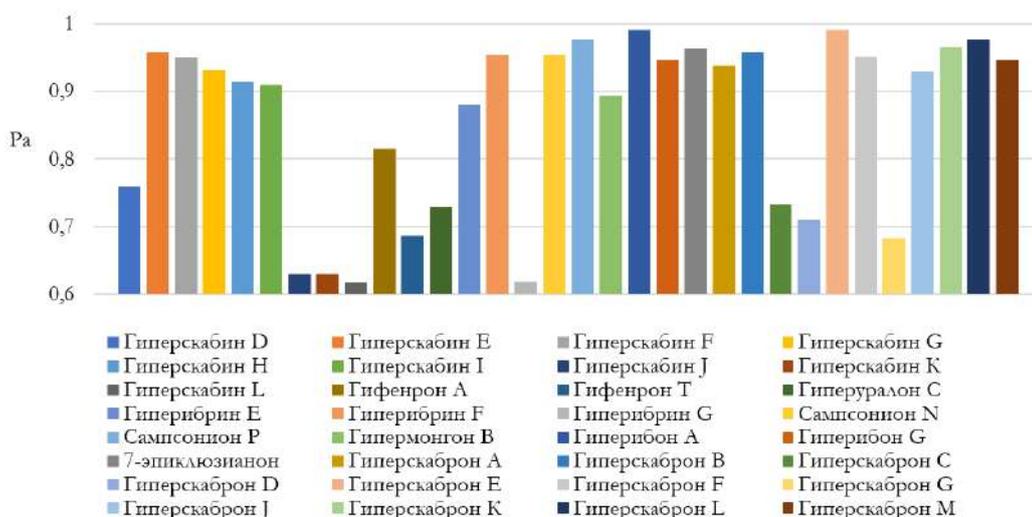


Рисунок 5. Прогнозируемая апоптоз-стимулирующая активность соединений из группы флавоглиуцинолов

Также соединения из группы флавоглиуцинолов показывают химиопрофилактическую активность – 7-эпиклюзианон (0,706), гиперскаброн С (0,723), гиперскаброн D (0,734), гиперскаброн J (0,770), гиперскаброн K (0,805), гиперрибон А (0,818), гиперрибон F (0,839), сампсонин N (0,839), гиперскабин F (0,841), гипермонгон В (0,853), гиперскабин G (0,878), дерматологическую активность – гиперскаброн D (0,611), гиперскаброн С (0,616), гиперскаброн G (0,616), гиперскаброн I (0,645), гиперскаброн H (0,648), гифенрон А (0,684), гиперуралон С (0,728), гиперскабин L (0,740), гиперскабин J (0,745), гиперскабин K (0,745) и антидепрессивную активность – гиперскабин H (0,738), гиперскабин G (0,810), гиперскабин F (0,866), гиперскабин D (0,908) [3].

Результаты прогнозирования показывают преимущественно противоопухолевую, апоптоз-стимулирующую, гепатопротекторную и химиотерапевтическую активности. Также для большого количества соединений с большой долей вероятности прогнозируется антимиутагенное, антиоксидантное и антиканцерогенное действия.

**Заключение.** В данной работе был проведен фитохимический анализ травы зверобоя шероховатого, получены промежуточные результаты выделения вторичных метаболитов из травы зверобоя шероховатого, из которых видно, что наиболее интересными для дальнейшего изучения являются гексановая и бутанольная фракции суммарного экстракта. Также было проведено прогнозирование биологической активности уже выделенных из травы зверобоя шероховатого индивидуальных соединений методом *in silico* и установлено, какие виды активности прогнозируются наиболее часто.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31.Фармакогнозия

### ЛИТЕРАТУРА

1. ФС.2.5.0015.15 Зверобоя трава // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. 4. Москва, 2018. С. 6074-6077. URL: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol4/892> (дата обращения 10.02.2024).
2. Флора СССР: в 30 т. Т. 15 / К. С. Афанасьев, А. Г. Борисова, В. Н. Васильев [и др.]; под ред. акад. В.Л. Комарова. Ленинград: Издательство Академии Наук СССР, 1949. 745 с.
3. PASS Online. Way2Drug : web-resurs. Available at: [www.way2drug.com/PASSOnline](http://www.way2drug.com/PASSOnline) (Accessed 06.02.2024).
4. Phytochemical Profiling and Evaluation of Pharmacological Activities of *Hypericum scabrum* L. / L. Jiang, S. Numonov, K. Bobakulov [et al.] // *Molecules*. 2015. Vol. 20(6). P. 11257-11271. DOI: 10.3390/molecules200611257.
5. Three New Xanthenes from *Hypericum scabrum* and Their Quorum Sensing Inhibitory Activities against *Chromobacterium violaceum* / L.-P. Teng, H. Zeng, C.-Y. Yang [et al.] // *Molecules*. 2022. Vol. 27(17). P. 5519. DOI: 10.3390/molecules27175519.
6. Nine prenylated acylphloroglucinols with potential anti-depressive and hepatoprotective activities from *Hypericum scabrum* / J. Ma, Y.-D. Zang, J.-J. Zhang [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. 2021. Vol. 107. P. 104529. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104529.
7. Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol derivatives from *Hypericum scabrum* / J. Hu, W. Gao, F. Xu [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017. Vol. 27(21). P. 4932-4936. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.09.001.
8. Polyisoprenylated benzoylphloroglucinol derivatives from *Hypericum scabrum* / W. Gao, J.-W. Hu, F. Xu [et al.] // *Fitoterapia*. 2016. Vol. 115. P. 128-134. DOI: 10.1016/j.fitote.2016.10.003.
9. Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinol Congeners from *Hypericum scabrum* / W. Gao, W.-Z. Hou, J. Zhao [et al.] // *Journal of Natural Products*. 2016. Vol. 79(6). P. 1538. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b01063.

## SUMMARY

### PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF *HYPERICUM SCABRUM* L. AND PREDICTION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF INDIVIDUAL COMPOUNDS BY THE *IN SILICO* METHOD

Simonenko Yu.A., 5<sup>th</sup> 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  
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

**E-mail:** yuliya.simonenko@spcpcu.ru

The article presents the results of phytochemical analysis of *Hypericum scabrum* L. Based on the available literature data on the isolated individual compounds, a computer forecasting of their biological activity was carried out by the *in silico* method.

**Key words:** *Hypericum scabrum* L., HPLC, biological activity, secondary metabolites, PASSonline, *in silico*.

## REFERENCES

1. FS.2.5.0015.15 Zveroboja trava // Gosudarstvennaja farmakopeja RF. XIV ed. Vol. 4. Moscow, 2018. P. 6074-6077 Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/892> (Accessed: 10.02.2024) (In Russ).
2. Flora SSSR: in 30 v. Vol. 15 / K. S. Afanasev, A. G. Borisova, V. N. Vasilev [et al.]; Edited by akad. V. L. Komarova. Leningrad: Izdatel'stvo Akademii Nauk SSSR, 1949. 745 p. (In Russ).
3. PASS Online. Way2Drug : web-resurs. Available at: [www.way2drug.com/PASSOnline](http://www.way2drug.com/PASSOnline) (Accessed 06.02.2024).
4. Phytochemical Profiling and Evaluation of Pharmacological Activities of *Hypericum scabrum* L. / L. Jiang, S. Numonov, K. Bobakulov [et al.] // *Molecules*. 2015. Vol. 20(6). P. 11257-11271. DOI: 10.3390/molecules200611257.
5. Three New Xanthenes from *Hypericum scabrum* and Their Quorum Sensing Inhibitory Activities against *Chromobacterium violaceum* / L.-P. Teng, H. Zeng, C.-Y. Yang [et al.] // *Molecules*. 2022. Vol. 27(17). P. 5519. DOI: 10.3390/molecules27175519.
6. Nine prenylated acylphloroglucinols with potential anti-depressive and hepatoprotective activities from *Hypericum scabrum* / J. Ma, Y.-D. Zang, J.-J. Zhang [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. 2021. Vol. 107. P. 104529. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104529.
7. Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol derivatives from *Hypericum scabrum* / J. Hu, W. Gao, F. Xu [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017. Vol. 27(21). P. 4932-4936. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.09.001.
8. Polyisoprenylated benzoylphloroglucinol derivatives from *Hypericum scabrum* / W. Gao, J.-W. Hu, F. Xu [et al.] // *Fitoterapia*. 2016. Vol. 115. P. 128-134. DOI: 10.1016/j.fitote.2016.10.003.
9. Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinol Congeners from *Hypericum scabrum* / W. Gao, W.-Z. Hou, J. Zhao [et al.] // *Journal of Natural Products*. 2016. Vol. 79(6). P. 1538. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b01063.

УДК 615.072

### ВЫДЕЛЕНИЕ, ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ РУТИНА ИЗ ЦВЕТКОВ КЛЕКАЧКИ ПЕРИСТОЙ

Соколова А.Ю.<sup>1,2</sup>, специалист 5 года обучения (ORCID: 0000-0002-7500-5880),

Поляянов А.М.<sup>1,2</sup>, асп. 3 года обучения (ORCID: 0000-0002-9960-6699)

Руководители: Сологова С.С.<sup>1</sup>, канд. биол. наук, доцент по специальности «Фармакология, клиническая фармакология» (ORCID: 0000-0002-8526-7147),

Бобкова Н.В.<sup>1,3</sup>, док. фарм. наук, доцент по кафедре «Фармацевтическое естествознание» (ORCID: 0000-0003-1591-4019)

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, Российская Федерация

<sup>2</sup>Общество с ограниченной ответственностью «Сайнтифик Комплайнс»

117246, г. Москва, Научный проезд, д. 19, пом. 6А, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (МГУ имени М. В. Ломоносова),

факультет фундаментальной медицины

119192, Москва, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1, Российская Федерация

**E-mail:** a.sokolova@scientific-compliance.ru

Были получены спирто-водные извлечения из цветков и бутонов К. перистой. Подобраны хроматографические условия, которые позволили идентифицировать и оценить количественное содержание рутина в цветках и бутонах К. перистой.

**Ключевые слова:** флавоноиды, ВЭЖХ-УФ, цветки, бутоны, *Staphylea pinnata*, клекачка перистая.

Основная задача фармакогнозии – поиск новых видов растений, содержащих биологически активные вещества (БАВ) с целью расширения сырьевой базы, что в свою очередь позволит создать высокоэффективные лекарственные

препараты российского производства. Один из наиболее действенных способов реализации данной задачи – нахождение потенциальных лекарственных растений, используемых в народной медицине и кулинарии различных этнических групп и народов.

Клеячка перистая (лат. *Staphylea pinnata*) – растение семейства клеячковые (*Staphyleaceae*) эндемик Кавказа, широко культивируемое и обитающее в диком виде не только в Грузии, но и в Российской Федерации на Северном и Северо-западном Кавказе [1, 2, 3].

В зарубежной литературе можно найти исследования антиоксидантной активности экстрактов листьев нескольких видов клеячки [4, 5]. Между тем, серьезных русскоязычных научных исследований ни по химическому составу, ни по фармакологическому действию в доступной литературе обнаружено не было.

Благодаря своей красоте этот кустарник обрел популярность в садово-парковом планировании. Но особую известность растение получило за использование в грузинской кухне в качестве закуски «джонджоли», представляющей собой маринованные бутоны клеячки колхидской. Считается, что такой деликатес не только хорош на вкус, но и полезен при головных и зубных болях, способен укрепить сердечную мышцу. Так же есть упоминания про пользу «вздутого ореха» при радикулите и кашле. Все перечисленные выше данные позволяют считать клеячку колхидскую перспективным видом для фитохимического и фармакологического изучения и возможного введения ее в фармацевтическую практику.

**Цель.** Выделение, идентификация и количественное определение рутина в цветках и бутонах Клеячки перистой (*Staphylea pinnata*).

**Материалы и методы.** В качестве объекта исследования использовались высушенные бутоны и раскрывшиеся цветки клеячки перистой (рисунок 1), собранные в марте-апреле 2021 года, в ущелье реки Куры (41.843148, 43.384047) (город Боржом, юго-восточная Грузия).

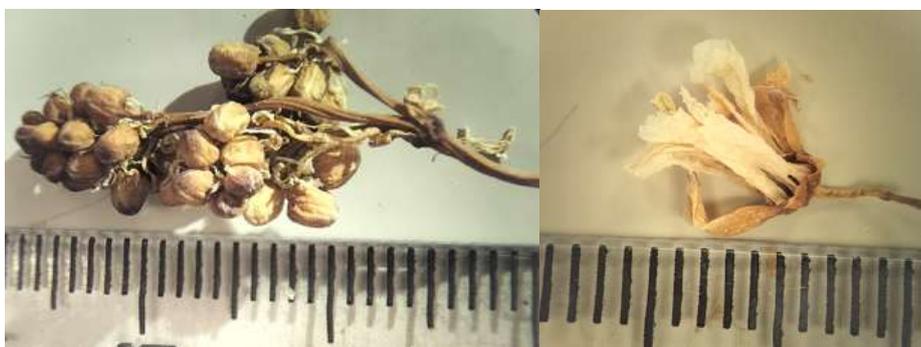


Рисунок 1. Фотографии цветков и бутонов К. перистой в приближенном виде

Из оборудования были использованы: водяная баня Stegler WB-4 (Stegler, Китай), дозаторы переменного объема от 100-1000 мкл, от 1000 до 5000 мкл (Sartorius, Германия), весы аналитические R200D (Sartorius, Германия).

Хроматографическое разделение и детектирование проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Nexera-i LC-2040 (Shimadzu Corporation, Япония), оборудованном колоночным термостатом, хроматографической колонкой Grace HPLC-COLUMN 250 × 4.6 mm platinum C18-EPS5 mm (Grace, США) и предколонкой Phenomenex SecurityGuard™ Cartridges Widespore C18 4 × 3,0 mm, дегазатором, автосамплером (объем инъекции: 10 мкл) и ультрафиолетовым детектором. Обнаружение осуществлялось при длине волны  $\lambda = 365 \pm 2$  нм.

**Результаты и обсуждение.** Для идентификации и определения количественного содержания БАВ был выбран метод ВЭЖХ-УФ. Данный метод является более селективным и чувствительным, чем СФМ, а также позволяет обнаружить и количественно определить отдельные соединения из рассматриваемой группы БАВ.

Условия хроматографического разделения были взяты из научных публикаций и доработаны экспериментально под изучаемые объекты, из-за ряда особенностей [6, 7]. Для детектирования исследуемых веществ использовался ультрафиолетовый детектор, который регистрировал вещества за счет наличия хромофорных групп в их строении. Пример полученных хроматограмм приведен на рисунке 2.

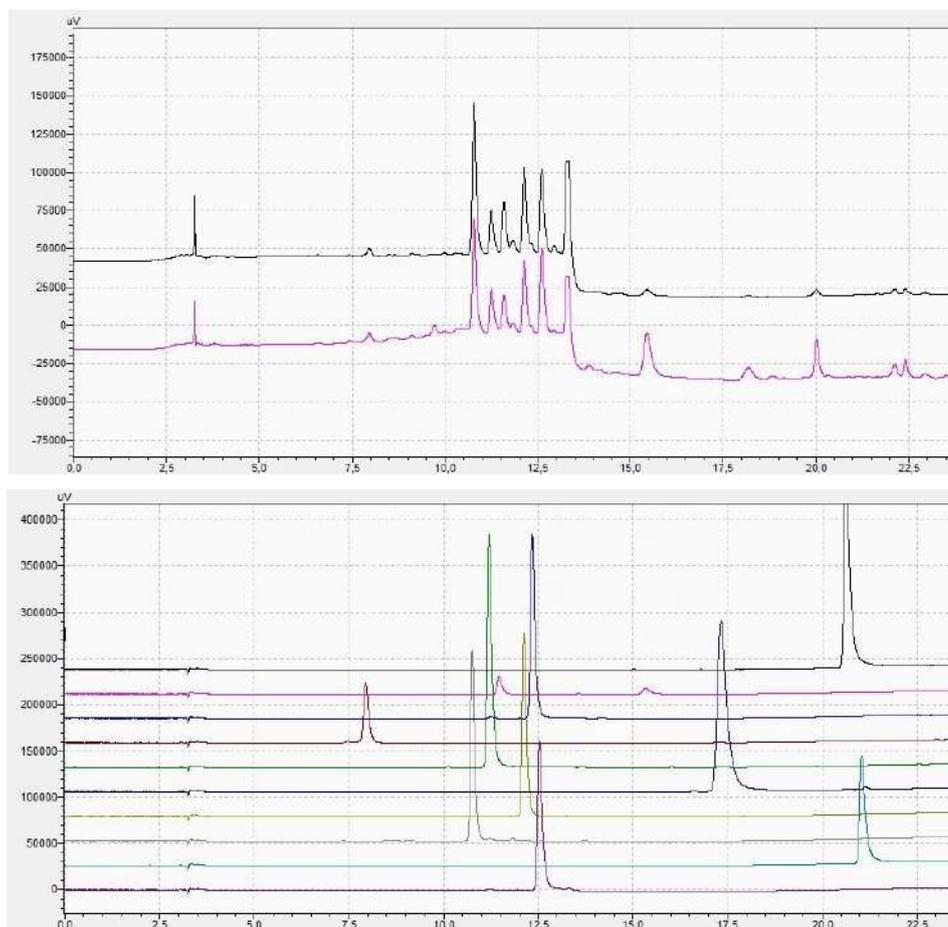


Рисунок 2. Хроматограммы изучаемых объектов

- Клеячки цветки
- Клеячки бутоны
- Рутин

Присутствие рутина в цветках и бутонах Клеячки перистой во всех проанализированных пробах было подтверждено. Для всех изучаемых объектов рассчитаны значения количественного содержания рутина в пересчёте на абсолютно сухое сырьё, в % и представлены в таблице.

Таблица – Количественное содержание рутина в цветках и бутонах К. перистой

Объект	Времена удерживания, Rt	Содержание рутина, в %	LogP
Цветки	10,75	0,227±0,004	-1,3
Бутоны		0,156±0,001	

**Заключение.** В ходе работы были получены спирто-водные экстракты из цветков и бутонов Клеячки перистой (*Staphylea pinnata*), для которых была проведена идентификация и количественное определение рутина. Наибольшее содержание рутина было обнаружено в цветках и составило 0,227±0,004.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 31.23.39 Кумарины, флавоноиды, антоцианины и родственные соединения
- 31.23.23 Витамины. Коферменты
- 31.19.29 Анализ органических веществ

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Халикова О. В. Анализ изменения структуры лесных насаждений за 2017-2018 гг. на территории Джубгского, Абинского и Афицкого лесничеств Краснодарского края // Российский электронный научный журнал. 2019. N 2 (32) С. 182-197. DOI 10.31563/2308-9644-2019-32-2-182-197.
2. Сергеева А. С., Корунчикова В. В. Растительность бассейна реки пшпада и её экологическая роль в сохранении естественных ландшафтов. // Экологический вестник Северного Кавказа. 2009. Т. 5. N 2. С. 56-65.

3. Шумкова О. А. и др. К изучению распространения охраняемых растений на Северо-Западном Кавказе // Вестник ТвГУ. Серия: Биология и экология. 2019. N 3. С. 55. DOI 10.26456/vtbio111.
4. Lacikova L., Jancova M., Muselik J., Masterova I., Grancai D., Fickova M. Antiproliferative, cytotoxic, antioxidant activity and polyphenols contents in leaves of four Staphylea L. species. // Molecules. 2009. Vol. 14(9). P. 3259-67. DOI: 10.3390/molecules14093259
5. Lacikova L., Muselik J., Masterova I., Grancai D. Antioxidant Activity and Total Phenols in Different Extracts of Four Staphylea L. Species. // Molecules. 2007. Vol. 12(1). P. 98-102. DOI: 10.3390/120100986
6. Матвиенко У. А., Дурнова Н. А., Полуянов А. М., Бобкова Н. В., Туренко В. Н., Смирнов В. В., Раменская Г. В. Выделение и идентификация агликонов флавоноидов некоторых видов рода Astragalus L. флоры Поволжья // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023. Т. 12. N 1. С. 106-113. DOI: 0.33380/2305-2066-2023-12-1-106-113
7. Полуянов А. М., Соколова А. Ю., Койнова А., Куликова С. Д., Малашенко Е. А., Бобкова Н. В. Идентификация и количественное определение флавоноидов методом ВЭЖХ-УФ в сырье некоторых представителей рода Щавель (Rumex) трех сроков вегетации. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023. Т. 12. N 3. С. 134-142. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-3-134-142

УДК 615.014

## ВЫБОР ЭКСТРАГЕНТА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТА КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ

Темная Ю.А., студ. 4 курса

Руководитель: **Пивоварова Н.С.**, к.фарм.н., доцент кафедры ПТГАП, доцент (ORCID: 0000-0003-3020-8526)  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация  
**E-mail:** yuliya.temnaya@spcspu.ru

В статье представлен краткий обзор основных биологически активных веществ, содержащихся в крапиве, их фармакологическое действие. Приведено сравнение экстрагентов по процентному содержанию биологически активных веществ в экстракте из листьев крапивы двудомной.

**Ключевые слова:** крапива, крапива двудомная, экстракт крапивы, пропиленгликоль, каротиноиды, витамин К, экстрагирование.

Крапива двудомная содержит в себе большое количество биологически активных веществ, особенно кровоостанавливающих. Например, витамин К, который необходим для нормальной свертываемости крови. Крапива двудомная – это многолетнее травянистое двудомное растение с ползучим корневищем. Стебли прямостоячие, четырехгранные, ветвистые, высотой от 60 см до 170 см. Листья супротивные, черешковые, яйцевидно-ланцетные, по краю крупнозубчатые. Стебли и листья покрыты глущими волосками. Цветки мелкие, однополые, с простым четырехлетним околоцветником, собраны в олистивный тирс. Плодом является семянка. Листья собирают в мае-июле. Растения срезают или скашивают, провяливают 2-3 часа, затем листья обрывают, сушат в сушилках при температуре от 40 °С до 50 °С. Крапива распространена в качестве сорняка во всех районах России за исключением Крайнего Севера и Средней Азии (преобладает в лесной и лесостепной зонах).

Сырье содержит аскорбиновую кислоту, каротиноиды, витамины группы В и К, флавоноиды, фенольные кислоты, дубильные вещества, фитонциды, гликозид уртицин, органические кислоты, стерины, соли железа. Благодаря большому количеству биологически активных веществ крапива обладает различными фармакологическими активностями, такими как антибактериальная, антиоксидантная, обезболивающая, противовоспалительная, противовирусная, иммуномодулирующая, гепатопротекторная, противоопухолевая, противоаллергическая активность.

Учитывая широкий спектр действия листьев крапивы двудомной и наличие перспектив ее более полного использования в медицинской практике, представляется целесообразным и актуальным разработать готовое лекарственное средство на ее основе.

Выбор экстрагента для максимального извлечения БАВ является важным этапом при разработке любой лекарственной формы на основе растительного сырья. Согласно литературным данным наиболее оптимальными являются водные растворы этанола в концентрации от 50 % до 70 %, водные растворы пропиленгликоля.

В экспериментальной части работы были использованы следующие варианты:

1. Водный раствор пропиленгликоля – 1,2 в концентрации 40 %
2. Водный раствор пропиленгликоля – 1,2 в концентрации 40 % с добавлением твина-80 в концентрации 0,01 %
3. Раствор пропиленгликоля – 1,2 в концентрации 100 %
4. Водный раствор этанола в концентрации 60 %

В качестве сырья использовалась высушенная крапива двудомная, выращенная и собранная в пос. Лемболово в 2022 году.

Исходя из физико-химических свойств экстрагентов, в том числе их вязкости, для получения экстрактов использовали метод мацерации, при соотношении «сырье – экстрагент» 1:8. Навески измельченного сырья, массой 5,0 г, проходящего через сито с диаметром ячеек: а. 0,5 миллиметра – 6,37 % б. 7 миллиметров – 76 %, поместили во флаконы и залили 40 мл экстрагента. Затем флаконы закрыли и настаивали при температуре  $20 \pm 1$  °С в течение 48 часов.

После мацерации полученную вытяжку отделили от шрота и профильтровали через бумажный фильтр. Далее отобрали аликвоту объемом 1 мл и поместили ее в мерную колбу на 100 мл. Затем довели до метки чистым растворителем, перемешали. От полученного раствора отобрали 1,5 мл и поместили в кювету для дальнейшего анализа на спектрофотометре.

В качестве критерия эффективности экстрагирования в полученных вытяжках определяли количественное содержание суммы оксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту, каротиноидов и хлорофиллов.

Методом спектрофотометрии с использованием спектрофотометра СФ-2000 проводили количественное определение суммы оксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту при аналитической длине волны 327 нм, каротиноидов при аналитической длине волны 442 нм и хлорофиллов при аналитической длине волны 660 нм. В качестве раствора сравнения для каждой вытяжки использовали чистый экстрагент.

**Результаты и обсуждения.** В результате с помощью программного обеспечения спектрофотометра получены спектры, представленные на рисунке 1.

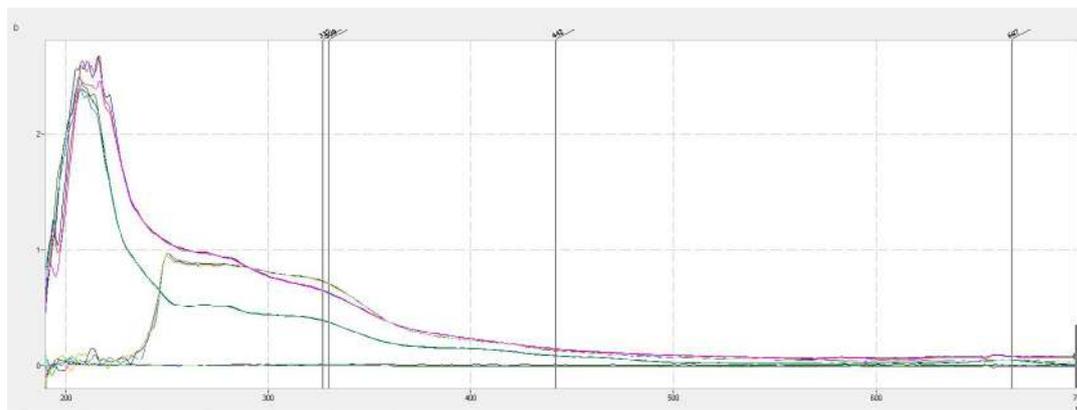


Рисунок 1. Выход биологически активных веществ из листьев крапивы двудомной с помощью различных экстрагентов

Полученные результаты пересчитаны в процентное содержание веществ в вытяжке, обработаны с помощью программы Microsoft Excel и представлены на рисунке 2 в виде графика.

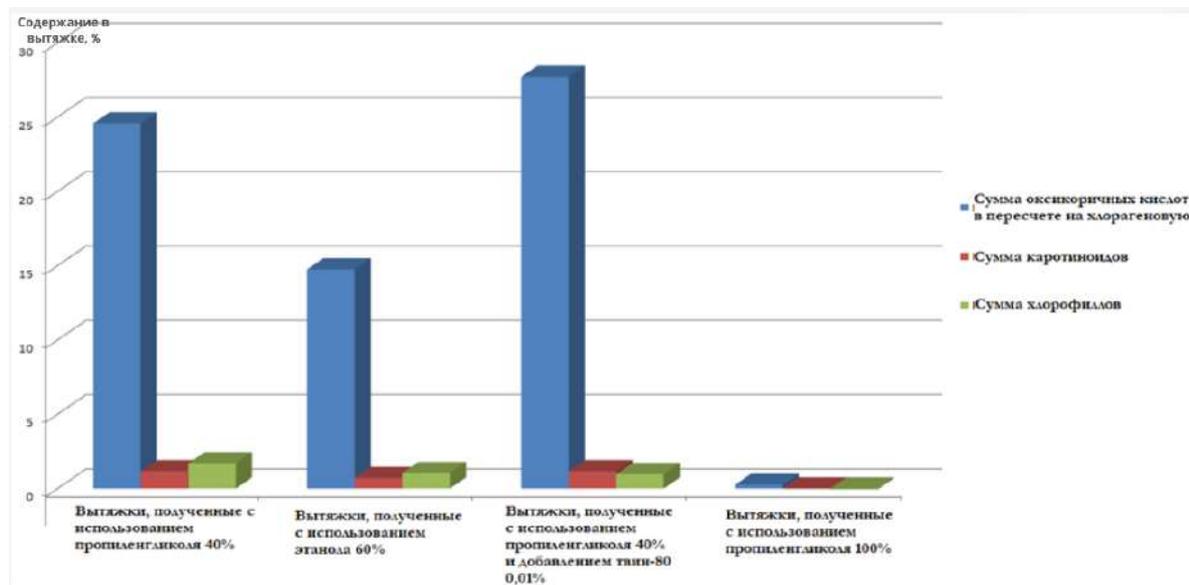


Рисунок 2. Выход биологически активных веществ из листьев крапивы двудомной с помощью различных экстрагентов

Как видно на рисунке 2, наибольшая концентрация каротиноидов и хлорофиллов наблюдается при использовании в качестве экстрагента водного раствора пропиленгликоля – 1,2 в концентрации 40 %. Однако максимальный выход суммы оксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту получен при использовании в качестве экстрагента водного раствора пропиленгликоля – 1,2 в концентрации 40 % с добавлением твина-80 в концентрации 0,01 %, поэтому именно этот экстрагент можно считать наиболее оптимальным для экстракции листьев крапивы двудомной с целью дальнейшего получения готового лекарственного средства

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.19.29 Анализ органических веществ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств.

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

## КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ РАСТЕНИЙ РОДА *LAMIUM* И ПРИМЕСНЫХ К НИМ ВИДОВ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Терлецкая В.А., асп. 1 курса обучения (ORCID: 0009-0000-8848-4617)

Руководитель: Лукашов Р.И., заведующий кафедрой фармацевтической химии, к.ф.н., доцент (ORCID: 0000-0001-9547-5372)

Белорусский государственный медицинский университет  
220116, Минск, пр-т Дзержинского 83, Республика Беларусь

E-mail: terleckaiava@mail.ru

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии установлены преобладающие фенольные соединения в растениях рода *Lamium*: хлорогеновая кислота в яснотке крапчатой, рутин в яснотке пурпурной, вербаскозид в яснотке пурпурной и яснотке крапчатой. Установлены оптимальные экстрагенты для извлечения индивидуальных биологически активных веществ: этанол 40 % для кислоты хлорогеновой, этанол 40 % для рутина, этанол 70 % для вербаскозида. В извлечениях были идентифицированы кислоты феруловая и транс-феруловая, лютеолин-7-гликозид.

**Ключевые слова:** *Lamium album*, *Lamium purpureum*, *Lamium maculatum*, *Lamium galeobdolon*, высокоэффективная жидкостная хроматография, флавоноиды, гидроксикоричные кислоты.

Виды рода *Lamium* широко распространены на территории Республики Беларусь, обладают широким спектром фармакологической активности [1], но их качественный и количественный состав остаётся малоизученным. В предыдущих исследованиях мы установили содержание суммы фенольных соединений, флавоноидов и гидроксикоричных кислот в приведённых видах, для дальнейшей разработки необходимо установить количественный состав индивидуальных биологически активных веществ (БАВ).

**Цель:** установить содержание индивидуальных фенольных соединений в растениях рода *Lamium*;

**Задачи:**

1) Определить количество кислоты хлорогеновой, рутина, вербаскозида в извлечениях из яснотки белой (*Lamium album*), яснотки пурпурной (*Lamium purpureum*), яснотки крапчатой (*Lamium maculatum*), яснотки зеленчуковой (*Lamium galeobdolon*).

2) Подобрать оптимальный экстрагент в ряду вода очищенная-этанол 40 %-этанол 70 %-этанол 96 % для экстракции фенольных соединений.

3) Провести идентификацию фенольных соединений в извлечениях, используя соответствующие стандартные образцы.

Яснотки белой трава (*Lamii albi herba*) заготовлена в г. Минске; яснотки пурпурной трава (*Lamii purpurei herba*), крапивы двудомной трава (*Urticae dioicae herba*), будры плющевидной трава (*Glechomae hederaceae herba*) заготовлены в д. Нечатово; яснотки крапчатой трава (*Lamii maculati herba*), заготовлена в г. Волковыске; яснотки зеленчуковой трава (*Lamii galeobdoli herba*) заготовлена в г. Кличеве в период массового цветения в 2022 году.

Точную навеску сырья массой около 0,20 г экстрагировали водой Р, 40, 70 или 96 % (об/об) этиловым спиртом на водяной бане в течение 30 минут при 60 °С и соотношении сырьё:экстрагент 1:50.

Извлечения центрифугировались на высоких оборотах (7000) в течение 5 минут с помощью центрифуги СМ-70М.07. Для анализа в вials отбирался 1,0 мл. Вода очищенная для хроматографирования деионизировалась на приборе «ДВ-1» и фильтровалась через вакуумный фильтр. 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 детекторами. Обработку хроматограмм и спектров поглощения проводили с помощью компьютерной программы Chromeleon 7.

Условия хроматографирования [2]: (таблица 1).

**Таблица 1 – Условия хроматографирования**

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0	90	10
0 – 13	90 → 78	10 → 22
13 – 14	78 → 60	22 → 40
14 – 20	60	40

Колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

Температура: 35 °С;

Подвижная фаза: подвижная фаза А: кислота фосфорная Р – вода Р (1:999, об/об); подвижная фаза В: ацетонитрил Р;

Скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

Детектор: диодно-матричный детектор, диапазон длин волн 190 – 800 нм;

Объем вводимой пробы: 10 мкл.

Идентификацию соединений проводили путём сравнения времени удерживания и УФ-спектра с соответствующими параметрами стандартных образцов: кислоты хлорогеновой, кислоты кофейной, изокверцетина, рутина, кислоты феруловой, кислоты транс-феруловой, кверцетин-3-β-D-глюкозида, дигидрокверцетина, кемпферол-3-β-D-глюкозида, лютеолин-7-β-D-глюкозида, миррицетина, лютеолина, кверцетина. Количественное определение проводили методом градуировочного графика.

ВЭЖХ-анализ показал, что наибольшее количество компонентов экстрагируется водой при температуре 100 °С (от 54 до 83), наименьшее количество компонентов экстрагируется 96 % этанолом – от 20 до 36. Наименьшее количество компонентов обнаружено в экстракте *G.hederacea* (24-56), наибольшее – в экстракте *L.purpureum* (36-82) (рис. 1).

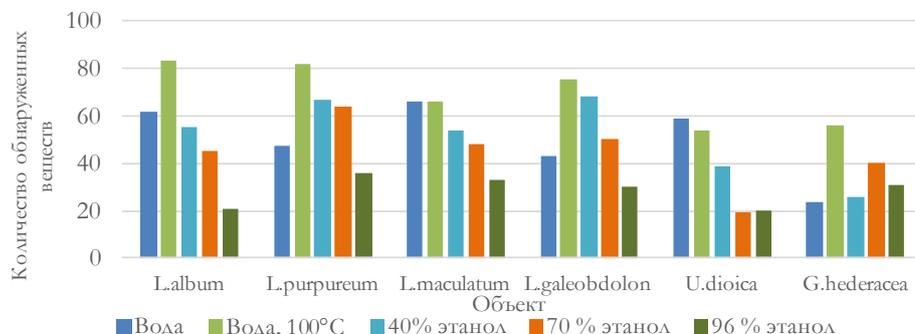


Рисунок 1. Количество обнаруженных компонентов при анализе методом ВЭЖХ

Исходя из общей площади пиков, наиболее эффективна экстракция 70 % этанолом (95,3-338,9), наименее эффективна – 96 % этанолом (17,0-94,9). Наименьшая общая площадь компонентов зафиксирована в экстрактах *L.galeobdolon*, наибольшая – в экстрактах *L.maculatum* (94,9-338,9) (рис. 2).

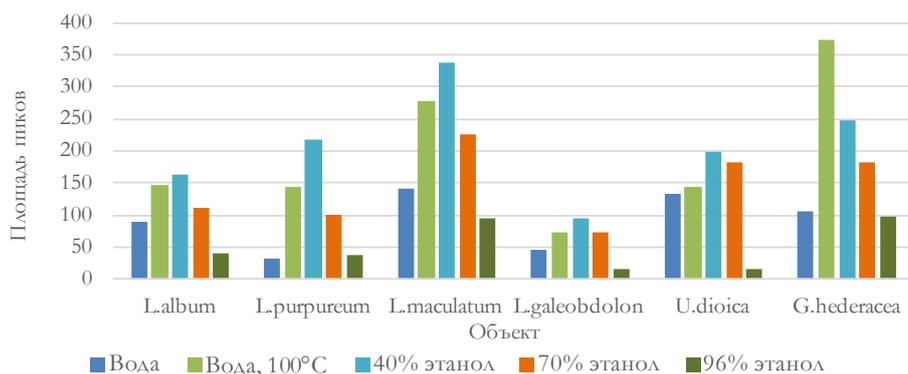


Рисунок 2. Общие площади пиков исследованных экстрактов

По содержанию хлорогеновой кислоты лидирует *L.maculatum* (45,8-206,3), наименьшее количество содержится в *L.galeobdolon* (3,6-8,4). Оптимальный экстрагент для хлорогеновой кислоты – этанол 40 % (8,4-206,3), наименее эффективный – вода при 60 °С (0-51,1) (рис. 3).

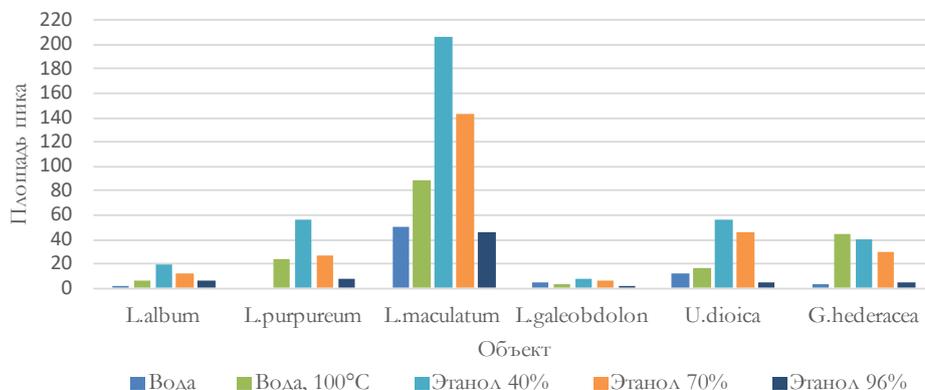


Рисунок 3. Содержание хлорогеновой кислоты в различных экстрактах

Источник с наибольшим содержанием рутина – *L.purpureum* (0-41,139), в извлечениях из *L.galeobdolon* рутин не обнаружен. Максимальная эффективность экстракции рутина этанолом 40 % (0-41,139), в водных экстрактах при 60 °С рутин не обнаружен (рис. 4).

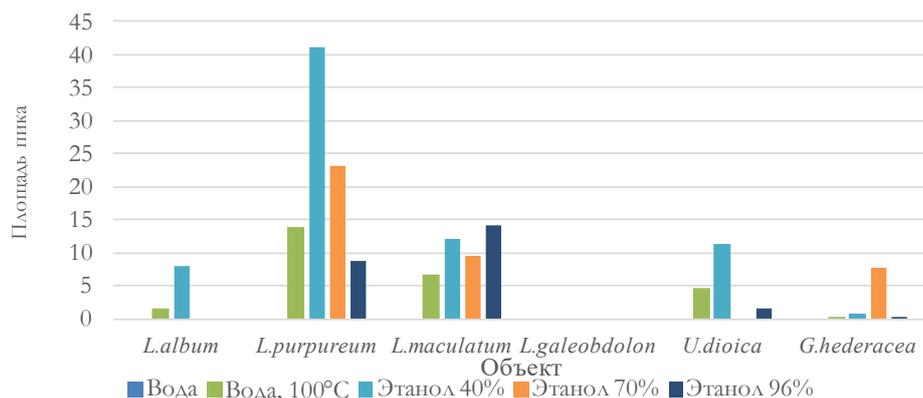


Рисунок 4. Содержание рутина в различных экстрактах

По содержанию вербаскозида превалирует яснотка крапчатая (3,648-17,176). В извлечениях из *U.dioica* и *G.hederacea* вербаскозид не обнаружен, что даёт основание считать его маркерным соединением для дифференциации данных видов. Большую эффективность продемонстрировал этанол 70 % (3,39-17,18), меньшую – вода очищенная (1,77-3,65) (рис. 5).

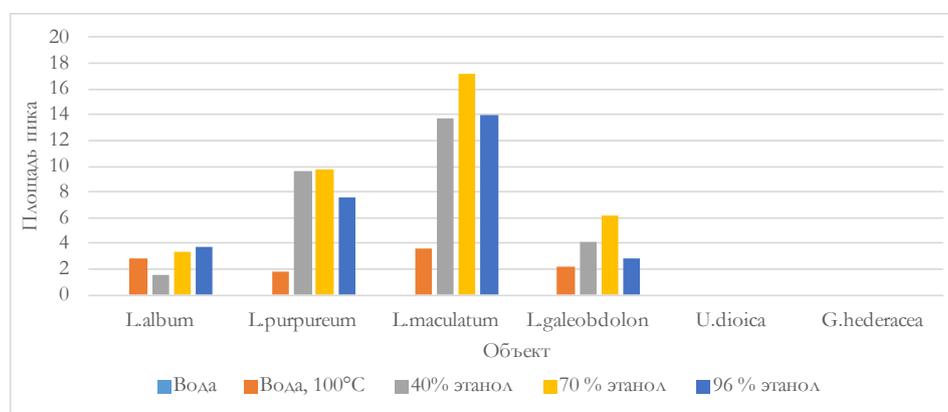


Рисунок 5. Содержание вербаскозида в различных экстрактах

Информация об идентифицированных веществах представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Вещества, идентифицированные в растениях рода *Lamium* и примесных видах

	$t_{\text{УД}}$ , мин	<i>L. album</i>	<i>L. purpureum</i>	<i>L. maculatum</i>	<i>L. galeobdolon</i>	<i>U. dioica</i>	<i>G. hederacea</i>
Вербаскозид	14,72	+	+	+	+	+	+
Кислота хлорогеновая	7,35	+	+	+	+	+	+
Кислота кофейная	9,26	-	-	-	+	-	+
Изокверцетин	15,25	+	-	-	-	-	+
Рутин	14,05	+	+	+	-	+	+
Кислота феруловая	14,79	+	-	+	+	+	-
Кислота транс-феруловая	14,80	+	-	+	+	+	-
Лютеолин-7-глюкозид	16,74	-	+	-	-	-	+

Данные ВЭЖХ подтверждают ранее полученные результаты тонкослойной хроматографии [3]: кислота хлорогеновая обнаруживается в извлечениях из всех исследованных видов, кислота кофейная в извлечениях из яснотки зеленчуковой и будры плющевидной, рутин – во всех исследованных извлечениях за исключением экстракта яснотки зеленчуковой.

Данные ВЭЖХ подтверждают ранее полученные данные спектрофотометрии (СФМ) [4]: содержание суммы определённой группы БАВ соотносится с содержанием конкретного вещества (таблица 3).

**Таблица 3 – Вещества, идентифицированные в растениях рода *Lamium* и примесных видах**

Данные, полученные методом ВЭЖХ		Данные, полученные методом СФМ	
Соединение	Вид, в котором преобладает соединение	Группа БАВ	Вид, в котором преобладает соединение
Вербаскозид	<i>L. maculatum</i>	Сумма ФС	<i>L. maculatum</i>
Хлорогеновая кислота	<i>L. maculatum</i>	Сумма ГКК	<i>L. maculatum</i>
Рутин	<i>L. purpureum</i>	Сумма флавоноидов	<i>L. purpureum</i>

Таким образом ВЭЖХ-анализ показал, что по содержанию хлорогеновой кислоты лидирует *L. maculatum* (45,8-206,3), наименьшее количество содержится в *L. galeobdolon* (3,6-8,4). Оптимальный экстрагент для хлорогеновой кислоты – этанол 40 % (8,4-206,3), наименее эффективный – вода при 60 °С (0-51,1). Источник с наибольшим содержанием рутина – *L. purpureum* (0-41,139), в извлечениях из *L. galeobdolon* рутин не обнаружен. Максимальная эффективность экстракции рутина этанолом 40 % (0-41,139), в водных экстрактах при 60 °С рутин не обнаружен. В извлечениях были идентифицированы кислоты феруловая и транс-феруловая, лютеолин-7-гликозид.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках задания 2.2.3 «Получить и стандартизировать экстракционные лекарственные формы с повышенным содержанием биологически активных веществ» (№ гос. регистрации 20220401) в рамках государственной программы научных исследований 2 «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорхимия» подпрограммы 2.2 «Синтез и направленное модифицирование регуляторов биопроцессов (Биорегуляторы)» 2021-2025 гг.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

76.31.35 Фармхимия

### ЛИТЕРАТУРА

1. A review on biological effects of *Lamium album* (white dead nettle) and its components / S Kelayeh [et al.] // J Herbmed Pharmacol. 2019. Vol. 8(3). P.185-193.
2. Государственная Фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. Т. 2. Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь; Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». 2-е изд. Минск, 2016. 1367 с.
3. Терлецкая В. А., Лукашов Р. И. Хроматографический анализ водных и водно-спиртовых извлечений из растений рода *Lamium*. // Ботаника (исследования): сборник научных трудов. Выпуск 52. Минск, 2023. С.294-300.
4. Терлецкая В. А., Лукашов Р. И. Сравнительный анализ содержания биологически активных веществ в извлечениях из травы яснотки белой и яснотки крапчатой // Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения. Сборник научных трудов X Международной научно-практической конференции молодых ученых. Москва. 2022. С.294-300.

### SUMMARY

#### QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION OF PLANTS OF THE GENUS *LAMIUM* AND RELATED SPECIES GROWING IN THE TERRITORY OF THE REPUBLIC OF BELAURS

Tsiarletskaia V.A., PhD 1<sup>st</sup> year of study (ORCID: 0009-0000-8848-4617)

Head: Lukashou R.I., Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Ph.D., Associate Professor (ORCID: 0000-0001-9547-5372)

Belarusian State Medical University

220116, Minsk, Dzerzhinsky Ave. 83, Republic of Belarus

E-mail: terleckaiava@mail.ru

Using high-performance liquid chromatography, the dominant phenolic compounds in plants of the genus *Lamium* were determined: chlorogenic acid in the *Lamium purpureum*, rutin in the *Lamium purpureum*, verbascoside in the *Lamium purpureum* and the *Lamium maculatum*. Optimal extractants for the extraction of individual biologically active substances have been established: ethanol 40 % for chlorogenic acid, ethanol 40 % for rutin, ethanol 70 % for verbascoside. Ferulic and trans-ferulic acids and luteolin-7-glycoside were identified in the extracts.

**Key words:** *Lamium album*, *Lamium purpureum*, *Lamium maculatum*, *Lamium galeobdolon*, high-performance liquid chromatography, flavonoids, hydroxycinnamic acids.

### REFERENCES

1. A review on biological effects of *Lamium album* (white dead nettle) and its components / S Kelayeh [et al.] // J Herbmed Pharmacol. 2019. Vol. 8(3). P.185-193.

2. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: in 2 vol. Vol. 2. Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal plant raw materials. / Ministry of Health of the Republic of Belarus; Republican Unitary Enterprise «Center for Expertise and Testing in Healthcare». 2nd ed. Minsk, 2016. 1367 p.

3. Terletskaia V. A., Lukashou R. I. Chromatographic analysis of aqueous and aqueous-alcoholic extracts from plants of the genus *Lamium* // Collection of scientific works «Botany (research)». – Minsk, 2023 – pp. 294-300.

4. Tsiarletskaia V.A. Comparative analysis of the content of biologically active substances in extracts from the herb white and speckled damselfish // V.A. Tsiarletskaia, R.I. Lukashou // Modern trends in the development of health-preserving technologies, Collection of scientific papers of the X International Scientific and Practical Conference of Young Scientists. – Moscow. – 2022. – P. 290-294.

УДК 638.162.1

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КРАТКОВРЕМЕННОГО ПОВЫШЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ НА АКТИВНОСТЬ АМИЛОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В МЕДЕ

Тихомиров В.А., студ. 3 курса, Филатова К.А., студ. 3 курса, Соловьева В.В., студ. 3 курса

Научный руководитель: Парамонов С.Г., к.б.н., доц. каф. Промышленной экологии СПХФУ  
(ORCID: 0000-0003-3016-9010)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: vyacheslav.tihomirov@spcru.ru

В работе представлены результаты определения активности амилолитических ферментов в меде в зависимости от предварительного кратковременного нагревания, что имитирует различные способы потребления меда. А также сравнение активности амилолитических ферментов меда с активностью *in vitro* ферментов присутствующих в ЛП, определенных тем же методом.

**Ключевые слова:** амилолитические ферменты, мед, ферментативная активность, «Фестал», полисахариды, *in vitro*.

Амилолитический процесс или амилолиз – это превращение крахмала в сахар под действием кислот или ферментов, таких как амилаза. Соответственно под амилолитическими ферментами понимают группу ферментов, имеющих общее свойство – расщепление крахмала. К группе амилолитических ферментов относятся  $\alpha$ - и  $\beta$ -амилаза, глюкоамилаза, изоамилаза, пуллуланаза и некоторые другие.

Амилаза является одним из наиболее распространенных и важных ферментов, присутствующих в живых организмах. Она играет значительную роль в процессе пищеварения у человека и других животных.

В человеческом организме присутствует несколько форм амилолитических ферментов, включая амилазу, производимую в поджелудочной железе, амилазу в слюне и амилазу в крови. Первые две формы играют ключевую роль в начальной фазе пищеварения, тогда как амилаза в крови используется для определения естественного уровня амилазной активности и диагностики некоторых заболеваний. Амилаза, или  $\alpha$ -амилаза, является гидролитическим ферментом, который разрушает гликозидные связи в полисахаридах, таких как крахмал и гликоген. Этот процесс приводит к образованию молекул глюкозы, которые затем могут быть легко усвоены организмом.

В меде также присутствуют несколько форм амилолитических ферментов и их совокупная активность обозначается диастазным числом, измеряемым в единицах Готе [5]. Этот показатель является нормируемым в товароведческой экспертизе меда, так как с одной стороны является интегральным показателем общей ферментной активности и характерным для определенных сортов меда, собираемых в разных регионах [6]. А с другой – является показателем или фальсификации (так как в искусственных сортах меда диастазное число отсутствует или минимальное), или указывает на длительное хранение или нагревание, с целью придания необходимой консистенции, натурального меда.

Активность амилолитических ферментов в меде может быть полезна для организма, так как она помогает усваивать углеводы и облегчает пищеварение. Поэтому влияние внешних факторов на изменение диастазной активности позволит определить подходы к рекомендациям потребления меда с учетом данной группы ферментов [3].

Общая зависимость активности амилолитических ферментов от температуры при хранении описана Уайтом (1964) [7]. Мы рассмотрели кратковременные воздействия на активность ферментов высоких температур, предшествующих непосредственному потреблению меда, например при добавлении меда в чай.

Следует указать, что единого метода определения амилолитической активности ферментов в меде не существует, а действующие на данный момент [9] имеют значительные (в 1,5-2 раза) расхождения в результатах [2].

**Материалы и методы.** Исследован мед натуральный, заявленный регион происхождения Краснодарский край. Влажность меда определена рефрактометром (15,5 % воды). Метод определения амилолитических ферментов использован в соответствии с «Правилами ветеринарно-санитарной экспертизы меда при продаже на рынках» (утверждены приказом Минсельхозпрода РФ 18.07.1995 N 13-7-2/365) [8]. Данный метод выбран как максимально упрощенный, что позволяет определять диастазное число без специального оборудования.

Для определения влияния на активность ферментов высоких температур пробу меда подвергали кратковременному (в течение 10 минут) нагреванию на водяной бане, чем имитировали условия добавления меда в горячую воду (или чай) перед непосредственным употреблением. Применялся следующий ряд температур: 30 °С, 40 °С, 50 °С, 60 °С, 70 °С, 80 °С [4].

В качестве опоры для сравнительной оценки воздействия на организм использован лекарственный препарат «Фестал» с эквивалентным содержанием амилазы 4500 FIP ЕД, подготовленный в виде суспензии в соотношении 0,2 г к 1000 мл воды.

Для обозначения активности амилолитических ферментов и способности расщеплять крахмал, использовали единицы Готе [10].

Единица Готе – единица измерения диастазного (амилазного) числа меда. Одной единице соответствует 1 см<sup>3</sup> 1 %-ного раствора крахмала, который разлагается за один час амилолитическими ферментами, содержащимися в одном грамме безводного вещества меда при температуре 40 градусов по Цельсию.

Полученные данные приведены в таблице.

**Таблица – Результаты определения активности амилолитических ферментов при воздействии различных температур**

№ варианта исследования	Температура	Советующее число единиц Готе, методическая погрешность
1	Начальное значение, хранение при комнатной температуре	17,9±2,5
Нагревание образца в течение 10 минут с последующим измерением показателя		
2	30°	17,9±2,5
3	40°	13,9±2,0
4	50°	10,0±1,5
5	60°	8,0±1,0
6	70°	7,0±1,0
7	80°	5,0±1,8
Сравнительные данные. Активность расщепляющих крахмал ферментов в суспензии ЛП с торговым наименованием «Фестал»		
8	Комнатная температура	17,9±2,5

Таким образом, мед с начальной активностью амилолитических ферментов 17,9 единиц Готе не меняет свою активность при кратковременном нагреве в 30 °С, и максимальное изменение: (снижение активности, до 5 единиц) наблюдается при нагреве в течении 10 минут до температуры 80 °С.

Активность амилолитических ферментов в исследуемом образце меда при стандартных условиях хранения в комнатной температуре и при кратковременном нагревании до температуры 30 °С примерно соответствует активности *in vitro* ферментов, присутствующих в 100 раз разбавленном водой ЛП, что может служить отправной точкой для исследования влияния ферментов меда на организм. Однако в других видах меда этот показатель может существенно отличаться [6], а также снижаться с разной скоростью в зависимости от условий хранения, что не позволяет давать общие рекомендации по применению меда в лечебных целях как антибактериального и противовоспалительного средства.

Нормируемым показателем в соответствии с ГОСТ 19792-2017 для натурального меда является значение диастазного числа не ниже 8 единиц Готе [1]. Таким образом, нагретый до 60 °С мед снижает количество амилолитических ферментов в 2 раза, однако в исследуемом образце все еще находится в рамках, регламентируемых нормативом.

#### **Выводы:**

Температура кратковременного, в течение 10 минут, нагрева влияет на активность амилолитических ферментов в меде.

Активность снижается с повышением температуры.

У исследуемого образца активность амилолитических ферментов сохраняется в пределах установленных ГОСТ 19792-2017 для меда натурального (не ниже 8 единиц Готе) при нагреве до 60 °С [1].

При кратковременном нагреве до температуры 30 °С активность амилолитических ферментов в меде не снижается.

Навеска в 5 грамм исследуемого меда, растворенная в 10 раз, по активности амилолитических ферментов соответствует ЛП с содержанием действующего вещества, эквивалентного 4500 FIP ЕД, растворенного в 5000 раз, что соответствует таблетке ЛП «Фестал», запитой 100 мл воды.

### **ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ**

62.01.00 Общие вопросы биотехнологии

65.09.00 Пищевое сырье и вспомогательные материалы

76.01.00 Общие вопросы медицины и здравоохранения

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Межгосударственный стандарт ГОСТ 19792-2017 Мед натуральный. Технические условия: введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 ноября 2017 г. N 1715-ст: введен

впервые: дата введения 2019.01.01 // Гарант.ру: информационно-правовой портал. URL: <https://base.garant.ru/72124706/> (дата обращения: 01.11.2023).

2. Зубова Е. Н., Леготкина Г. И. О диастазном числе меда. // Пчеловодство. 2012. N 7. С. 48-49.

3. Русакова Т. М. О диастазном числе медов. // Пчеловодство. 1984. N 10. С. 28-30

4. Русакова Т. М., Серебрякова О. В., Есенкина С. Н. Научное обоснование влияния температурного воздействия и ботанического происхождения на ферментативную активность меда // Современные проблемы пчеловодства и апитерапии : Материалы Международной научно-практической конференции, Рыбное, 18 декабря 2020 года / Под редакцией А.З. Брандорф [и др.]. Рыбное: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр пчеловодства», 2021. С. 441-449. doi: 10.51759/pchel\_api\_2021\_438.

5. Попкова М. А., Будникова Н. В., Степанцева Г. К. Биологически активные вещества мёда натурального // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. 2021. Т. 10. N 1. С. 280-283. doi: 10.48612/n1zh-6a3n-h1zh.

6. Хорн Х., Люльманн К. Все о меде : производство, получение, экологическая чистота и сбыт : [пер. с немецкого]. Москва ; Владимир : АСТ Астрель ВКТ, 2011. – 316 с.

7. White J. W., Subers M. H., Kushnir I. Effect of storage and processing temperatures on honey quality. // Fd. Technol. 1964. Vol. 18(4). P. 153-156

8. Правила ветеринарно-санитарной экспертизы меда при продаже на рынках (утв. Главным государственным ветеринарным инспектором Российской Федерации 18 июля 1995 г. N 13-7-2/365) // Гарант.ру: информационно-правовой портал. URL: <https://base.garant.ru/2108674/> (дата обращения: 27.12.2023).

9. Межгосударственный стандарт ГОСТ 34232-2017 Мед. Методы определения активности сахаразы, диастазного числа, нерастворимых веществ: введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 ноября 2017 г. N 1716-ст: дата введения 2019-01-01 // Гарант.ру: информационно-правовой портал. URL: <https://base.garant.ru/72143882/> (дата обращения: 11.11.2023).

10. Польшгалина Г. В., Чердниченко В. С., Римарева Л. В. Определение активности ферментов. М.: ДеЛиПринт, 2003. 375 с.

## SUMMARY

### DETERMINING THE INFLUENCE OF A SHORT-TERM INCREASE IN TEMPERATURE ON THE ACTIVITY OF AMYLOLYTIC ENZYMES IN HONEY

Tikhomirov V.A., 3<sup>rd</sup> year student, Filatova K.A., 3<sup>rd</sup> year student, Solovyova V.V., 3<sup>rd</sup> year student

Scientific supervisor: Paramonov S.G., PhD, Associate Professor. Industrial ecology SPCPU

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197022, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: vyacheslav.tikhomirov@spcpu.ru

The paper presents the results of determining the activity of amylolytic enzymes in honey depending on preliminary short-term heating, which imitates various methods of honey consumption. And also a comparison of the activity of amylolytic enzymes of honey with the in vitro activity of enzymes present in the drug, determined by the same method.

**Key words:** *amylolytic enzymes, honey, enzymatic activity, «Festal», polysaccharides, in vitro.*

## REFERENCES

1. Interstate standard GOST 19792-2017 Natural honey. Technical conditions: put into effect by order of the federal agency for technical regulation and metrology dated November 9, 2017 N 1715-st: first introduced: date of introduction 2019.01.01 // Garant.ru: information and legal portal. URL: <https://base.garant.ru/72124706/> (Accessed: 01.11.2023). (In Russ)

2. Zubova E. N., Legotkina G. I. About the diastase number of honey. // Beekeeping. 2012. N.7. P. 48-49. (In Russ)

3. Rusakova T. M. About the diastase number of honeys. // Beekeeping. 1984. N. 10. P. 22-23. (In Russ)

4. Rusakova T. M., O. V. Serebryakova, S. N. Yesenkina Scientific substantiation of the influence of temperature exposure and botanical origin on the enzymatic activity of honey // Modern problems of beekeeping and apitherapy: Materials of the International scientific- practical conference, Rybnoye, December 18, 2020 / Edited by A.Z. Brandorf [et al.]. Rybnoye: Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Scientific Center for Beekeeping», 2021. P. 441-449. doi: 10.51759/pchel\_api\_2021\_438. (In Russ.)

5. Popkova M. A., Budnikova N. V., Stepantseva G. K.. Biologically active substances of natural honey // Collection of scientific papers of the Krasnodar scientific center for animal science and veterinary medicine. 2021. Vol. 10(1). P. 280-283. doi: 10.48612/n1zh-6a3n-h1zh. (In Russ.)

6. Horn H., Lullmann K. All about honey: production, receipt, environmental friendliness and marketing: [translation from German]. Moscow ; Vladimir: AST Astrel VKT, 2011. 316 p. (In Russ.)

7. White J. W., Subers M. H., Kushnir I. Effect of storage and processing temperatures on honey quality. // Fd. Technol. 1964. Vol. 18(4). P. 153-156

8. Rules for veterinary and sanitary examination of honey for sale in markets (approved by the chief state veterinary inspector of the Russian Federation on July 18, 1995 N 13-7-2/365) // Garant.ru: information and legal portal. URL: <https://base.garant.ru/2108674/> (Accessed: 27.12. 2023). (In Russ.)

9. Interstate standard GOST 34232-2017 Honey. Methods for determining the activity of sucrase, diastase number, insoluble substances: put into effect by order of the Federal agency for technical regulation and metrology dated November 9, 2017 N 1716-st: date of introduction 2019.01.01 // Garant.ru: information and legal portal. URL: <https://base.garant.ru/72143882/> (Accessed: 11.11.2023). (In Russ.)

10. Polygalina G. V. Cherednichenko V. S., Rimareva L. V. Determination of enzyme activity. M.: DeLiprint, 2003. 375 p. (In Russ.)

УДК 615.32

## ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ВЬЮНКА ПОЛЕВОГО (*CONVOLVULUS ARVENSIS* L.) И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ *IN SILICO*

Федоров А.Е., студ. 5 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, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** [aleksandr.fedorov@spcru.ru](mailto:aleksandr.fedorov@spcru.ru)

В работе представлены результаты фитохимического анализа травы вьюнка полевого (*Convolvulus arvensis* L.). Описаны условия получения водного-спиртового экстракта, содержащего сумму биологически активных веществ. Представлена последовательная жидкость-жидкостная экстракция водно-спиртового извлечения из сырья растворителями с различной полярностью. На основании имеющихся литературных данных об индивидуальных соединениях проведено компьютерное прогнозирование биологической активности методом *in silico*.

**Ключевые слова:** вьюнок полевой, PASSOnline, ВЭЖХ, жидкость-жидкостная экстракция, *in silico*, вторичные метаболиты.

**Цели.** Провести фитохимический анализ надземной части вьюнка полевого. Провести компьютерное прогнозирование фармакологической активности вторичных метаболитов.

**Задачи.** Получить водно-спиртовой экстракт надземной части вьюнка полевого. Используя метод жидкость-жидкостной экстракции, выделить гексановую, дихлорметановую и бутанольную фракции. Применяв метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), оценить количество индивидуальных соединений во фракциях с дальнейшей перспективой их разделения методами колоночной и препаративной хроматографии. Определить фармакологические эффекты вторичных метаболитов методом *in silico*.

Открытие и методы выделения новых биологически активных веществ являются фундаментальными направлениями современной фармакогнозии. Современная наука постоянно ищет новые методы, способствующие её развитию. На данный момент, основными можно бесспорно назвать физико-химические методы, в частности, хроматографические. Введение их в практику открыло перед исследователями новые методы поиска биологических соединений. В результате использования комбинации тонкослойной, жидкостной, газовой, колоночной, препаративной хроматографий происходит постоянное совершенствование исследовательских и аналитических методик, результатом которых является открытие новых вторичных метаболитов. В перспективе они могут быть использованы в медицине как индивидуальные вещества, так и в комбинации с другими субстанциями.

Вьюнок полевой (*Convolvulus arvensis* L.) – многолетнее травянистое растение из семейства вьюнковые – *Convolvulaceae*. Стебель вьющийся, тонкий, голый или покрытый очень короткими волосками, ребристый, достигающий в длину более 1 м.

Листья очередные, простые, длинночерешковые, треугольной, продолговато-яйцевидной или ланцетной формы, 2-5 см длиной, при основании стреловидные или копьевидные, цельнокрайние, с заостренной верхушкой, голые или редкоопушенные.

Цветки (1-2(3)) на длинных цветоножках располагаются в пазухах листьев. Являются правильными, обоеполыми. 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 тычинок неравной длины. Гинецей ценокарпный с верхней завязью. Плод – коробочка, как правило, с 4 семенами [1].

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 территории европейской части России распространен повсеместно 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.

Вьюнок полевой представляет собой достаточно интересный объект для фитохимического изучения. 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. Обнаружен пентациклический тритерпеновый сапонин –  $\alpha$ -амирин. Была

выделена флавоноидная фракция, представленная производными кверцетина и кемпферола. Идентифицированы кумарины и фенольные кислоты. К специфическим веществам можно отнести смолу конвольвулин, при гидролизе которой образуются *arvensis acids A-L*, агликоны данных кислот представляет собой 11S-гидрокси кислоты [2,3].

**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 и в июле 2023 года на территории Новгородской области. Трава (олиственные цветочные побеги длиной до 40 см) была высушена воздушно-тенивым способом, измельчена и просеяна сквозь сито с размером отверстий 2 мм.

Суммарный экстракт надземной части вьюнка полевого получали методом многократной мацерации при комнатной температуре (17 циклов), используя в качестве экстрагента этиловый спирт 95 %. Масса сырья составила 300 г, количество экстрагента – 2000 мл. Извлечение каждый раз упаривали до минимального объема с помощью установки для регенерации растворителей Heidolph Hei-VapAdvantage ML/G3 при давлении в 200-250 мбар, 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 «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

Для прогнозирования биологической активности индивидуальных соединений – продуктов гидролиза конвольвулина использован интернет-ресурс PASSOnline. Результат представлен в виде числовых значений *Pa* (наличие активности) и *Pi* (отсутствие активности). PASSOnline предсказывает наличие активности на основании структурной формулы со средней точностью 95 % [4]. 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.

**Результаты и обсуждение.** Выделение вторичных метаболитов, в первую очередь, основано на получении экстракта. В качестве экстрагента преимущественно используются низкомолекулярные спирты. В текущем анализе выбор был сделан в пользу этилового спирта, за счет его доступности, меньшей токсичности и универсальности в качестве экстрагента.

После получения суммарного водно-спиртового извлечения необходимо получить фракции органическими растворителями различной полярности.

Для получения гексановой фракции к экстракту добавляли порцию гексана в объеме 200 мл, после чего проводили экстракцию в течение 5 минут, после чего оставляли на 10 минут до перехода биологических соединений в органический слой и появления границы раздела фаз. Затем из колбы декантировали гексановый слой, упаривали извлечение до минимального объема с помощью установки для регенерации растворителей Heidolph Hei-VapAdvantage ML/G3 при давлении 500 мбар. Отогнанный экстрагент вновь использовали для получения извлечения до тех пор, пока очередное извлечение не стало почти бесцветным.

Для получения дихлорметановой фракции к экстракту добавляли порцию дихлорметана в объеме 200 мл, после чего проводили экстракцию в делительной воронке (так как дихлорметан имеет большую плотность, чем спирт) в течение 5 минут, после чего оставляли на 10 минут до перехода биологических соединений в органический слой и появления границы раздела фаз. Нижнюю органическую фазу сливали в круглодонную колбу. Упаривали извлечение до минимального объема с помощью установки для регенерации растворителей Heidolph Hei-VapAdvantage ML/G3 при давлении 900 мбар. Отогнанный экстрагент вновь использовали для получения извлечения до тех пор, пока очередное извлечение не стало почти бесцветным.

Для получения бутанольной фракции к экстракту добавляли порцию бутанола в объеме 200 мл, после чего проводили экстракцию в течение 5 минут, после чего оставляли на 10 минут до перехода биологических соединений в органический слой и появления границы раздела фаз. Затем из колбы декантировали бутанольный слой, упаривали извлечение до минимального объема с помощью установки для регенерации растворителей Heidolph Hei-VapAdvantage ML/G3 при давлении 80 мбар. Отогнанный экстрагент вновь использовали для получения извлечения до тех пор, пока очередное извлечение не стало почти бесцветным.

После получения всех фракций их подвергали исследованию методом ВЭЖХ. Полученные хроматограммы представлены на рисунках 1, 2, 3 и 4.

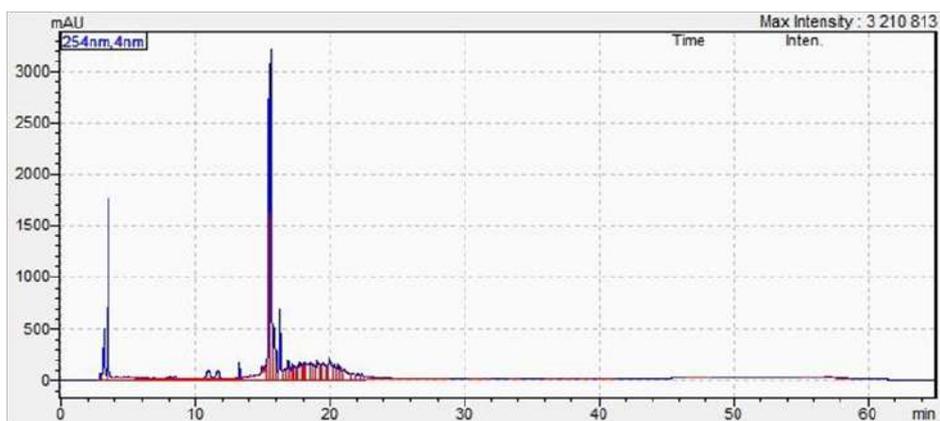


Рисунок 1. Хроматограмма водно-спиртовой фракции

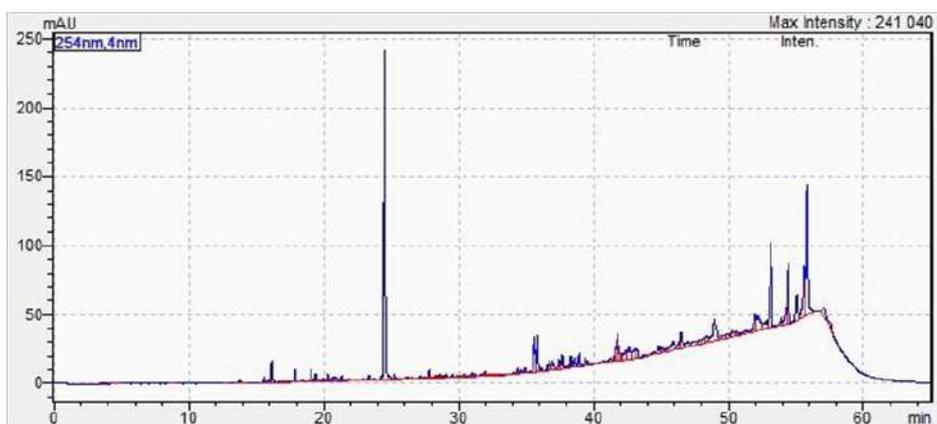


Рисунок 2. Хроматограмма гексановой фракции

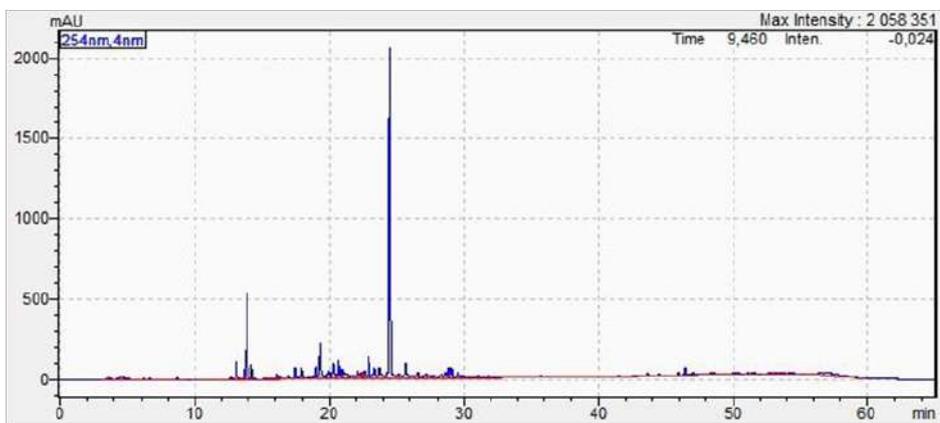


Рисунок 3. Хроматограмма дихлорметановой фракции

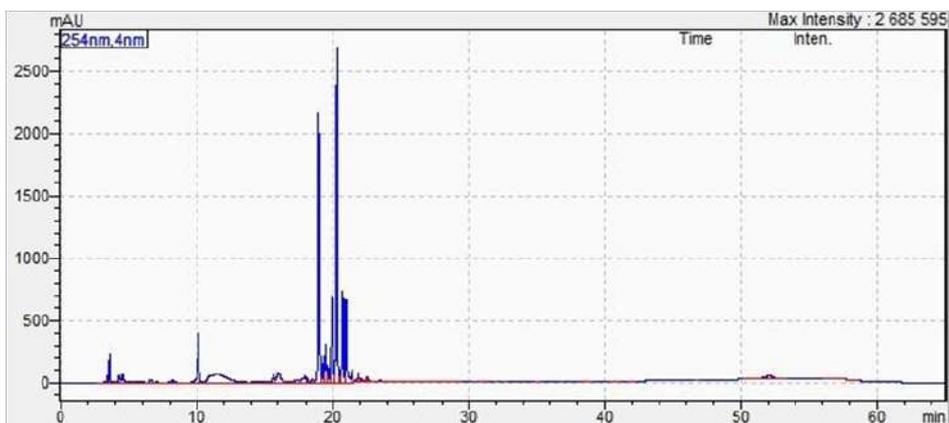


Рисунок 4. Хроматограмма бутанольной фракции

Таким образом, можно сделать вывод о том, что наиболее перспективными для дальнейшего выделения индивидуальных веществ являются дихлорметановая и бутанольная фракции (по количеству пиков на хроматограмме).

В 2018 году группа китайских ученых занялась изучением конвольвулина. В ходе исследований в результате щелочного гидролиза смолы были выделены Arvensic acids A-D. Было установлено их строение на основе спектроскопических исследований. Все они обладают одинаковым гептасахаридными структурами, состоящими из одной части D-фукозы, двух L-рамнозы и четырех остатков D-глюкозы. Разница между этими кислотами заключается в агликоне, который представляет собой 12*S*-гидроксипентадекановую для **кислоты А**, 12*S*-гидроксигексадекановую для кислоты В, 3*S*, 12*S*-дигидроксипентадекановую для **кислоты С и 3*S***, 12*S*-дигидроксигексадекановую для кислоты D [5].

В 2019 году группа тех же ученых обнаружила кислоты E-J. Они были определены как гептасахариды или гексасахариды, содержащие 2 остатка D-фукозы, 4 остатка D-глюкозы и остаток L-рамнозы. Для кислот E, G и I в качестве агликона представлена 11*S*-гидроксигептасахаридная кислота, а для соединений F, H и J в качестве агликона представлена 11*S*-гидроксигексадекановая кислота. Соединения E, G и I являются первыми представителями смоляных гликозидов с 11*S*-гидроксигептасахаридной кислотой в качестве агликона [6].

В 2021 году те же ученые открыли кислоты K и L. Они обладают одинаковой пентасахаридной цепью, состоящей из одной единицы D-фукозы, трех единиц D-глюкозы и одной L-рамнозы. Было идентифицировано, что агликон соединения K представляет собой 11*S*-гидроксигептасахаридную кислоту, тогда как соединение L содержало в качестве агликона 11*S*-гидроксигексадекановую кислоту [3].

Используя интернет-ресурс PASSOnline были исследованы кислоты (arvensic acids K, L), производные щелочного гидролиза конвольвулина.

**Таблица – Спрогнозированная методом *in silico* биологическая активность arvensic acids K, L**

Эффект	$P_a$
Холестерин-антагонистический	0,946
Антипротозойный	0,946
Противоинфекционный	0,933
Вазопротекторный	0,929
Иммуностимулирующий	0,922
Гепатопротективный	0,912
Антиканцерогенный	0,861
Антитромботический	0,849
Противогрибковый	0,805

**Заключение.** Изучив биологическую активность кислот – продуктов щелочного гидролиза конвольвулина, можно сделать вывод, что они имеют достаточно большой спектр действия. Потенциально их можно использовать для терапии патологий, относящихся к различным системам организма. Наибольший интерес вызывает противохолестеринный эффект, действие против инфекционных и канцерогенных агентов.

Оценив результаты ранних исследований, можно предположить, что алкалоиды вьюнка полевого за счет их действия на Н-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 они обладают Р-витаминной активностью.

В совокупности индивидуальные соединения надземной части вьюнка полевого показали высокую вероятность активности в стабилизации мембран клеток, антиканцерогенной активности.

Для определения данных эффектов следует проводить эксперименты с индивидуальными соединениями, выделенными из надземной части вьюнка полевого. Промежуточные результаты выделения индивидуальных соединений показали, что наиболее перспективными являются дихлорметановая и бутанольная фракции.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

## ЛИТЕРАТУРА

- Новикова М. А., Алексеев Ю. Е. Вьюнок полевой // Биологическая флора Московской области. Москва: Изд. Гриф и Ко, 2003. N 15. С.176-196.
- Manbir K., Kalia A. N. Convolvulus arvensis – a useful weed. // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2012. Vol.4(1). P. 38-40.
- Arvensic acids K and L, components of resin glycoside fraction from Convolvulus arvensis / Lu Y. [et al.] // Natural product research. 2021. Vol.35(14). P. 2303-2307. DOI: 10.1080/14786419.2019.1672069.
- PASSonline . Way2Drug : web-resurs. Available at: www.way2drug.com/PASSOnline (Accessed 11.02.2024).
- Arvensic acids A-D, novel heptasaccharide glycosidic acids as the alkaline hydrolysis products of crude resin glycosides from Convolvulus arvensis / Fan B. [et al.] // Fitoterapia. 2018. Vol. 131. P. 209-214. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.10.029

## SUMMARY

### PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF ABOVEGROUND PART OF THE FIELD BINDWEED (*CONVOLVULUS ARVENSIS* L.) AND PREDICTION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF INDIVIDUAL COMPOUNDS BY THE *IN SILICO* METHOD

Fedorov A.E., 5<sup>th</sup> 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

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

**E-mail:** aleksandr.fedorov@spcpcu.ru

The article presents the results of phytochemical analysis of Field bindweed aboveground part (*Convolvulus arvensis* L.). The conditions for obtaining an aqueous-alcoholic extract containing a sum of biologically active substances are described. Sequential liquid-liquid extraction of aqueous-alcoholic extract from raw materials with solvents of different polarities is presented. 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.

**Key words:** *Field bindweed, PASSOnline, HPLC, liquid-liquid extraction, in silico, secondary metabolites.*

## REFERENCES

1. Novikova M. A., Alexeev Yu. E. Field bindweed // Biologicheskaja flora Moskovskoj oblasti. Moskva: Izd. Grif i Ko, 2003. Vol. 15. P. 176-196. (In Russ.)
2. Manbir K., Kalia A. N. Convolvulus arvensis – a useful weed. // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2012. Vol.4(1). P. 38-40.
3. Arvensic acids K and L, components of resin glycoside fraction from Convolvulus arvensis / Lu Y. [et al.] // Natural product research. 2021. Vol.35(14). P. 2303-2307. DOI: 10.1080/14786419.2019.1672069.
4. PASSonline. Way2Drug : web-resurs. Available at: www.way2drug.com/PASSOnline (Accessed 11.02.2024).
5. Arvensic acids A-D, novel heptasaccharide glycosidic acids as the alkaline hydrolysis products of crude resin glycosides from Convolvulus arvensis / Fan B. [et al.] // Fitoterapia. 2018. Vol. 131. P. 209-214. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.10.029
6. Glycosidic acids with unusual aglycone units from convolvulus arvensis / Fan B. [et al.] // J. Nat. Prod. 2019. Vol. 82(6). P. 1593-1598. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b00056

УДК 61:615.1

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ВИТЕКСА СВЯЩЕННОГО ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Цагельник В.И., студ. 4 курса

Руководители: Дудецкая Н.А., канд. фарм. наук, доцент,

Рудь Н.К., канд. фарм. наук, старший преподаватель

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** valeriya.cagelnik@spcpcu.ru

В настоящее время гинекологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности и инвалидности у женщин по всему миру. Они оказывают значительное влияние на физическое и психологическое благополучие женщин, а также на социально-экономическую стабильность общества. Классическая терапия лекарственными препаратами не всегда бывает безопасна и может стать причиной тяжелых последствий. С каждым годом население отдаёт предпочтение препаратам на основе лекарственного растительного сырья. Фитопрепараты могут быть полезны при лечении женских заболеваний, так как многие растения содержат активные вещества, которые могут оказывать положительное влияние на организм. Одним из таких растений является прутняк обыкновенный, который в настоящее время не является официальным видом, качество его сырья не регламентируется нормативной документацией, действующей Государственной Фармакопеей (ГФ XV).

**Ключевые слова:** *витекс священный, прутняк обыкновенный, Vitex agnus-castus, витекса священного плоды, предменструальный синдром, масталгия, Мастодион, Циклодинон.*

Витекс священный, или Прутняк обыкновенный (*Vitex agnus-castus* L.) – вид древовидных кустарников рода витекс семейства яснотковые (*Lamiaceae*). Произрастает преимущественно в субтропиках: на юге Европы, в Средиземноморье,

на южном побережье Крыма и Кавказе. Экстракт из плодов *Vitex agnus-castus* включен в Фармакопею Европы и Великобритании (European Pharmacopoeia и BP).

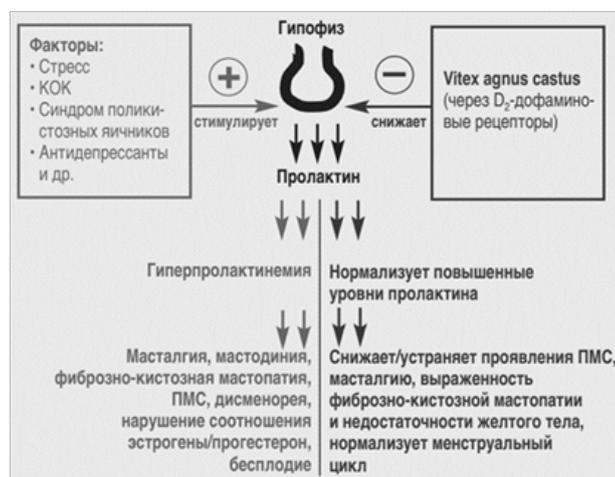
Основными биологически активными соединениями в составе извлечений плодов *Vitex Agnus-castus* являются:

1. полифенолы, флавоноиды, О-дифенолы и антоцианы;
2. фитостероиды ( $\beta$ -розастерол,  $\beta$ -ситостерол,  $\beta$ -даукостерол, в т.ч. такие экистероиды, как витикостерон E);
3. иридоидные гликозиды (например, аукубин и агнозид);
4. дитерпеноиды и лигнаны.

Комплексное действие экстрактов витекса обусловлено фармакологическими свойствами этих компонентов.

Плоды данного растения широко используются в традиционной медицине разных стран для устранения симптомов ПМС и менопаузы, улучшения психоэмоционального состояния женщин, нормализации менструального цикла, а также служат лекарственным растительным сырьём для получения официальных лекарственных средств.

Одной из частых причин этих нарушений является гиперпролактинемия. Часто гиперпролактинемия ассоциирована с заболеваниями молочных желез (циклическая мастодиния, фиброзно-кистозная мастопатия, галакторея) и нарушениями менструального цикла, а также опухолью гипофиза. При медикаментозном лечении гиперпролактинемии наиболее часто используются агонисты дофамина. На рисунке показано, как действует прутняк обыкновенный на уровень пролактина при воздействии на организм женщины различных факторов (стресс, приём КОК и др.), его фармакологическое действие.



Рисунок

Из литературных данных известно, что в основе механизма действия экстракта плодов витекса лежит взаимодействие его вторичных метаболитов с дофаминовыми рецепторами гипоталамо-гипофизарной системы. Наряду с этим в опытах *in vitro* показано, что фармакологический эффект фракций данного растительного сырья обусловлен взаимодействием с опиоидными рецепторами центральной нервной системы, а также непосредственно эстрогенной активностью, т.е. обладает комплексным действием. Среди соматических симптомов ПМС (предменструальный синдром) одно из ведущих мест занимает масталгия. Встречаются, однако, и другие болевые симптомы. Они также реагируют на терапию экстрактом витекса священного, что было показано в консервативном метаанализе соответствующих исследований. Эту реакцию трудно объяснить одним только снижением уровня пролактина. Стабилизация центрального дофаминергического ответа на стресс вносит свой вклад в уменьшение боли.

Компоненты экстракта витекса священного, в частности флавоноид кастипин, проявляют опиоидэргическую активность. Известно три типа опиатных рецепторов ( $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -рецепторы). Активация всех трех видов снижает интенсивность боли. Опиоидэргическая (т.е. эндорфиноподобная) активность компонентов экстракта витекса священного имеет относительно невысокую интенсивность. Поэтому она лишь дополняет и усиливает основной, дофаминимитический эффект.

Настолько ли эффективен витекс священный при терапии женских заболеваний?

Современные лекарственные препараты, содержащие стандартизированный экстракт *Vitex agnus-castus*: Мастодинон® и Циклодинон® (Бионорика SE, Германия) применяются при функциональной гиперпролактинемии, масталгии, нарушениях менструального цикла, предменструальном синдроме, дисменорее. Благодаря устранению избыточной секреции пролактина препараты нормализуют уровень половых гормонов, корректируют овуляторные расстройства, устраняют или смягчают выраженность масталгии и других болевых симптомов.

Об эффективности применения Мастодинона и Циклодинона в клинической практике можно судить на основании результатов целого ряда исследований.

В научной статье Рожковой Н. И. и соавторов отражено изучение эффективности применения препарата Мастодинон® для лечения масталгии у женщин в пре- и перименопаузе. Исследование проводилось в течение 12 мес. Пациентки, предъявляющие жалобы на боли в молочной железе, проходили комплексное обследование (клинико-рентгено-сонографическое) и анкетирование при первом визите и далее каждые 6 мес. Прием и обследование пациенток проводился трижды: до начала лечения, через 6 мес. после его начала и через год. Терапия проводилась 2 курсами по 3 мес. с перерывами 2,5-3 мес.

В результате было обследовано 38 пациенток в возрасте 45–56 лет. Большинство женщин данной группы многие годы наблюдались по поводу мастопатии различных форм и степеней выраженности.

Через 6 месяцев после начала приема Мастодинона большинство пациенток отметили уменьшение или отсутствие болезненности в молочной железе, улучшение психоэмоционального состояния, восстановление нормального сна. Положительный эффект разной степени наблюдался у 71,05 % пациенток. Через 1 год после начала лечения выявлена стабилизация лечебного действия препарата Мастодинон® в 83,3 % случаев в виде отсутствия возобновления болей в молочной железе или отсутствия усиления болевого симптома у тех женщин, у которых боли не были полностью купированы.

Циклодинон, в отличие от Мастодинона, не является комбинированным препаратом витекса и в клинической практике применяется девочками-подростками и девушками до 18 лет, несмотря на то, что в инструкции указан возраст с 18 лет.

Согласно исследованию Брюхиной Е. и соавторов: целью исследования стала оценка клинической эффективности препарата Циклодинон® при лечении нарушений менструального цикла (НМЦ) у подростков. Основную группу составили 20 девушек в возрасте 15–18 лет с гипоменструальным синдромом, которые, кроме общепринятой негормональной терапии, ежедневно непрерывно принимали Циклодинон® по 1 таблетке (40 мг) 1 раз в день в течение 4 мес. В группу сравнения включены 18 девушек, которые получали циклическую витаминотерапию в сочетании с физиолечением по общепринятым рекомендациям. Через 4 месяца наблюдения установлена нормализация менструального цикла у 15 (75 %) девушек основной группы и у 11 (61,1 %) – в группе сравнения. Положительный эффект от негормонального лечения преимущественно достигли в тех случаях, где провоцирующим моментом нарушения менструального цикла явились психические и физические перегрузки, смена часового пояса, резкое снижение массы тела. Из 10 девушек, у которых НМЦ развились после приема КОК, в половине случаев наступила нормализация ритма менструаций при использовании Циклодинона®, что подтверждает достаточную эффективность и хорошую переносимость препарата.

Высокое содержание в препаратах Циклодинон® и Мастодинон® стандартизированного экстракта плодов *Vitex agnus-castus* обеспечивает их оптимальный терапевтический эффект. Их компоненты нормализуют уровень половых гормонов, способствуют удлинению лютеиновой фазы, корректируют овуляторные расстройства, помогают в лечении масталгии, а ритмичная их выработка приводит к нормализации менструального цикла. Также наличие в составе фитопрепаратов специфических компонентов, оказывающих дофаминергическое действие, позволяет широко применять препараты для устранения стрессовой или наведенной заболеваниями репродуктивной системы гиперпролактинемии.

Терапевтический эффект лекарственных растительных препаратов на основе экстрактов плодов *Vitex agnus-castus*, низкая частота побочных явлений и аллергических реакций позволяют рекомендовать их в качестве монотерапии или в составе комплексной терапии большого спектра гинекологических заболеваний и состояний у девушек и женщин различного возраста. Актуальной также является разработка фармакопейной статьи на ЛРС и, как следствие, новых методик оценки качества ЛРС.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия



**ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА  
И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

## ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ФЛОТИРУЮЩИХ ТАБЛЕТОК, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ПРОЦЕССЕ РАЗРАБОТКИ И ВНУТРИПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ

Виноградов В.П.<sup>1,2</sup>, асп. 3 года обучения (ORCID: 0000-0001-8726-6407),

Эльван А.Х.<sup>1</sup>, маг. 3 года обучения (ORCID: 0009-0007-9899-9922)

Руководитель: Блынская Е.В.<sup>1,2</sup>, доктор фармацевтических наук, доцент ИБХТН РУДН, заведующий лабораторией технологии лекарственных препаратов отдела качества и технологии лекарственных средств (ORCID: 0000-0002-9494-1332)

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы  
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

125315, Москва, ул. Балтийская 8, Российская Федерация

E-mail: vladim.vinogradoff2013@gmail.com

Флотирующие лекарственные формы представляют собой разновидность гастроретентивных систем доставки, удерживающихся в желудке на поверхности его содержимого в течение заданного времени за счёт низкой плотности. Данные лекарственные препараты (ЛП) во всех исполнениях вследствие своих особенностей – направленной доставки и контролируемого высвобождения активной фармацевтической субстанции (АФС) обладают специфическими показателями качества, которые необходимо оценивать в процессе разработки и внутрипроизводственного контроля. Однако к настоящему моменту методики анализа и перечень необходимых параметров соответствующих лекарственным форм (ЛФ) не утверждены.

**Ключевые слова:** флотирующие системы доставки лекарственных средств; гастроретентивные системы доставки лекарственных средств; плавучесть; время задержки всплытия; оценка качества.

**Цель исследования:** составление перечня показателей качества флотирующих таблеток, применяемых на этапе разработки ЛФ и в процессе их производства.

**Методы исследования:** анализ обзорных статей, посвящённых контролю качества флотирующих лекарственных форм, опубликованных за последние 15 лет и представленных в базах данных Scopus, PubMed, Web of Science, найденных с помощью 30 наиболее распространённых ключевых слов, среди которых: gastroretentive drug delivery systems, gastroretentive systems, floating dosage forms, floating drug delivery system, floating tablets, buoyant dosage form и т.д.

Выбор показателей и методов оценки качества ЛП строится прежде всего на основе локальных и международных требований к проведению испытаний соответствующей ЛФ. Соответственно в перечень включаются такие общепринятые и неотъемлемые параметры как: «Описание», «Однородность массы», «Однородность дозирования», «Прочность на раздавливание», «Истираемость», «Количественное определение», «Остаточные органические растворители», «Определение вспомогательных веществ» и «Микробиологическая чистота» (таблица).

Таблица – Показатели качества флотирующих таблеток

Показатели качества					
В процессе разработки		В процессе выпускающего контроля		В процессе производства «он-лайн»	
1	Описание		Этап приготовления таблеточной смеси		
2	Однородность массы/ Однородность дозирования		1	Описание	
3	Потеря в массе при высушивании или Вода		2	Потеря в массе при высушивании	
4	Прочность на раздавливание		3	Количественное определение	
5	Истираемость		Этап получения таблеток		
6	<b>Растворение</b>		1	Описание	
7	Количественное определение		2	Средняя масса	
8	Остаточные органические растворители		3	Однородность массы	
9	Определение вспомогательных веществ		4	Диаметр	
10	Микробиологическая чистота		5	Высота	
<b>Специфические испытания</b>			6	Прочность на раздавливание	
11	Время задержки всплытия		7	Истираемость	
12	Полное время флоатации		8	Растворение	
13	Объемная плотность		9	Количественное определение	
14	Сила флоатации		10	Время задержки всплытия	
15	Индекс набухания		12	Полное время флоатации	
16	Индекс эрозии		11	Объёмная плотность	
17	Прочность геля				
18	Пористость				

Показатель «Распадаемость», как правило, исключается из соответствующих планов и спецификаций, так как ФЛФ относится к ЛФ с модифицированным или контролируемым высвобождением АФС. Тест «Растворение» ФЛФ обладает определёнными особенностями, среди которых: применение 0,1 N хлористоводородной кислоты в качестве основной среды растворения, длительность проведения (4–8 ч), специфика выбора прибора (в большинстве случаев прибор II или модифицированные устройства).

К специфическим нефармакопейным показателям качества плавающих систем доставки относятся «Время задержки всплытия», «Полное время флотации» – данные показатели позволяют судить о реальной способности ФЛФ удерживаться в желудке в течение заданного времени, поэтому как правило их значений достаточно для того чтобы охарактеризовать ЛП, «Объёмная плотность» также позволяет описать данное свойство, однако должно подтверждаться результатами вышеперечисленных испытаний. «Индекс набухания», «Индекс эрозии», «Прочность геля» и «Пористость» позволяют объяснить механизмы достижения флотации, соответственно их применение в условиях фармацевтического производства не несёт значительной практической значимости, но является неотъемлемым в процессе разработки ЛФ.

Показатели, значение которых позволяет предупредить вероятность получения несоответствующего спецификации продукта, оцениваемые «он-лайн», определяются на основе анализа риска влияния особенностей тех или иных этапов на качество готовой ЛФ, и устанавливаются в каждом конкретном случае, однако наиболее распространённые и значительные перечислены в таблице.

В результате исследования были установлены основные показатели, применяемые в процессе оценки качества флотирующихся таблеток, выделены специфические, не описанные в фармакопеях, параметры, позволяющие подтвердить гастрорезистивную способность ЛФ или описать механизм её реализации, которые были распределены в соответствии с пригодностью для проведения контроля ЛП и полупродуктов в процессе разработки, производства «он-лайн» и выпуске продукции.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.39 Готовые лекарственные формы

УДК 615.2

#### ПОДБОР ОПТИМАЛЬНОГО НАПОЛНИТЕЛЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ N-БЕНЗИЛ-N-МЕТИЛ-1-ФЕНИЛПИРРОЛО[1,2- $\alpha$ ]ПИРАЗИН-3-КАРБОКСАМИД

Гаврилов Д.И.<sup>1</sup>, асп. 3 года обучения (ORCID: 0000-0001-8821-4174)

Руководитель: **Блынская Е.В.**<sup>1,2</sup>, доктор фармацевтических наук, заведующий лабораторией технологии лекарственных препаратов отдела качества и технологии лекарственных средств (ORCID: 0000-0002-9494-1332)

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

125315, Москва, ул. Балтийская 8, Российская Федерация

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы  
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.10, Российская Федерация

**E-mail:** dimagavrilov@list.ru

В данном исследовании осуществляется подбор наполнителя для создания таблеток ГМЛ-1 по технологии влажного гранулирования. Определено, что оптимальным наполнителем является МКЦ-101.

**Ключевые слова:** ГМЛ-1, наполнитель, влажная грануляция, таблетки, вспомогательные вещества.

Стандартный набор вспомогательных веществ (ВВ) в таблетках, которые получают при помощи технологии влажного гранулирования, содержит один или комбинацию из нескольких наполнителей, связующее для образования гранул и увеличения прочности таблеток при одновременном уменьшении усилия давления прессования, дезинтегрант для ускорения процесса распадаемости таблетки, а также соединения, которые способствуют скольжению гранул относительно друг друга и препятствуют налипанию таблеточной смеси в процессе прессования.

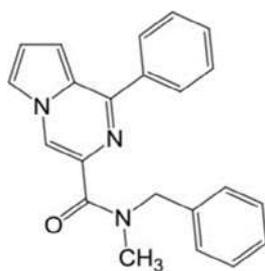
В ходе фармацевтической разработки выбор наполнителя выполняется в первую очередь.

**Целью** данного исследования является подбор оптимального наполнителя для получения таблеток ГМЛ-1 методом влажной грануляции.

**Материалы.** Активная фармацевтическая субстанция (АФС) – N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2- $\alpha$ ] пипразин-3-карбоксамид (ГМЛ-1) (ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Российская Федерация, Москва);

**Вспомогательные вещества:** микрокристаллическая целлюлоза 101 (МКЦ-101) (Microcel MCC 101, Blanver, PLC, Бразилия), Лактозы  $\alpha$ -моногидрат (Lactochem, DFE Pharma), Двухосновный кальция фосфат дигидрат (EMCOMPRESS, JRS Pharma, Германия), вода очищенная (ВО).

**Оборудование:** Тестер сыпучести порошков, тестер насыпной плотности, тест истираемость таблеток (ERWEKA, Германия), тест прочности (COPLEY, Великобритания), тест распадаемость (PHARMATEST, Германия)



Структурная формула ГМА-1 (Молекулярная масса 341.41 г/моль, температура плавления 112.5-117.5°C)

1. *Сыпучесть порошков, угол откоса.* Испытания проводят согласно ОФС 201100002-2022 «Сыпучесть порошков».
2. *Индекс Хауснера, индекс Карра.* На основании значений насыпной плотности (испытания проводят согласно ОФС 201100003-2022 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения») проводят расчет индекса Карра и индекса Хауснера, по величинам, которых, оценивают сыпучесть и прессируемость:

$$\text{Индекс Хауснера (ИХ)} \quad H = \frac{P_y}{P}$$

Индекс Карра (ИС)  $IC = \frac{100 \cdot (P_y - P)}{P_y}$ , где  $P_y$  – насыпная плотность после уплотнения;  $P$  – насыпная плотность до уплотнения.

3. *Истираемость.* Испытания проводят согласно ОФС 201090006-2019 «Истираемость таблеток».
4. *Прочность.* Испытания проводят согласно ОФС 201090006-2019 «Истираемость таблеток».
5. *Распадаемость.* Испытания проводят согласно ОФС 201090001-2019 «Распадаемость таблеток и капсул».

На первом этапе изучали влагопоглощающую способность МКЦ 101, лактозы моногидрата, дикальция фосфата и их смесей. Для выполнения данной задачи отбирали одинаковые навески наполнителей и их смесей увлажняли водой очищенной до необходимой консистенции (табл. 1). Конечную точку увлажнения определяли по следующей методике: к небольшому количеству таблеточной массы (0,5–1,0 г) прикладывали усилие до образования комка, который не должен рассыпаться при падении с высоты 15–20 см (недостаточное увлажнение).

Полученные увлажненные смеси пробивали через сито (диаметр отверстий  $\varnothing 1,00 \pm 0,05$  мм), высушивали при температуре  $45 \pm 0,5$  °С, калибровали, повторно пробивая высушенный гранулят через сито (диаметр отверстий  $\varnothing 1,00 \pm 0,05$  мм), и исследовали технологические характеристики полученных гранулированных масс.

Таблица 1 – Определение влагопоглощающей способности наполнителей

№	Наполнитель	Практический объем ВО, г
1	МКЦ 101	4,5±0,10
2	Лактозы моногидрат	1,4±0,05
3	Дикальция фосфат	2,0±0,09

Затем прессовали таблетки при одинаковых условиях и изучали их технологические параметры (табл. 2).

Таблица 2 – Технологические характеристики гранулированных наполнителей и модельных таблеток на их основе

№	Таблеточная смесь			Модельные таблетки			
	Степень сыпучести			ИС, %	Прочность, Н	Распадаемость, с	Истираемость %
	Сыпучесть, г/с	Угол откоса, град	ИХ				
1	4,79±0,09	47±0,2	1,13	16,5	8,87±1,5	8,12±0,7	1,07±0,2
2	4,15±0,07	44±0,1	1,20	21,1	5,53±0,6	5,48±0,5	2,27±0,3
3	5,03±0,14	40±0,1	1,18	15,8	15,1±1,7	11,81±0,9	0,17±0,3

Полученные экспериментально результаты очень близки, однако имеют некоторые отличия, критичные для технологии влажной грануляции. Несмотря на то, что МКЦ 101 требует большего количества ВО для увлажнения, таблетки на основе нее обладают лучшей прочностью, по сравнению с лактозой. Это обусловлено тем фактом, что структурные особенности волокон МКЦ могут проявлять как свойства связующего при прессовании, так и свойства дезинтегранта при контакте со средой растворения.

Представленные результаты позволяют сделать выбор в пользу МКЦ 101. В ходе испытания модельных таблеток на основе МКЦ 101 на истираемость получено высокое значение, поэтому принято решение о включении связывающего ВВ в состав рецептуры, которое позволит снизить показатель истираемости и уменьшить усиление прессования.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.39 Готовые лекарственные формы

УДК 615.45

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КВАЛИФИКАЦИИ СИСТЕМЫ ПОДГОТОВКИ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ

**Зеленина Д.Д.**, маг. 1 года обучения (ORCID: 0000-0003-1976-0694)

Руководитель: **Биткина Т.А.**, канд. фарм. наук, ст. преп. каф. ПТЛП (ORCID: 0000-0002-6253-0213)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** darya.zelenina@spcru.ru

Целью работы является анализ мероприятий по квалификации системы подготовки, получения, хранения и распределения воды очищенной, включая разбор практически значимых критических аспектов, их описание и пути снижения рисков получения неудовлетворительных результатов квалификации.

**Ключевые слова:** квалификация, GMP, вода очищенная, фармацевтическое производство, вода питьевая, средство измерений, санация.

Системы получения, очистки, хранения и распределения воды, используемой для фармацевтических целей, отличаются сложностью проводимых процессов. Поскольку вода очищенная (ВО) является одним из наиболее задействованных в производстве объектов, ее качество непосредственно влияет на качество готового лекарственного препарата, поэтому системы водо-подготовки должны быть квалифицированы, а все процессы, осуществляемые в рамках получения воды – валидированы [6].

Под квалификацией понимают действия, удостоверяющие и подтверждающие документально тот факт, что оборудование, вспомогательные системы или чистые помещения смонтированы должным образом, правильно функционируют и действительно приводят к ожидаемым результатам [2, 5].

В связи с исключительной важностью систем получения, распределения и хранения воды очищенной для фармацевтического производства они являются одним из наиболее ресурсоемких объектов с точки зрения проведения работ по квалификации. Работа по квалификации системы ВО так же как и для любого производственного оборудования состоит из четырех обязательных последовательных этапов – квалификации проекта, монтажа, функционирования и эксплуатации. Однако в отличие от прочих инженерных систем и оборудования система водоподготовки и хранения в рамках квалификации эксплуатации (PQ – Performance Qualification) проходит три обязательных этапа:

1. Исследовательский (PQ I – система функционирует в штатном режиме, производство с использованием получаемой ВО запрещено. Длительность этапа – 2 недели);
2. Краткосрочный мониторинг системы (PQ II – система эксплуатируется в штатном режиме, производство с использованием получаемой ВО разрешено по результатам предыдущего этапа квалификации. Длительность этапа – 2 недели);
3. Долгосрочный рутинный мониторинг системы (PQ III – система эксплуатируется в штатном режиме, осуществляется рутинный мониторинг. Длительность этапа – 1 календарный год).

Объем квалификационных испытаний крайне трудоемкий, но вместе с тем позволяет выявить все слабые места в системе, однако учитывая ее значимость для производства и качества лекарственных препаратов уже на стадии разработки URS (User requirement specification – спецификации требований пользователя) важно определить возможные критические точки [6, 10], которые могут вызвать проблемы/неоднозначность результатов при проведении квалификационных испытаний или эксплуатации системы с учетом особенностей конкретной производственной площадки.

Согласно пунктам 9 (II. Требования к воде питьевой) и 36 (VI. Общие принципы проектирования и эксплуатации систем получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения) одним из критических параметров для прогнозируемого функционирования системы предварительной подготовки и получения воды очищенной является качество воды исходной (воды питьевой), а именно: ее химический состав, возможные примеси (механические и коллоидные частицы, растворенные вещества, микроорганизмы, бактериальные эндотоксины и др.). Исходная вода должна соответствовать требованиям к воде питьевой [6], регламентируемым СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». Актуальные требования к воде питьевой централизованного водоснабжения приведены в таблице [3].

**Таблица – Показатели качества воды питьевой**

№ п/п	Показатель	Единицы измерения	Норматив, не более
Органолептические показатели			
1	Запах	баллы	2
2	Привкус	баллы	2
3	Цветность	градусы	20

№ п/п	Показатель	Единицы измерения	Норматив, не более
4	Мутность	ЕМФ (единицы мутности по формазину)	2,6
		мг/л (по коалину)	1,5
Обобщенные показатели качества			
5	Общая минерализация (сухой остаток)	мг/дм <sup>3</sup>	1000
6	Жесткость общая	мг-экв/дм <sup>3</sup>	7,0
7	Нефтепродукты (суммарно)	мг/дм <sup>3</sup>	0,1
8	Перманганатная окисляемость	мг/дм <sup>3</sup>	5,0
9	ПАВ анионные (суммарно)	мг/дм <sup>3</sup>	0,5
10	Водородный показатель (рН)	ед.	6,0-9,0
11	Общий органический углерод	мг/дм <sup>3</sup>	5,0
Предельно допустимые концентрации (ПДК) некоторых веществ			
12	Хлор остаточный свободный	мг/л	0,3-0,5
13	Хлор остаточный связанный	мг/л	0,8-1,2

В зависимости от качества питьевой воды подбирается схема предварительной очистки, которая может включать фильтры механической очистки, обезжелезивания, угольный фильтр, установку умягчения и др. Количество установленных фильтров, их производительность и фильтрующая загрузка подбираются исходя из требований к конечному продукту, часовой и суточной производительности и графика работы установки и качества исходной воды.

При отсутствии анализа качества поступающей питьевой воды на этапе квалификации эксплуатации установки для получения воды очищенной возможно обнаружение несоответствия качества воды на выходе с этапа предварительной подготовки. Такое отклонение является существенным, так как оно может повлиять на стабильность работы установки получения воды очищенной, срок службы отдельных элементов установки и качество производимой воды очищенной. Таким образом, отклонение от заданных параметров может привести к существенным материальным и временным затратам, поскольку потребуются изменение технологии предварительной подготовки воды питьевой и/или подбор фильтров иной производительности.

В пунктах 40 и 48 Общих принципов проектирования [6] сказано, что в системе водоподготовки должны быть предусмотрены места для отбора проб, а также, в связи с особенностью функционирования некоторых установок для получения ВО, в системе необходимо обеспечение соответствующих скорости потока и температуры воды. Данные показатели, как и другие – давление, расход, электропроводность – контролируются в системе с помощью средств измерения (СИ). СИ, интегрированные в системы подготовки и распределения воды очищенной, в соответствии с Законом 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений» подлежат проверке в обязательном порядке [1]. Цель проверки – определить, соответствуют ли характеристики средства измерения регламентированным значениям и пригодно ли оно к применению по прямому назначению.

Обязательная проверка установленных в системе подготовки, получения, хранения и распределения воды очищенной СИ влечет за собой еще одну сложность. Большинство средств измерения в системе – несъемные, а значит проверку необходимо проводить по месту установки, что влечет за собой необходимость дополнительно предусмотренного места подключения валидационного датчика и вызов специалиста для проведения проверки непосредственно на предприятии. Использование съемных средств измерения, которые можно направить на проверку в аккредитованную организацию, влечет за собой другую проблему – система не может функционировать без контроля параметров, в связи с чем возникает необходимость заранее предусмотреть наличие дополнительного комплекта аналогичных поверенных СИ.

Таким образом, уже на стадии разработки URS стоит предусмотреть либо запасной комплект СИ, либо дополнительные точки для подключения валидационных/поверочных датчиков в системе.

Следующий пункт Рекомендаций КЕЭЖ №31, требующий особого внимания при проведении квалификационных мероприятий – «Системы получения, очистки, хранения и распределения воды для фармацевтического применения должны быть спроектированы таким образом, чтобы обеспечивать среднюю и пиковую потребности в воде во время производства» (п. 34).

Сложность квалификации и возможные риски для эксплуатации системы заключены в обеспечении постоянного турбулентного потока в трубопроводах. Безразмерное число, описывающее характер потока вязкой жидкости называют числом Рейнольдса, Re. Критерий или число Рейнольдса вычисляется по формуле [9]:

$$Re = d \cdot Q / S \cdot \nu,$$

где d – внутренний диаметр трубы, м; Q – расход воды, м<sup>3</sup>/с; S – площадь сечения внутреннего просвета трубы, м<sup>2</sup>;  $\nu$  – кинематическая вязкость (табулированное значение, при 20 °C  $\nu = 1,005 \cdot 10^{-5}$  м<sup>2</sup>/с). Турбулентность потока в системе хранения и распределения необходима, так как турбулентные потоки в пограничном слое приводят к нарушению целостности биопленки. Следовательно, турбулентность  $Re = 2500-5000$  препятствует биообрастанию системы и микробной контаминации.

В случаях, когда не предусмотрены среднесуточная и максимальная пиковая потребности, максимальное количество точек потребления и ситуации с одновременным их открытием, возможно падение скорости потока ВО в системе и образование ламинарного потока воды в трубопроводах, что в свою очередь повышает риск образования биопленок и микробной контаминации ВО [4, 7].

Для минимизации риска биообрастания системы хранения и распределения ВО и прохождения квалификационных испытаний на максимальное потребление, на этапе разработки спецификации требований пользователя на основании данных по максимальному планируемому потреблению, следует определить мощность циркуляционного насоса и внутренний диаметр трубопроводов системы для обеспечения скорости потока воды более 1,5 м/с [8]. При проведении расчётов стоит учитывать возможность увеличения производительности производства, а значит увеличения потребления ВО.

Риски микробной контаминации системы хранения и распределения воды также возможно снизить при помощи выбора подходящего способа санитизации [6]:

- периодической санитарной обработки системы получения воды с использованием горячей воды (рекомендуемая температура выше 70 °С);

- периодической санитарной обработки системы получения воды с использованием перегретой горячей воды или чистого пара;

- обычной химической санитарной обработки с использованием озона или других подходящих химических веществ с доказательством удаления этих веществ до использования воды. Озон эффективно удаляется ультрафиолетовым облучением.

Выбор способа санитизации влияет на порядок подключения агентов для очистки системы хранения и распределения ВО при вводе в эксплуатацию и дальнейшей организации санации системы в эксплуатируемом состоянии.

При санитарной обработке системы хранения и распределения горячей водой или перегретой горячей водой/паром схема подключения упрощается, так как нагрев ведется через теплообменник, уже имеющийся в системе, в режиме «Производство» работающий на охлаждение. При санитарной обработке системы химическим агентом или озоном должны быть предусмотрены точки их подключения.

При отсутствии уточнения способа санации в URS приемка системы водоподготовки и последующая квалификация может показать отсутствие физической возможности подключения греющих сред и химических агентов. Позднее обнаружение невозможности проведения выбранного способа санации в свою очередь приведет к длительным работам по устранению несоответствий и возможным дополнительным расходам.

Показано, что уже на стадии разработки URS важно понимать особенности эксплуатации системы предварительной подготовки, получения, хранения и распределения воды очищенной на конкретной производственной площадке, а также оценивать критические аспекты и планируемые квалификационные мероприятия.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

81.81.00 Контроль и управление качеством

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 26.06.2008 N 102-ФЗ (ред. от 11.06.2021) «Об обеспечении единства измерений» (с изм. и доп., вступ. в силу с 29.12.2021) // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_77904](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_77904) (Дата обращения: 14.02.2024).

2. «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики»: приказ Минпромторга РФ от 14 июня 2013 года N 916 // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_152004](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004) (Дата обращения: 14.02.2024)

3. «Об утверждении СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания»: постановление главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 года N 2 (с изм. от 30 декабря 2022 года) // Гарант. URL: <https://base.garant.ru/400274954> (Дата обращения: 14.02.2024).

4. «Руководство по качеству воды для применения в фармацевтике. Методические рекомендации»: письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 3 февраля 2010 года N 05-МС-035 // Кодекс: электрон. фонд правовой и норматив.-техн. информ. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902201598> (Дата обращения: 14.02.2024).

5. «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»: решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 N 77 (ред. от 04.07.2023)// КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207780/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207780/) (Дата обращения: 14.02.2024).

6. «О Требованиях к воде для фармацевтического применения, используемой для производства лекарственных средств»: рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13 декабря 2017 года N 31 // Гарант. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71734828/?ysclid=lsjylzj9zh113230133> (Дата обращения: 14.02.2024).

7. ФС.2.2.0020 Вода очищенная // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023. URL: <https://pharmascoroeia.regmed.ru/pharmascoroeia/izdanie-15/2/2-2/voda-ochishchennaya/> (Дата обращения: 18.09.2023).

8. Белинский А. О. чем ещё говорят инженеры по валидации. Скорость потока, уклоны, «мертвые» зоны // Инженерная практика. 2019. Т. 5. N 73. URL: <http://www.cleanrooms.ru/archive/1623/1625/1807/1821.html> (Дата обращения: 14.02.2024).

9. Тирский Г. А. Рейнольдса Число // Большая российская энциклопедия. 2016. URL: <https://old.bigenc.ru/physics/text/3504082> (Дата обращения: 15.02.2024).

10. Annex 15: Qualification and Validation. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. 2015. Vol. 4. URL: [https://health.ec.europa.eu/document/download/7c6c5b3c-4902-46ea-b7ab-7608682fb68d\\_en?filename=2015-10\\_annex15.pdf](https://health.ec.europa.eu/document/download/7c6c5b3c-4902-46ea-b7ab-7608682fb68d_en?filename=2015-10_annex15.pdf) (Дата обращения: 14.01.2024).

## SUMMARY

### MODERN ASPECTS OF QUALIFICATION OF THE SYSTEM OF PREPARATION AND DISTRIBUTION OF PURIFIED WATER

Zelenina D.D., 1<sup>st</sup> year Master student (ORCID: 0000-0003-1976-0694)

Scientific supervisor: **Bitkina T.A.**, Ph.D. in Pharmacy, senior lecturer at the Department of PTLP (ORCID: 0000-0002-6253-0213)  
Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

**E-mail:** darya.zelenina@spcru.ru

The purpose of the work is to determine the relevant aspects of qualification of systems for preliminary preparation, receipt, storage and distribution of purified water from the point of view of the possibility of problems during qualification tests, their description and solutions.

**Key words:** *qualification, GMP, purified water, pharmaceutical production, drinking water, measuring instrument, sanitation.*

## REFERENCES

1. Federal Law N. 102-FZ of 26.06.2008 (as amended on 11.06.2021) «On Ensuring the uniformity of measurements» (with amendments and additions, intr. effective from 29.12.2021) // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_77904](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_77904) (Accessed: 02.14.2024). (In Russ)
2. «On approval of the Rules of good manufacturing practice»: Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation N 916 dated 14 June 2013 // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_152004](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004) (Accessed: 14.02.2024). (In Russ)
3. On the approval of SanPiN 1.2.3685-21 «Hygienic standards and requirements for ensuring safety and (or) harmlessness of environmental factors to humans»: Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021. N 2 (with amendments from December 2022) // Garant. Available at: <https://base.garant.ru/400274954/> (Accessed: 14.02.2024). (In Russ)
4. «Guidelines on water quality for use in pharmacy. Methodological recommendations»: letter from the Federal Service for Supervision of Healthcare and Social Development dated February 3, 2010. N 05-MS-035 // Kodeks: elektron. fond pravovoj i normativ-tekh. inform. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/902201598> (Accessed: 14.02.2024). (In Russ)
5. «On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union»: Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 03, 2016. N. 77 (as amended on 04.07.2023) // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207780/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207780/) (Accessed: 14.02.2024). (In Russ)
6. «On Requirements for water for pharmaceutical use used for the production of medicines»: Recommendation of the Board of the Eurasian Economic Commission dated December 13, 2017 N 31 // Garant. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71734828/?ysclid=lsjylzj9zh113230133> (Accessed: 02.14.2024) (In Russ)
7. PS.2.2.0020 Purified water // The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV ed. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/2/2-2/voda-ochishchennaya/> (Accessed: 18.09.2023) (In Russ)
8. Belinsky A. O. What else validation engineers are talking about. Flow rate, slopes, dead zones // Engineering practice. 2019. Vol. 5. N 73. Available at: <http://www.cleanrooms.ru/archive/1623/1625/1807/1821.html> (Accessed: 14.02.2024). (In Russ)
9. Tirskey G. A. Reynolds Number // The Great Russian Encyclopedia. 2016. Available at: <https://old.bigenc.ru/physics/text/3504082> (Accessed: 02.14.2024) (In Russ)
11. Annex 15: Qualification and Validation. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. 2015. Vol. 4. Available at: [https://health.ec.europa.eu/document/download/7c6c5b3c-4902-46ea-b7ab-7608682fb68d\\_en?filename=2015-10\\_annex15.pdf](https://health.ec.europa.eu/document/download/7c6c5b3c-4902-46ea-b7ab-7608682fb68d_en?filename=2015-10_annex15.pdf) (Accessed: 14.01.2024).

УДК 00.33.00

### МЕТОДЫ ОБУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Лихачева М.А., маг. 1 год обучения (ORCID: 0009-0002-6880-2432)

Руководитель: **Дельви́г-Каменская Т.Ю.**, канд. фарм. наук, доц. каф. ЭиУ (ORCID: 0000-0003-0407-0404)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** mariya.likhacheva@spcru.ru

Управление персоналом является важнейшей частью любой отрасли, но особенно важную роль играет в наукоёмких и высокотехнологичных отраслях, в состав которых входит фармацевтический сектор. В работе сотрудников таких предприятий требуется обеспечение непрерывного совершенствования кадров, актуализации знаний, умений и навыков, что позволяет достичь максимальных результатов труда и эффективности работы организаций. От знаний, умений и навыков персонала зависит качество производимой продукции, а, следовательно, и успешность всего предприятия.

Важно уделять внимание обучению и развитию персонала, как одним из ключевых систем по достижению поставленных целей организации. При планировании обучения и развития персонала необходимо уделить большое внимание не только целям, срокам и ожидаемому результату, но и методам, которые будут применяться, поскольку во многом именно от них зависит успех всей системы обучения. В данной статье мы рассмотрим важность обучения персонала и основные методы обучения, применяемые в современных фармацевтических организациях.

**Ключевые слова:** ментор, обучение персонала, персонал, фармацевтическое предприятие.

Обучение сотрудников – это важный процесс, направленный на повышение компетенций и навыков работников и позволяющий им эффективно выполнять рабочие задачи. Вот некоторые общие шаги, которые следует предпринять перед организацией обучения персонала:

- Определите действительно ли есть потребность в обучении сотрудников (идентифицируйте области, в которых персонал нуждается в обучении);
- Определите какими ресурсами для проведения обучения располагает компания (возможно ли провести обучение на базе самой организации или необходимо привлечь для этого внешних специалистов, при необходимости можно задействовать дистанционное обучение).

Организация обучения включает в себя ряд последовательных и взаимосвязанных этапов и действий, направленных на обеспечение эффективного и качественного обучения персонала. Все эти этапы вместе образуют систему организации обучения, которая направлена на достижение поставленных образовательных целей и развитие у обучающихся соответствующих компетенций и навыков.

Рассмотрим эти этапы более подробно:

- Разработка программы обучения (постановка целей и задач обучения, выбор содержания и методов обучения, составление расписания занятий);
- Подготовка учебных материалов (разработка инструкций, презентаций, заданий и других материалов, необходимых для проведения занятий);
- Подбор и обучение менторов (найм и подготовка квалифицированных менторов, способных эффективно проводить занятия и способствовать развитию обучающихся);
- Организация учебного процесса (проведение занятий в соответствии с принятой учебной программой, использование различных методов и форм работы, контроль и оценка успеваемости обучающихся);
- Обеспечение учебной среды (создание условий, необходимых для обучения, обеспечение доступности учебных материалов и ресурсов, использование современных технологий и оборудования);
- Оценка и анализ результатов обучения (проведение контрольных работ, экзаменов, тестирований, анализ полученных результатов и последующая корректировка процесса обучения) [3].

Перед тем как перейти к характеристике и сравнению существующих форм обучения производственного персонала остановимся более подробно на основных понятиях.

Профессиональное обучение предполагает передачу работникам новых знаний по важным для организации направлениям, формирование умений и навыков решения конкретных производственных ситуаций под руководством опытных менторов, наставников, преподавателей и т. п.

В соответствии с перспективой развития предприятия обучение персонала представляет собой совокупный, многогранный процесс подготовки работника к осуществлению новых функций, занятию новых должностей, решению новых вопросов [1].

Важность непрерывного обучения персонала обусловлена комплексом следующих факторов: внедрение новых технологий, производство современных товаров, увеличение коммуникационных возможностей; активное развитие цифровой экономики; снижение затрат предприятия на привлечение новых сотрудников и др. В качестве предмета обучения персонала выступают: знания, умения, навыки и способы коммуникации. Основные задачи непрерывного обучения персонала представлены на рисунке.

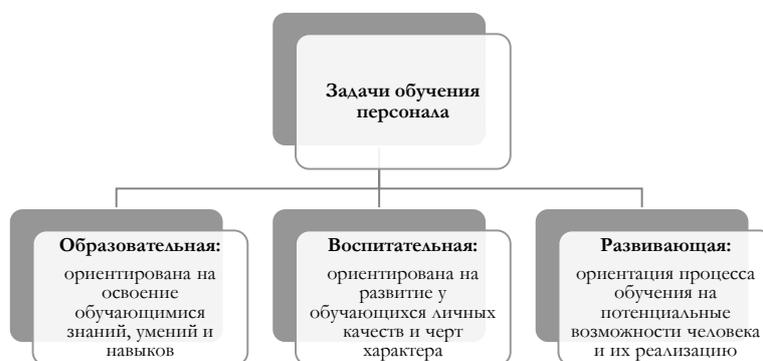


Рисунок. Задачи обучения персонала

Обучение персонала современного предприятия осуществляется с учётом следующих принципов:

- обеспечение требуемого уровня квалификации сотрудников организации с учетом перспектив развития компании;

- поддержание и развитие трудового потенциала предприятия;
- повышение конкурентоспособности выпускаемой продукции и оказываемых услуг за счёт использования профессиональных знаний и навыков персонала, современных технологий, эффективных методов организации труда;
- ознакомление сотрудников компании с современными технологическими достижениями;
- формирование и развитие условий для профессионального роста сотрудников на основе повышения мотивации и стимулирования труда;
- повышение уровня профессионализма сотрудников с помощью современных средств и технологий обучения;
- подготовка сотрудника к продвижению по карьерной лестнице.
- формирование кадрового резерва из наиболее перспективных сотрудников [2].

Обучение персонала можно разделить на две группы: внутренние и внешнее. Внутренние – реализуемое ресурсами компании, внешнее – сторонними организациями (по найму компании) или в рамках определенных событий.

Система внутрифирменного обучения направлена на достижение основных целей предприятия, поэтому задачи обучения персонала связаны со стратегией развития организации. Таким образом, при формировании системы внутрифирменного обучения необходимо учитывать миссию, корпоративные ценности и бизнес-план компании.

При выборе методов обучения помимо целей компании необходимо также учесть её структуру. Ниже представлен анализ наиболее рационального применения методик обучения сотрудников для распространенных категорий бизнеса (на основе традиционной модели секторального разделения предприятий, как концепта деления бизнеса).

1. Микропредприятие (численность сотрудников не > 15 человек за прошедший календарный год) – для данного типа предприятия наиболее приемлемым является внутренний вид обучения, так как привлечение внешних специалистов, а также оплата внешних курсов являются слишком ресурсоёмким для данного типа предприятий. Повышение компетенций и улучшение навыков сотрудников зачастую приводит к уходу их в более крупные компании, потому следует формировать регулярный процесс обучения для онбординга новых сотрудников. Это наиболее важная задача в рамках возможностей микропредприятий. Со стороны критичности обучение, вероятнее всего, будет рекомендательным, так как микропредприятия в редких случаях будут развиваться в рискованных сферах, требующих постоянной аккредитации сотрудников. Если конкретизировать, то подходящими под данные классы типами обучения будут, например:

- Стажировка – обучающее мероприятие, которое предполагает наблюдение за опытными коллегами и выполнение определенных задач под их руководством. Микропредприятия могут проводить кратковременные стажировки для студентов учебных заведений и молодых специалистов в целях сокращения расходов на зарплаты.
- Наставничество – прикрепление к обучаемому опытного наставника (ментора) для помощи в освоении трудовых функций. Наставничество является одним из методов адаптации работников, т.е. их первичного обучения профессиональной деятельности в компании. Зачастую руководитель подразделения или даже компании выступает наставником на микропредприятиях.
- Формирование инструкций для персонала на основе законодательной и нормативной документации. Наиболее бюджетным методом является фиксирование условий процессов деятельности для сотрудников с последующим реформатированием ряда из них в инструкции для персонала.

2. Малое предприятие (численность сотрудников от 16 до 100 человек за прошедший календарный год) – имеет схожую структуру с микропредприятием, отличием может быть возникновение спорадической системы обучения, групповых занятий, а также работа с системами обучения умеренной стоимости, например:

- Мастер-класс – комплексный метод обучения, сочетающий устное изложение теоретических материалов и демонстрацию практического применения описанных приемов и технологий.

3. Среднее предприятие (численность сотрудников от 16 до 100 человек за прошедший календарный год, отличается от двух других долей участия других организаций) – помимо всего вышеперечисленного в средних предприятиях может возникать потребность в обязательном обучении сотрудников, если сфера их деятельности подразумевает данную необходимость. Обучение может быть проведено внешними ресурсами, появляется возможность оплаты дорогостоящего обучения. Примеры:

- Аккредитация – процедура определения соответствия лица, получившего фармацевтическое или иное образование, требованиям к осуществлению профессиональной деятельности по определенной специальности.
- Командирование сотрудника с целью участия его в тематической конференции – один из методов внешнего обучения сотрудника, желательно также чтобы сотрудник принимал там активное участие с информацией (доклад, презентация, тезисы и т.д.) от компании.

4. Крупное предприятие – у крупного предприятия возникает потребность во всеобщем обучении, так как бюрократические процессы становятся достаточно массивными. Крупные компании могут предоставлять обучение по инициативе сотрудника, предоставляя оплату для обучения и выделение на это рабочего времени. Например:

- Учебные тревоги – проведение общих стресс-тестов для получения информации о компетенции сотрудников по определенным аспектам, например, всеобщая проверка безопасности.
- Внутренние экосистемы курсов – создание собственной системы обучения, например, корпоративной образовательной платформы с последующим распределением доступа между сотрудниками.
- Проведение массовых тренингов для всей компании с целью внедрения наиболее актуальных методик бизнес-процессов, например, SCRUM [5].

С развитием информационных технологий традиционные методы и подходы к подготовке фармацевтического персонала теряют свою эффективность. Даже успешные методы обучения, такие как: наставничество и моделирование

трудо­вых про­цес­сов, тре­буют адап­тации к новым усло­виям, учёта по­треб­ностей, цен­ностей и ин­те­ресов ра­бот­ни­ков, вовле­чения их в про­цес­сы на новом уровне раз­ви­тия оф­лайн­овых и он­лайн­овых фор­ма­тов вза­им­о­дей­ствия. В на­сто­ящее время по­пу­лярны сле­ду­ющие ме­то­ды обу­чения пер­со­на­ла:

1. Case-study, или ме­то­д кон­крет­ных си­ту­аций. Ключе­вым по­ня­тием дан­ного ме­то­да яв­ляется си­ту­ация как на­бор об­сто­я­тельств или усло­вий, соз­да­ющих ту или иную си­ту­ацию, вы­бор ка­ких-либо из них бу­дет влиять на ко­неч­ный ре­зу­ль­тат.

2. «Shadowing» ча­ще всего при­ме­няется для обу­чения мо­ло­дых спе­ци­али­стов без опы­та ра­боты, а так­же сту­ден­тов ву­зов и ста­жё­ров. Ста­жё­ру даётся воз­мож­ность день или два по­быть «тенью» спе­ци­али­ста, пред­став­ля­юще­го спе­ци­аль­ность, по ко­торой обу­чае­мый пред­по­лагает ра­ботать в бу­ду­щем в дан­ной ор­га­ни­за­ции.

3. Обу­чение по та­кому ме­то­ду, как «Buddying», за­к­лю­чается в том, что за спе­ци­али­стом за­кре­п­ляется «buddy», парт­нер. За­дача парт­нера пред­ос­та­в­лять об­рат­ную связь обо всех дей­ствиях и ре­ше­ниях того, за кем он при­кре­плен, но от­но­шения «buddy» и спе­ци­али­ста аб­со­лютно ра­вно­правны.

4. Дис­тан­ци­он­ное обу­чение – форма обу­чения, при ко­торой на­став­ники и обу­ча­ю­щиеся вза­им­о­дей­ствуют без не­об­хо­димости фи­зи­че­ского при­сут­ствия в од­ном ме­сте.

5. Гей­ми­фика­ция – это тех­но­ло­гия при­ме­нения иг­ро­вых эле­ментов с це­лью соз­дания спе­ци­альной гей­ми­фици­ро­ванной сре­ды, спо­соб­ствующей ре­ше­нию за­дач обу­чения и по­вы­шения ква­ли­фика­ции [6].

Срав­ни­тель­ный ана­лиз ме­то­дов обу­чения пред­став­лен в та­блице:

Метод	Достоинства метода	Недостатки метода
Case-study	Позволяет применить теоретические знания на практике и даёт возможность коллективам работать в одном проблемном поле, совместно заниматься поиском путей решения проблемы. Дает возможность развить широкий спектр навыков. Каждый участник имеет возможность сравнить свое мнение с другими, высокая активность участников.	Плохо организованное обсуждение, требующее много времени. Возможно не получить результатов, если участники не располагают достаточным уровнем знаний и опытом. Требуется высококвалифицированный преподаватель, который способен правильно организовать дискуссию.
Shadowing	Ускоряется процесс адаптации сотрудника к новому виду деятельности. Компания улучшает свой имидж через активную позицию по развитию персонала. У сотрудника появляется возможность погрузиться в «реальную» обстановку.	Недопонимание между руководством организации и наставником. Снижение лояльности по отношению к организации. Необходим высокий уровень мотивации. Отсутствует получение практического опыта. Необходимо учитывать личностные особенности.
Buddying	Возможность получить объективную информацию о своей работе. Возможность наметить точки личного и профессионального роста. Возможность создать интерактивное общение, улучшить навыки межличностного взаимодействия.	Возможность обучения в «несовместимых» парах. Недостовверная обратная связь. Составление плана и программы обучения. Составление отчёта по итогам. Требуется постоянного внимания со стороны координаторов.
Дистанционное обучение	Можно вовлечь большое число сотрудников. Обучение осуществляется без отрыва от рабочего места. Сотрудники меньше отрываются от своих обязанностей. Возможность выбора удобного времени. Знания можно тут же применить на практике в вашей компании.	Отсутствие личного общения между преподавателем и обучаемым. Необходимость наличия у учащегося сильной личной мотивации. Отсутствие возможности последующего обсуждения возникающих вопросов.
Геймификация	Повышение вовлеченности в работу. Визуализация достижений и прогресса. Дает лучшим сотрудникам возможность проявить себя.	Поверхностное внедрение. Может стать причиной массовых протестов. Краткосрочный эффект. Повышенная конкуренция влечёт ухудшение социально-психологического климата.

Для обу­чения так­же не­об­хо­димо вне­дрять и ис­поль­зовать со­вре­менные ка­на­лы ком­му­ни­ка­ции, та­кие как: YouTube, на­при­мер, для про­ве­дения пря­мых транс­ля­ций и ве­бина­ров [4].

Ва­ж­ность обу­чения пер­со­на­ла на про­из­водстве и его вли­я­ние на ка­че­ство про­дук­ции трудно пе­ре­оценить. Обу­чен­ные и мо­тивированные со­труд­ники игра­ют ре­ша­ю­щую роль в дос­ти­жении вы­со­кого ка­че­ства про­дук­ции, сни­жении бра­ка, по­вы­шении эф­фек­тив­ности и обес­печении безо­пас­ности на про­из­водстве. Ин­вести­ции в обу­чение пер­со­на­ла оку­паются че­рез уве­личение кон­ку­рент­но­способ­ности ком­па­нии и укрепление ее по­зи­ций на рын­ке.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

00.33.00 Терминология общественных наук

14.07.09 Общая методика обучения.

## ДИСПЕРГИРУЕМЫЕ ТАБЛЕТКИ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОГО НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТА

Марченко Е.А., студ. 3 курса (ORCID: 0000-0002-5817-0040)

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: ekaterina.marchenko@spsu.ru

В продолжение работ, посвященных разработке комбинированного ноотропного препарата для гериатрической группы пациентов, рассмотрена возможность технологии диспергируемых таблеток, содержащих три активных компонента, обладающих ноотропными свойствами. В работе кратко представлены основные особенности диспергируемых таблеток, технологические аспекты их получения.

**Ключевые слова:** диспергируемые таблетки, гериатрическая группа пациентов.

По итогам предыдущего этапа разработки комбинированного препарата ноотропного действия на основе экстракта гинкго билоба, гопантевой кислоты и глицина были изучены технологические свойства субстанций и определены дозы, которые рекомендуется использовать в составе лекарственной формы [2].

Поскольку ноотропный препарат предназначен для гериатрической группы пациентов, было интересно рассмотреть также возможность разработки диспергируемой лекарственной формы [3].

В настоящее время разработка таблеток, диспергируемых в ротовой полости, является интенсивно развивающимся направлением в технологии лекарственных форм [1]. Диспергируемые таблетки могут быть использованы у пациентов, испытывающих трудности при проглатывании таблеток, капсул и жидкостей: детей, пожилых, обездвиженных больных, а также пациентов, страдающих онкологическими, психическими, аллергическими и иными заболеваниями. Диспергируемые таблетки по физической структуре представляют собой пористое тело, при погружении которого в жидкость (слюну) последняя проникает во все капилляры, пронизывающие таблетку. С этим связано использование в технологии получения таблеток современных, хорошо растворимых вспомогательных веществ, которые способствуют их быстрой распадаемости (диспергации) и, соответственно, всасыванию лекарственного вещества в ротовой полости.

**Целью** данной работы является представление краткого обзора основных особенностей диспергируемых таблеток и технологических аспектов их получения.

В Российской Федерации зарегистрировано 85 наименований лекарственных препаратов в лекарственной форме диспергируемые таблетки. В данной лекарственной форме представлены следующие фармакотерапевтические группы: противомикробные средства системного действия, противоаллергические средства, психостимулирующие и ноотропные, отхаркивающие и муколитические средства, аминокислоты и их производные, противоэпилептические, анксиолитические, антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные средства и другие. Наибольшим объемом представлены препараты противомикробного действия.

Таблетки, диспергируемые в полости рта (ОДТ) – таблетки, предназначенные для помещения в полость рта, где они быстро диспергируются до проглатывания.

Диспергируемые таблетки – это лекарственная форма, которая растворяется или диспергируется в жидкости перед употреблением. Они обычно содержат активное вещество, в виде порошковой или гранулированной формы, которое быстро диспергируется во взвешенном состоянии при контакте с жидкостью.

К основным преимуществам диспергируемых таблеток можно отнести удобство применения: пациентам необходимо просто растворить или диспергировать таблетку в нужном количестве воды или другой жидкости перед употреблением, легкость глотания: пациентам, особенно пожилым людям, может быть трудно проглатывать целые таблетки. Диспергируемые таблетки легко растворяются и позволяют пациентам употреблять препарат без проблем с глотанием. Также стоит отметить такой плюс, как быстрое начало действия: диспергируемые таблетки быстро растворяются в жидкости, что позволяет активным веществам быстро попасть в организм и начать действовать.

Таблетки, диспергируемые в полости рта, имеют также преимущества и перед такими дозированными формами, как шипучие таблетки, экстемпоральные суспензии, жевательные резинки или жевательные таблетки, которые обычно используются для улучшения приверженности пациентов лечению. Шипучие таблетки и экстемпоральные суспензии требуют предварительных шагов до введения препарата. Люди пожилого возраста часто не могут пережевывать большие кусочки жевательных резинок или таблеток, иногда испытывают проблемы со вкусом при использовании горьких субстанций [1].

Несмотря на эти преимущества, у диспергируемых таблеток также есть некоторые недостатки:

- Ограничение относительно жидкости: диспергируемые таблетки требуют введения в достаточное количество жидкости перед употреблением. Это может быть неудобно или невозможно для некоторых пациентов.
- Ограничение по стабильности: некоторые активные вещества необходимо защищать от контакта с жидкостью, чтобы сохранить их стабильность. Лекарственные препараты на основе таких веществ не могут быть получены в виде диспергируемых таблеток.

Существуют различные методы изготовления таблеток, диспергируемых в полости рта.

Для производства ОДТ обычно применяются следующие технологии: сублимационная сушка (лиофилизация и др.); компактирование (прессование или термоформование); прямое прессование; комбинированные методы, объединяющие несколько технологий производства ОДТ. Лиофилизация представляет собой процесс, в котором вода сублимируется из продукта после замораживания. Главным преимуществом является то, что лабильные фармацевтические субстанции (ФС) обрабатываются при низких температурах, тем самым устраняются неблагоприятные термические эффекты и в дальнейшем ФС могут храниться в сухом состоянии, что повышает их стабильность. Лиофилизованные формы характеризуются более быстрым растворением по сравнению с твердыми продуктами. Процесс лиофилизации придает наполнителям и препарату стеклообразную аморфную структуру, что усиливает характеристики растворения. Однако использование сублимационной сушки сильно ограничено по времени и подходам к решению возникающих задач, к тому же только небольшое количество ФС может обрабатываться для каждой партии, что повышает себестоимость продукции. Другие основные недостатки данной готовой ЛФ: отсутствие физического сопротивления в стандартных блистерных упаковках в процессе лиофилизации и лимитированная концентрация ФС. Лиофилизация (сублимационная сушка) представляет собой процесс, при котором растворитель удаляется из замороженного раствора или суспензии, содержащих ФС и формирующих структуру ВВ. В результате таблетки обычно получаются очень легкие и очень пористые, что способствует их быстрому растворению. Таблетка растворяется почти мгновенно при помещении ее на язык, освобождая включенное АС. Весь процесс сублимационной сушки выполняется при низких температурах, поэтому устраняются неблагоприятные тепловые эффекты, которые могут влиять на стабильность АС во время обработки.

Вспомогательные вещества, используемые в диспергируемых таблетках, могут включать:

- Поверхностно-активные вещества – используются для обеспечения быстрого развевания таблетки в воде или другом растворе. Они помогают разбить таблетку на мельчайшие частицы, увеличивая поверхность контакта с раствором и ускоряя растворение.

- Загустители и связующие вещества – добавляются для обеспечения желательной консистенции и формы таблетки. Они могут предотвращать преждевременное разрушение или растворение таблетки до момента приема.

- Распадающиеся вещества – используются для обеспечения быстрого и равномерного разложения таблетки при контакте с водой или другим раствором. Они могут быть полимерами или солевыми соединениями, которые разрушаются и превращаются в гели или пены, способствуя быстрому распаду таблетки.

- Наполнители – добавляются для обеспечения достаточного объема таблетки, если активное вещество является малораспространяющимся. Наполнители могут быть порошками, гранулами или другими подходящими материалами.

- Покрытия – могут быть использованы для обеспечения длительного сохранения активного вещества, защиты от воздействия окружающей среды или для придания вкуса и аромата таблетке.

Конкретные вспомогательные вещества в диспергируемых таблетках могут варьироваться в зависимости от целевого активного вещества и требуемых свойств таблетки.

Согласно представленным данным можно сделать вывод, что метод прямого прессования является наиболее реализуемым в рамках данной работы.

В ходе работы был представлен краткий обзор основных особенностей диспергируемых таблеток и технологических аспектов их получения.

## 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. Еремин В. А., Блынская Е. В., Буева В. В. Перорально диспергируемые таблетки: механизмы, методы изготовления, проблемы и достижения // Фармацевтическое дело и технология лекарств. 2023. N 6. С. 25-32. doi.org/10.33920/med-13-2306-03.

2. 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. Сборник материалов конференции, 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. 1128-1132. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49408707&pff=1> (Дата обращения: 30.01.2024).

3. Марченко Е. А. Выбор лекарственной формы на основе изучения технологических свойств действующих веществ // Молодая фармация – потенциал будущего: итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием. Сборник материалов конференции, Санкт-Петербург, 01 марта – 11 апреля 2023 года. – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. С. 1099-1102. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54266441&pff=1> (Дата обращения: 30.01.2024).

## SUMMARY

### DISPERSIBLE TABLETS AS A PROMISING DOSAGE FORM FOR A COMBINED NOOTROPIC DRUG

Marchenko E.A., stud. 3<sup>rd</sup> year (ORCID: 0000-0002-5817-0040)

Supervisor: Basevich A.V., PhD in Pharmacy, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-6864-6794)

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

E-mail: ekaterina.marchenko@spcpu.ru

In continuation of the work on the development of a combined nootropic drug for a geriatric group of patients, the possibility of the technology of dispersible tablets containing three active components with nootropic properties was considered. The paper briefly presents the main features of dispersible tablets, technological aspects of their production.

**Key words:** *dispersible tablets, geriatric patient group.*

## REFERENCES

1. Eremin V. A., Blynskaya E. V., Bueva V. V. Orally dispersible tablets: mechanisms, methods of manufacture, problems and achievements. 2023. N 6. P. 25-32. doi.org/10.33920/med-13-2306-03. (In Russ)
2. Marchenko E.A. Analysis of the Russian Pharmaceutical Market of Drugs for Improving Cerebral Blood Circulation and Cognitive Functions / Young Pharmacy – Potential of the Future: Conference Proceedings of the XII All Russian Scientific Conference of Students and Postgraduates with International Participation, Saint-Petersburg, 14 March – 18 April 2022, Saint-Petersburg: SPCPU, 2022. P. 1128-1132. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49408707&pf=1> (Accessed: 30.01.2024). (In Russ)
3. Marchenko E.A. Choice of Dosage Form Based on the Study of Technological Properties of Active Substances / Young Pharmacy – Potential of the Future: Conference Proceedings of the XIII All Russian Scientific Conference of School Pupils, Students and Postgraduates with International Participation, Saint-Petersburg, 01 March – 11 April 2023, Saint-Petersburg: SPCPU, 2023. P. 1099-1102. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54266441&pf=1> (Accessed: 30.01.2024). (In Russ)

УДК 615.014

### ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРОФИЛЕЙ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ТРИМЕТАЗИДИНА ГИДРОХЛОРИДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Мозговой И.Р., маг. 2 года обучения (ORCID: 0000-0001-9432-7634)

Руководитель: Сорокин В.В., канд. фарм. 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: igor.mozgovoij@spcpu.ru

В работе оценивали эквивалентность профилей растворения таблеток дженериков, содержащих триметазидин, с профилем растворения оригинальных таблеток, в среде растворения с pH 6,8. Анализ с целью подтверждения эквивалентности профилей растворения осуществляли при помощи тестера растворения Erweka. Определение действующего вещества в среде растворения осуществляли методом спектрофотометрии на спектрофотометре СФ-2000. Полученные данные анализировали в программе для статистической обработки JMP. Профили растворения были построены на основе трехпараметровой экспоненциальной модели. Была произведена оценка f2-критерия подобия трех лекарственных препаратов относительно эталонного. Статистический анализ позволил выделить наиболее близкий по кинетике высвобождения действующего вещества препарат относительно эталонного препарата.

**Ключевые слова:** *испытание «Растворение», триметазидин, пролонгированное высвобождение, статистические методы, спектрофотометрия.*

Триметазидин дигидрохлорид входит в состав антиангинальных препаратов, нормализующих энергетический метаболизм клеток, подвергшихся гипоксии или ишемии. Основная форма выпуска лекарственных препаратов с триметазидином в качестве действующего вещества – таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой [1].

**Целью** данной работы являлась оценка эквивалентности профилей растворения исследуемых препаратов дженериков на основе триметазидина дигидрохлорида и оригинального препарата сравнения в среде растворения с pH 6,8.

Таблетки с триметазидином дигидрохлоридом с пролонгированным высвобождением подверглись испытанию по тесту «Растворение». Испытание по тесту «Растворение» является методом оценки качества лекарственных препаратов, отражающим кинетику растворения фармацевтической субстанции при высвобождении ее из лекарственной формы препарата. Тест кинетики растворения нашел широкое применение, при помощи данного теста можно сравнить разные препараты на предмет биоэквивалентности *in vitro* [2,3].

В настоящее время при проведении теста растворения лекарственных препаратов чаще всего используются аппарат I – «Вращающаяся корзинка» (ВК), аппарат II – «Лопастная мешалка» (ЛМ) [4]. Рекомендуемая рабочая скорость вращения для ВК – 100 об/мин, для ЛМ 50–75 об/мин [5].

Кинетика растворения изучалась для четырёх препаратов разных производителей, также была изучена кинетика растворения активной субстанции из оригинального препарата.

Для проведения анализов использовали тестер растворения ERWEKA DT 626/1000 НН, Германия, для контроля концентрации вещества в растворе – спектрофотометр «СФ-2000», ОКБ Спектр, Россия.

Исследование проводили на аппарате «Лопастная мешалка» при скорости вращения 50 об/мин при температуре  $37 \pm 0,5$  °С. Среда растворения: фосфатный буферный раствор рН 6,8. Объём среды растворения – 500 мл. Временные точки отбора проб: 0 ч, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч. Спустя указанные промежутки времени проводили отбор 10 мл среды. Отобранные пробы фильтровали через мембранные шприцевые фильтры OlimPeak RC с диаметром пор 0,45 мкм, сливая первые 3 мл фильтрата. Исследование проводили на 30 единицах каждого лекарственного препарата. Количественное определение высвободившегося триметазидина дигидрохлорида проводили спектрофотометрически с УФ-детекцией при длине волны 270 нм.

Использовали фосфатный буферный раствор рН  $6,8 \pm 0,05$ ; 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты и 0,2 М раствор фосфата натрия 3-замещенного 12-водного смешивали в соотношении 3:1, измеряли рН среды, доводили соляной кислотой либо гидроксидом натрия до значения рН 6,8; раствор хлористоводородной кислоты 0,1 М: 87,3 мл хлористоводородной кислоты концентрированной смешивали водой очищенной, доводили до объёма 1000 мл и перемешивали. 100 мл этого раствора разбавляли водой очищенной до 1000 мл и перемешивали; раствор фосфата натрия 3-замещенного 12-водного 0,2 М: 76 г фосфата натрия 3-замещенного 12-водного помещали в мерную колбу объёмом 1000 мл, растворяли в 900 мл воды очищенной, доводили водой очищенной до метки.

**Количественное определение.** В качестве стандартного образца была использована активная фармацевтическая субстанция триметазидина дигидрохлорида, для которой рассчитана потеря в массе при высушивании и значение воды учтено в содержании.

Количество триметазидина гидрохлорида, перешедшего в раствор через 1 ч, в процентах, рассчитывали по формуле:

$$X_{1-1} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 10}{A_0 \cdot L \cdot n}$$

где  $A_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$a_0$  – навеска стандартного образца, мг;

$P$  – содержание стандартного образца, %;

$A_0$  – оптическая плотность раствора стандартного образца;

$L$  – заявленное содержание триметазидина дигидрохлорида, мг;

$n$  – количество таблеток, пошедших на растворение, шт.

Начиная со 2-го часа растворения, количество триметазидина гидрохлорида, перешедшего в раствор через  $k$  ч, в процентах, рассчитывали по формуле:

$$X_k = \frac{a_0 \cdot P}{A_0 \cdot 50 \cdot L \cdot n} \cdot (A_k \cdot 490 + A_{k-1} \cdot 10).$$

**Результаты и обсуждение.** На основании полученных данных в программе для статистической обработки были построены профили растворения. На рисунке 1 изображены профили растворения для каждого препарата:

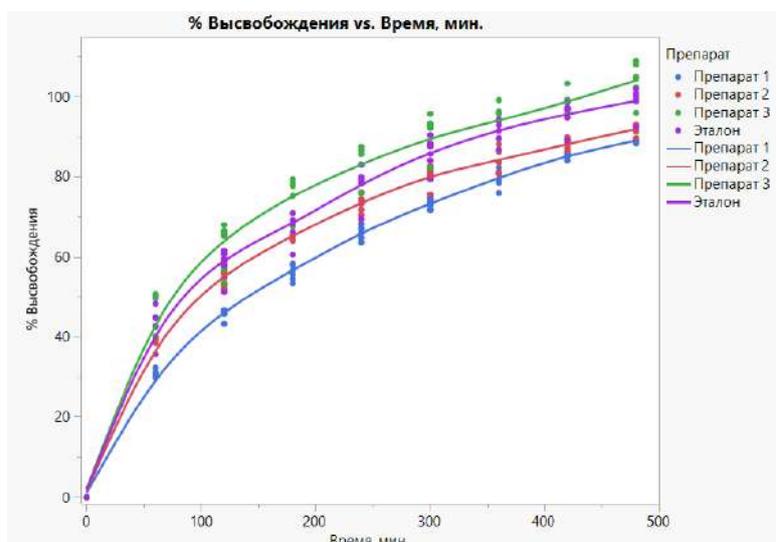


Рисунок 1. Профили растворения препаратов

Для сравнения профилей растворения была использована экспоненциальная 3-х параметровая модель, которая лучшим образом объясняла поведение кривой профиля растворения, а коэффициент детерминации (R-square) при этом был близок к 1:

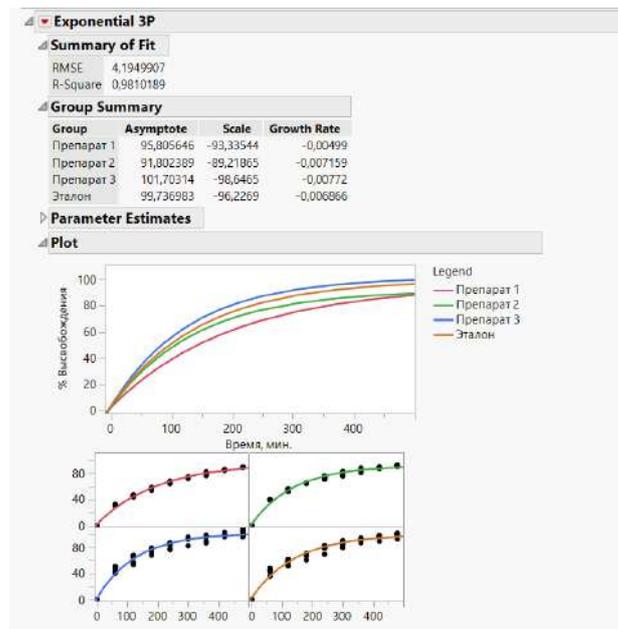


Рисунок 2. Параметры модели Exponential 3P

Модель позволила описать в 3-х параметрах поведение кривой профиля растворения, что оказалось достаточным для достижения приемлемого коэффициента R-square. Оценены 3 параметра по препаратам относительно эталона, наиболее приближенным к эталону оказался препарат 2:

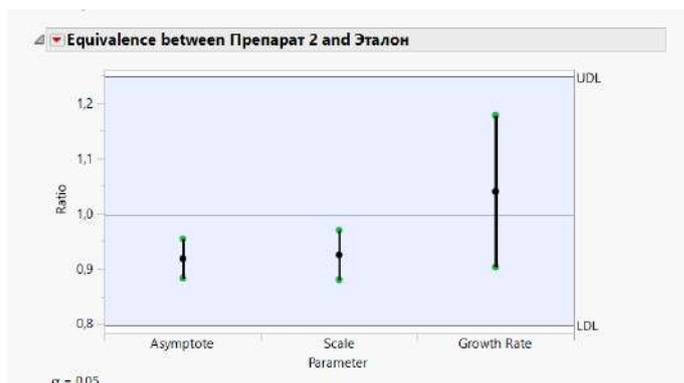


Рисунок 3. Оценка параметров относительно эталонного препарата

**Расчет f2-критерия.** Основным показателем количественной оценки эквивалентности профилей высвобождения исследуемого препарата и препарата сравнения является расчет фактора сходности ( $f_2$ ) [6]. Значение  $f_2$  рассчитывается с помощью лог-функции, которая рассчитывается исходя из суммы квадратов разницы между исследуемым препаратом и препаратом-эталонном для каждой временной точки. Для достижения эквивалентности  $f_2$  должен быть не менее 50.

На рисунке 4 показано графическое отображение рассчитанного  $f_2$ -критерия по каждому из препаратов относительно эталонного препарата.

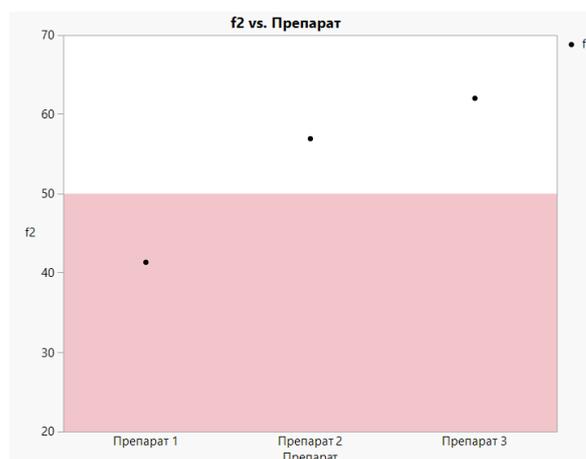


Рисунок 4. Графическое отображение показателя f2-критерия

На основании результатов исследования можно сделать вывод об эквивалентности профилей высвобождения триметазидина для изученного перечня таблеток пролонгированного действия различных производителей. Высвобождение из таблеток препарата 2 происходит с близкой к эталонному препарату скоростью в каждой точке отбора проб, если сравнивать между собой препараты по параметрам экспоненциальной модели. Тем не менее,  $f_2$ -критерий является более значимым при оценке лекарственных препаратов, поэтому препарат 3, судя по значению критерия, наиболее близок к эталонному. Исходя из полученного значения критерия подобия, профиль высвобождения препарата 1 нельзя назвать эквивалентным эталонному препарату, так как значение критерия подобия менее 50.

Разумеется, нельзя заменить это исследование на клинические исследования и сравнение профилей растворения *in vivo* [7].

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

34.45.05 Методы доклинического исследования и отбора лекарственных средств

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хананов Э. А., Мизина П. Г., Симакина А. А. Пролонгированные лекарственные формы как способ снижения негативных воздействий на человеческий организм // Известия Самарского научного центра РАН. 2009. Т. 11. N 1(6). С. 1321-1323. URL: [http://www.ssc.smr.ru/media/journals/izvestia/2009/2009\\_1\\_1321\\_1323.pdf](http://www.ssc.smr.ru/media/journals/izvestia/2009/2009_1_1321_1323.pdf) (Дата обращения: 13.02.2024)
2. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. 6th ed. London: Pharmaceutical Press. 2009. P. 506-509.
3. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности *in vivo* на изучение сравнительной кинетики растворения *in vitro* / И. Е. Шохин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2011. Т. 45. N 2. С. 46-48.
4. Изучение кинетики растворения пролонгированных препаратов вальпроевой кислоты различных производителей / Д. Ю. Гребенкин [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. N 2. С. 124-128.
5. Guidance F. D. A. Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. US Department of Health and Human Services // Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 1997.
6. «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза»: решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 года N 85 (ред. от 15.02.2023) // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207405/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/) (Дата обращения: 28.01.2024).
7. Жердав В. П., Кольванов Г. Б., Литвин А. А. Корреляция *in vitro*/*in vivo*: может ли тест «Растворение» заменить исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов // Фарматека. 2003. Т. 3. С. 109-111.

## SUMMARY

### STUDY OF DISSOLUTION PROFILES OF PROLONGED-RELEASE TABLETS USING STATISTICAL METHODS

**Mozgovoy I. R.**, 2<sup>nd</sup> year master's student (ORCID: 0000-0001-9432-7634)

Supervisor: **Sorokin V.V.**, Ph.D., associate Professor (ORCID: 0000-0002-7262-0941)

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** igor.mozgovoy@spcpcu.ru

The dissolution profiles of four brands of sustained-release tablets from different manufacturers in dissolution medium with pH 6.8 using Erweka dissolution tester were investigated in order to confirm the equivalence of the dissolution kinetics profile of the pharmaceutical substance of the investigated drug with respect to the comparison drug by statistical methods. Quantification of release was calculated through optical density measurement on SF-2000 spectrophotometer. The obtained data were analyzed in the program for statistical processing of JMP. Statistical analysis allowed to select the closest drug in terms of release kinetics relative to the reference drug.

**Key words:** *dissolution test, trimetazidine, prolonged release, statistical methods, spectrophotometry.*

## REFERENCES

1. Hananov E. A., Mizina P. G., Simakina A. A. Prolonged medical forms as a way of decreasing the negative effects on the human body // Izvestia Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2009. Vol. 11. N 1(6). P. 1321-1323. Available at: [http://www.ssc.smr.ru/media/journals/izvestia/2009/2009\\_1\\_1321\\_1323.pdf](http://www.ssc.smr.ru/media/journals/izvestia/2009/2009_1_1321_1323.pdf) (Accessed: 13.02.2024). (In Russ)
2. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. 6th ed. London: Pharmaceutical Press. 2009. P. 506-509.
3. Assessment of possibility of using comparative dissolution kinetics (biowaiver) instead of *in vivo* bioequivalence evaluation for establishing interchangeability of generic drugs / Shokhin I. E. [et al.] // Chemical-Pharmaceutical Journal 2011. Vol. 45. N 2. P. 46-48. (In Russ)

4. Study of dissolution kinetics of prolonged preparations of valproic acid from different manufacturers / D. Y. Grebenkin [et al.] // Development and registration of medicinal products. 2018. N 2. P. 124-128. (In Russ)
5. Guidance F. D. A. Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. US Department of Health and Human Services // Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 1997.
6. «On Approval of the Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the Eurasian Economic Union»: Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 03, 2016 N 85 (as amended on 15.02.2023) // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207405/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/) (Accessed: 28.01.2024). (In Russ)
7. Zherdev V. P., Kolyvanov G. B., Litvin A. A. In vitro/in vivo correlation: can the «Dissolution» test replace bioequivalence studies of drugs // Pharmateka. 2003. N 3. P.109-111. (In Russ)

УДК 615.453.6

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ НА ОСНОВЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

**Новиньков А.Г.**, маг. 2 года обучения (ORCID: 0000-0001-5704-4344)

Руководитель: **Сорокин В.В.**, канд. фарм. 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:** novinkov.aleksandr@spcpu.ru

Проведены исследования по разработке состава таблеток для рассасывания с глицирризиновой кислотой, представлены их результаты. В ходе проведения работ использовался метод планирования эксперимента в программе для статистического анализа «Minitab». В результате исследования была установлена прямая связь между критическими показателями качества продукта (CQA) и количественными характеристиками сырья: декстрозой, микрокристаллической целлюлозой и картофельным крахмалом. Адекватность установленной зависимости оценивалась через значение вероятности ( $p$ -value). Применение критерия желательности позволило достичь поставленной цели – получить таблетки с заданными числовыми показателями качества.

**Ключевые слова:** *таблетка для рассасывания, распадемость, прочность на раздавливание, Minitab, планирование эксперимента, критические показатели качества.*

Расчёт оптимального соотношения компонентов в твердой лекарственной форме и определение параметров проведения технологических процессов получения лекарственных форм требует значительных затрат. Существуют различные методы разработки состава и технологии. Чаще всего исследование проводится путем последовательного изучения влияния одного из многих факторов на показатели качества объекта – метод пассивного эксперимента. Однако такой метод имеет множество недостатков, основными из которых можно считать значительные затраты на материалы и время. Применение активного эксперимента, или метода разработки QbD в программе для статистического анализа «Minitab» даёт возможность одновременно менять количество в составе лекарственной форме каждого из исследуемого компонентов и оценивать влияние изменения на получаемые показатели качества продукта. Преимуществом такого метода является понимание влияния состава продукта и показателей процесса на показатели качества продукта, уменьшение затрат на исследования и сокращение времени на эксперименты. Корректность оформленной математической модели и способность ее применения на практике зависят от того, как точно спланирован эксперимент, какое число статистически значимых факторов учтено при анализе и верно ли выполнена интерпретация данных, полученных в результате проведения эксперимента [1].

**Цель** работы заключается в установлении связи между содержанием вспомогательных веществ в составе таблеток и критическими показателями качества продукта – таблетками для рассасывания с глицирризиновой кислотой.

Глицирризиновая кислота, полученная из корня солодки, известна своей потенциальной пользой для здоровья. Глицирризиновая кислота обладает противовоспалительным действием, подавляет репродукцию вирусов в печени и других органах за счёт стимуляции продукции интерферонов, повышения фагоцитоза, увеличения активности естественных клеток-киллеров.

В таблетках для рассасывания глицирризиновая кислота часто используется из-за ее успокаивающих свойств, противовоспалительного эффекта.

Применение таких таблеток может способствовать облегчению боли в горле, помочь облегчить симптомы кашля, успокаивая горло и уменьшая позывы к кашлю. Хотя глицирризиновая кислота может действовать как средство от кашля, она также может обладать отхаркивающими свойствами, помогая разжижать слизь и облегчать ее выведение из дыхательных путей. Это особенно актуально в случаях продуктивного кашля.

Некоторые последние исследования в данной области также показывают, что глицирризиновая кислота может обладать противовирусными свойствами, особенно против таких вирусов, как вирусы герпеса и гриппа.

Также ряд новых исследований показывают, что глицирризиновая кислота способствует секреции муцина, защитного вещества, выстилающего дыхательные пути. Таким образом, таблетки, содержащие глицирризиновую кислоту, могут помочь сохранить здоровье слизистой оболочки гортани.

Таблетки для рассасывания достаточно востребованы в современном мире, поскольку они удобны в использовании, обладают удовлетворительным вкусом, приносят терапевтический эффект в полости рта. Использование их пациентами дает возможность увеличения биологической доступности лекарственных средств, а корригенты вкуса и запаха способствуют легкому приему. Эффективность данного вида таблеток объясняется действием на всю площадь слизистой оболочки глотки и полости рта, включая и труднодоступные места, и при этом самой длительной продолжительностью действия активных веществ, отличающих их от других таблеток.

Для достижения поставленной цели были поставлены определенные **задачи**:

1. формирование плана эксперимента в программе для статистического анализа «Minitab»
2. проведение опытов по получению таблеток для рассасывания согласно плану эксперимента, проведение контроля качества полученных продуктов
3. обработка данных, нахождение зависимости между параметрами, проверка адекватности построенной математической модели

Методом получения таблеток для рассасывания выбрано прямое прессование. Преимущества данного способа, следующие: снижение энергозатрат и трудозатрат, в процесс вовлечено меньшее число оборудования, уменьшение времени производства в связи с исключением некоторых стадий, меньшая площадь для организации производства. Поскольку таблетка должна растворяться в полости рта, необходимо внимательно подходить к выбору вспомогательных веществ во избежание наличия нерастворимых остатков во рту, а также отсутствия неприятных ощущений у пациента во время приема лекарственного средства. Прежде всего происходит выбор наполнителей, основных компонентов таблетки – это декстроза и лактоза, обладающие хорошими технологическими свойствами и приятным сладковатым вкусом, благодаря которым таблетка не рассыпается со временем. Главное преимущество лактозы по сравнению с другими наполнителями является ее гигроскопичность, то есть способность поглощать водяные пары из воздуха. Связующим компонентом является МКЦ для повышения сыпучести таблеточной массы, прочности таблеток и улучшения их распадаемости. Этот компонент обеспечивает сферонизацию гранул, делая их гладкими и удобными для сцепления. Выбор разрыхлителя остановился на крахмале картофельном. В таблетке крахмал уменьшает время распадаемости лекарственного средства, а также уменьшает прочность таблеток. В качестве скользящих веществ используется аэросил, смазывающее вещество представлено стеаратом магния, обладающим антиадгезионным свойством.

Для тех компонентов, количественный состав которых изменялся, выбраны интервалы их содержания в лекарственной форме:

- декстроза (CAS 50-99-7) – кристаллическое вещество, не имеющее цвета и запаха, обладает сладким вкусом. Количество, вводимое в состав таблетки от 25 % до 50 % по массе;
- микрокристаллическая целлюлоза (CAS 9004-34-6) – порошок белого цвета, не имеющее вкуса и запаха. Количество от 1 % до 5 %.
- крахмал картофельный (CAS 9005-84-9) – аморфный порошок белого цвета. Количество от 2 % до 8 % по массе.

План эксперимента, составленный в программе для статистического анализа «Minitab», представлен в таблице 1.

**Таблица 1 – План эксперимента**

Компоненты \ № опытов	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
	Содержание компонентов в образцах таблеток, %								
Лактоза	69	44	65	40	63	38	59	34	51,5
Декстроза	25	50	25	50	25	50	25	50	37,5
Микрокристаллическая целлюлоза	1	1	5	5	1	1	5	5	3
Крахмал картофельный	2	2	2	2	8	8	8	8	5
Аэросил	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Магния стеарат	1	1	1	1	1	1	1	1	1

После составления плана эксперимента проведён ряд опытов на модельных таблетках со средним содержанием компонентов. Было выявлено, что для образцов такие показатели качества, как «распадаемость» и «прочность на раздавливание» первыми выходят за границы нормативных показателей, поэтому для нахождения оптимального состава в качестве критических показателей качества (CQA) использовали данные показатели [2].

Для исследования использовали полный двухфакторный эксперимент. Количество исследуемых параметров равнялось трем, при этом проводилось исследование и в центральной точке. Содержание компонентов в каждом опыте задавалось программой.

Показатели качества таблеток для рассасывания по выбранным показателям представлены в таблице 2 [3, 4].

**Таблица 2 – Контроль качества таблеток**

Показатель	№ опытов								
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
Прочность на раздавливание, Н	42,4	48,0	45,0	49,4	33,3	38,0	40,5	45,0	43,4
Распадаемость, сек.	141	185	160	215	99	150	110	170	145

Для оценки показателя влияние состава на показатель «прочность на раздавливание» использовались значения вероятности (P-value) из таблицы «Coded Coefficients» (кодированные коэффициенты) (рис. 1). При  $\alpha=0,05$  основное влияние на прочность оказывают такие компоненты как декстроза, МКЦ и крахмал. Их влияние статистически значимо, так как соответствующие значения вероятности меньше, чем 0,05 ( $P_d = 0,033$ ,  $P_m = 0,035$ ,  $P_k = 0,023$ ). Но совместное взаимодействие этих факторов нельзя отнести к значимым, поскольку значения вероятностей ( $P_1 = 0,395$ ,  $P_2 = 0,570$ ,  $P_3 = 0,062$ ) имеют слишком большие значения.

#### Coded Coefficients

Term	Effect	Coef	SE Coef	T-Value	P-Value	VIF
Constant		42,700	0,125	341,60	0,002	
Декстроза	4,800	2,400	0,125	19,20	0,033	1,00
МКЦ	4,550	2,275	0,125	18,20	0,035	1,00
Крахмал	-7,000	-3,500	0,125	-28,00	0,023	1,00
Декстроза*МКЦ	-0,350	-0,175	0,125	-1,40	0,395	1,00
Декстроза*Крахмал	-0,200	-0,100	0,125	-0,80	0,570	1,00
МКЦ*Крахмал	2,550	1,275	0,125	10,20	0,062	1,00
Ct Pt		0,700	0,375	1,87	0,313	1,00

**Рисунок 1. Результат анализа плана эксперимента для показателя «Прочность на раздавливание»**

Аналогично провели оценку значимости факторов для показателя «Распадаемость» в соответствии с данными из таблицы 2. При  $\alpha=0,05$  основное влияние на распадаемость оказывают декстроза, МКЦ, крахмал. Их влияние статистически значимо, так как соответствующие значения вероятности меньше, чем 0,05 ( $P_d = 0,006$ ,  $P_m = 0,016$ ,  $P_k = 0,007$ ). Двухфакторные взаимодействия здесь также имеют значения выше граничного ( $P_1 = 0,063$ ,  $P_2 = 0,105$ ,  $P_3 = 0,070$ ), поэтому не являются значимыми.

#### Coded Coefficients

Term	Effect	Coef	SE Coef	T-Value	P-Value	VIF
Constant		153,750	0,250	615,00	0,001	
Декстроза	52,500	26,250	0,250	105,00	0,006	1,00
МКЦ	20,000	10,000	0,250	40,00	0,016	1,00
Крахмал	-43,000	-21,500	0,250	-86,00	0,007	1,00
Декстроза*МКЦ	5,000	2,500	0,250	10,00	0,063	1,00
Декстроза*Крахмал	3,000	1,500	0,250	6,00	0,105	1,00
МКЦ*Крахмал	-4,500	-2,250	0,250	-9,00	0,070	1,00
Ct Pt		-8,750	0,750	-11,67	0,054	1,00

**Рисунок 2. Результат анализа плана эксперимента для показателя «Распадаемость»**

Определение степени влияния компонента на показатели качества продукта возможно через значение столбца Coef (рис. 1 и рис. 2). Однако таким образом нельзя рассчитать числовое значение показателя качества. Для этого использовали уравнения, рассчитываемые с помощью программы.

$$\text{Прочность} = 39,82 + 0,2263 \cdot \text{Декстроза} + 0,338 \cdot \text{МКЦ} - 1,704 \cdot \text{Крахмал} - 0,00700 \cdot \text{Декстроза} \cdot \text{МКЦ} - 0,00267 \cdot \text{Декстроза} \cdot \text{Крахмал} + 0,2125 \cdot \text{МКЦ} \cdot \text{Крахмал} + 0,700 \cdot \text{Ct Pt}$$

$$\text{Распадаемость} = 108,96 + 1,600 \cdot \text{Декстроза} + 3,125 \cdot \text{МКЦ} - 7,542 \cdot \text{Крахмал} + 0,100 \cdot \text{Декстроза} \cdot \text{МКЦ} + 0,040 \cdot \text{Декстроза} \cdot \text{Крахмал} - 0,0375 \cdot \text{МКЦ} \cdot \text{Крахмал} - 8,750 \cdot \text{Ct Pt}$$

Исходя из полученных уравнений можно сделать вывод, что добавление декстрозы и микрокристаллической целлюлозы в смесь для таблетирования приводит к увеличению прочности на раздавливание и времени распадаемости продукта. Картофельный крахмал имеет обратный эффект на показатели качества – уменьшает прочность на раздавливание и время распадаемости образца.

В результате проведения научно-исследовательской работы сформирован план эксперимента в программе для статистического анализа «Minitab», проведены опыты по получению таблеток для рассасывания с глицирризиновой кислотой, осуществлён контроль качества продукта, проведена статистическая обработка данных. Получены уравнения, подтверждающие зависимости выходных параметров показателей качества продукта от содержания вспомогательных компонентов в составе. Оптимизация функции отклика позволяет достичь желаемых показателей качества продукта для данного состава таблеток.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.39 Готовые лекарственные формы

## ЛИТЕРАТУРА

1. Разработка таблеток на основе фитосубстанции клевера лугового травы с применением методов планирования эксперимента и инструментов QbD / А. Н. Голубев [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. Т. 9. № 3. С. 51-58. doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-51-58
2. ОФС.1.4.1.0015 Таблетки // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023; сайт. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/tabletki/> (Дата обращения: 10.02.2024)
3. ОФС.1.4.2.0013 Распадаемость твердых лекарственных форм // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/raspadaemost-tvyerdykh-lekarstvennykh-form/> (Дата обращения: 10.02.2024)
4. ОФС.1.1.1.0017 Прочность таблеток на раздавливание // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/1-1-2/prochnost-tabletok-na-razdavlivanie/> (Дата обращения: 10.02.2024)

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF GLYCYRRHIZIC ACID-BASED TABLET FOR RESORPTION FORMULATION

Novinkov A.G., 2<sup>nd</sup> year master's student (ORCID: 0000-0001-5704-4344)

Scientific supervisor: Sorokin V.V., Ph.D., associate Professor (ORCID: 0000-0002-7262-0941)

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** novinkov.aleksandr@spcpcu.ru

Studies on the development of the composition of tablets for resorption with glycyrrhizic acid have been carried out, their results are presented. The method of experiment planning in the program for statistical analysis "Minitab" was used in the course of the work. As a result of the study, a direct relationship was established between the critical quality indicators of the product (CQA) and quantitative characteristics of raw materials: dextrose, microcrystalline cellulose and potato starch. The adequacy of the established dependence was evaluated through the probability value (p-value). The application of the desirability criterion made it possible to achieve the set goal – to obtain tablets with the specified numerical quality parameters.

**Key words:** *tablet for resorption, disintegration, crushing strength, Minitab, experiment planning, critical quality indicators.*

## REFERENCES

1. Tablets Development Based on Clover Meadow Grass Phytosubstance Using Design of the Experiment Method and QdD Tools / A.N. Golubev [et al.] // Drug development & registration. 2020. Vol. 9. № 3. P. 51-58. doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-51-58 (In Russ)
2. OPS.1.4.1.0015 Tablets // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV ed. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/tabletki/> (Accessed: 10.02.2024) (In Russ)
3. OPS. 1.4.2.0013 Disintegration of solid dosage forms // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV ed. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/raspadaemost-tvyerdykh-lekarstvennykh-form/> (Accessed: 10.02.2024) (In Russ)
4. OPS. 1.1.1.0017 Crushing strength of tablets // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV ed. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/1-1-2/prochnost-tabletok-na-razdavlivanie/> (Accessed: 10.02.2024) (In Russ)

УДК 616.993

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСМОЛЯЛЬНОСТИ КАК СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ИММУНОГЛОБУЛИНА АНТИРАБИЧЕСКОГО

Савенкова А.А., соискатель, младший научный сотрудник (ORCID: 0009-00007789-4610)

Руководитель: Генералов С.В., кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник (ORCID: 0000-0003-1461-5383)

ФКВН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора

410005, г. Саратов, ул. Университетская, д. 46, Российская Федерация

**E-mail:** savencova.vita@gmail.com

Для обеспечения качества иммуноглобулина антирабического необходим поиск новых оптимальных методов выпускающего контроля лекарственного препарата, которые будут гарантировать его эффективность и безопасность.

Включение в спецификацию готового препарата показателя «осмоляльность» нацелено на минимизацию рисков постинъекционных осложнений у пациентов.

**Ключевые слова:** *осмоляльность, криоскопический метод, антирабический иммуноглобулин, раствор для инъекций, местное раздражающее действие.*

Определение концентрации кинетически активных частиц, находящихся в растворе, является обязательным требованием при контроле качества ряда препаратов для парентерального введения. Данную характеристику выражают как осмотическое давление в единице объема растворителя (осмолярность) и в единице массы раствора (осмоляльность). Для препарата антирабического иммуноглобулина, предназначенного для внутримышечного введения и используемого для постэкспозиционной профилактики бешенства у людей, настоящая система контроля качества не подразумевает определение осмолярности или осмоляльности. Вопрос о включении данной характеристики в спецификацию препарата возник ранее в свете предложений по гармонизации фармакопейных требований России и Европейского Союза к антирабическому иммуноглобулину. При этом стоит отметить, что решение данного вопроса будет способствовать улучшению качества оказания антирабической помощи пациенту, пострадавшему от серьезных укусов животного.

Обоснование использования характеристики «осмоляльность» как показателя качества антирабического иммуноглобулина, а также выбор методики для определения данного параметра как способа контроля показателя, является **целью** настоящей работы.

Антирабический иммуноглобулин назначают пациентам, пострадавшим от укусов животных. Введение препарата назначают в дозе 40 МЕ на 1 кг массы пациента, то есть пострадавшему с массой тела 70-80 кг вводят 18-20 мл препарата, содержащего от 9,0 до 11,0 % белка. В этой связи осмоляльность может иметь ключевое значение и влиять на местную переносимость вводимого препарата, которая зависит от указанного показателя, способа введения и объема инъекции.

С целью предотвращения локальных нежелательных реакций в месте введения препарата, осмоляльность поступившего в организм инъекционного раствора должна соответствовать осмоляльности жидкости организма в месте введения. Несоблюдение этого показателя ведет к локальному обезвоживанию в клетках тканей, выраженному местному раздражающему действию, асептическому воспалению, некрозу и абсцессу. Эти осложнения получили название синдрома Николау. Введение гиперосмолярного раствора в кровяное русло может привести к расширению сосудов, снижению артериального давления, образованию тромбов, кровотечений. При обратной ситуации, поступление в кровоток гипосмолярного препарата может спровоцировать набухание эритроцитов, в результате которого они потеряют свою функциональность. Причину возникновения нежелательных последствий связывают с тем, что свойства инъекционных растворов в химическом и физико-химическом отношении значительно отличаются от свойств, взаимодействующих с ними биологических жидкостей и тканей, таких как кровь, кожа, подкожно-жировая клетчатка, скелетные мышцы и др. Применение указанных лекарственных форм оказывает влияние на процессы микроциркуляции, водно-солевой баланс и белковый обмен в организме.

По литературным данным, идеальный уровень осмотической концентрации инъекционных препаратов имеет значение около  $300 \pm 30$  мОсм/кг, близкое к осмоляльности плазмы человека. Указанный показатель лекарственных препаратов для внутримышечных и подкожных инъекций не должен превышать 600 мОсм/кг, чтобы исключить возможность возникновения местных постинъекционных осложнений.

Верхние границы осмоляльности для лекарственных средств, вводимых внутрисосудисто, зависят от объема инъекции. При введении ( $\leq 100$  мл) препарата, верхняя граница должна быть не выше 1000 мОсм/кг, а при объеме ( $> 100$  мл) – не выше 500 мОсм/кг.

В XIV издании Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ XIV) для инъекционных растворов (кроме инфузионных) не предусмотрено определение осмоляльности. В зарубежных фармакопеях, таких как Фармакопея Японии, США, Великобритании, также нет единого подхода к контролю этого показателя. Европейская Фармакопея 11 издания содержит требование к нормальному человеческому иммуноглобулину для внутривенного введения, осмоляльность которого должна составлять не менее 240 мОсм/кг.

Указанные значения вполне могут устанавливать нижнюю границу осмоляльности для гетерологичного антирабического иммуноглобулина, выпускаемого ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, при этом, согласно литературным данным, показатели верхней границы будут находиться в пределах 600 мОсм/кг.

Определение осмоляльности в соответствии с ГФ XIV осуществляют следующими методами: мембранным, паровым и криоскопическим. Следует принять во внимание, что похожий показатель, осмолярность, является теоретическим и рассчитывается по формуле:

$$C(\text{мОсм/л}) = C(\text{мОсм/кг}) \cdot \rho,$$

где  $\rho$  – плотность раствора (кг/л).

Метод мембранной осмометрии основан на процессах осмоса и заключается в способности полупроницаемых мембран избирательно пропускать молекулы веществ. Этим методом можно определить только вещества с молекулярной массой  $10^4$ – $10^6$  г/моль.

Метод паровой осмометрии заключается в определении разности температур термисторами, возникающей по причине различия между давлением пара над исследуемым раствором и чистым растворителем. Данный способ измерения осмоляльности работает в широком диапазоне значений до 3000 мОсм/кг и требует небольшой объем образца.

Криоскопический метод основан на понижении точки замерзания растворов по сравнению с точкой замерзания чистого растворителя. Является универсальным экспресс-методом, проводится с использованием автоматических криоскопических осмометров. В зарубежных фармакопеях (японской, европейской), Фармакопеи ЕАЭС данный метод представлен как единственный для определения осмоляльности. По литературным данным, его также применяют для определения осмоляльности иммуноглобулиновых препаратов. Для исследования необходим небольшой объем образца (около 0,2 мл). Данный метод удобен для исследований термолabile белковых субстанций, к которым относится антирабический иммуноглобулин. Указанные обстоятельства обуславливают выбор криоскопического метода для определения осмоляльности гетерологичного антирабического иммуноглобулина.

Таким образом, введение показателя «осмоляльность» в спецификацию на препарат антирабического иммуноглобулина и разработка приемов его определения, основанных на использовании криоскопического метода, позволит повысить безопасность выпускаемого иммунобиологического лекарственного средства, предупредить риск появления постинъекционных осложнений, что обеспечит качество оказания антирабической помощи.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.43.33 Антитела

62.01.81 Измерения, испытания, контроль и управление качеством

76.31.33 Биофармация

УДК 658.56

### АДАПТАЦИЯ МЕТОДА FMEA НА ЭТАПЕ ПЕРВИЧНОЙ ОЦЕНКИ ПОСТАВЩИКА СЫРЬЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ НА ПРЕДПРИЯТИИ

Сорока Е.А., студ. 3 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@spcpcu.ru

Статья посвящена адаптации использования метода управления рисками FMEA для оценки поставщика сырья на начальном этапе выбора.

**Ключевые слова:** обеспечение качества, поставки, лекарственные препараты, менеджмент рисков.

Создание лекарственных препаратов – трудоемкий, многостадийный процесс, требующий в нем участия компетентных специалистов из разных сфер деятельности. Чаще всего не у всех фармацевтических предприятий есть возможность самостоятельно реализовывать весь цикл производства лекарств, начиная от научных разработок и дизайна молекул и заканчивая логистическими работами и регистрацией продукции в гражданский оборот. Однако производитель лекарственных препаратов должен обеспечить надлежащее качество изготавливаемой им продукции, даже если часть процедур передана сторонним организациям.

Актуальность работы связана с необходимостью оценки надежности услуг фирм партнеров фармацевтических предприятий.

**Целью** работы является адаптация метода управления рисками FMEA на этапе первичной оценки поставщика сырья для фармацевтической субстанции.

**Задачи** работы включают в себя: сопоставление параметров оценки пригодности поставщика по степени критичности, идентификацию возможных рисков для продукции, выявление дальнейших мер в работе с лицом, предоставляющим свои услуги.

В Правилах GMP есть требования, описывающие только общие подходы по работе с поставщиками: наличие документации и сертификации поставщика, включение результатов работы поставщика в Обзоры по качеству продукции – критерий «% качества поставок», замена поставщика возможна в случае полной идентичности сырья из регистрационного досье, возможно сокращать входной контроль по результатам аудитов поставщика и т.д. Также работа с поставками должна отвечать следующим нормативным актам – «Правила надлежащей производственной практики», ISO – ГОСТ Р ИСО 9001-2015 «Системы менеджмента качества. Требования», Руководство ICH Q10 «Система фармацевтического качества [1,2].

Однако на практике сложность в работе с поставщиками заключается в неочевидных ситуациях, которые могут быть неясны до начала сотрудничества, риск кроется в деталях, определить риски и принять меры по их минимизации можно на начальном этапе подбора поставщика, если применить метод FMEA.

Метод FMEA/PFMEA (Process Failure Mode and Effects Analysis) – способ выявления потенциальных несоответствий и принятие мер для их предотвращения на всех стадиях жизненного цикла продукции. С помощью метода можно на ранних этапах проектирования или ведения оценить риски от потенциальных отклонений от регламентированных норм.

Метод был разработан в 20 веке и нашел широкое применение в авиационной, космической, ядерной, военной промышленности, автомобилестроении. В данный момент используется на многих предприятиях фармацевтической промышленности, являясь составной частью системы менеджмента качества.

Комплекс действий FMEA направлен на:

- создание ранжированного списка видов и причин несоответствия для планирования действий CAPA;
- систематизированное протоколирование базы данных;
- визуальный анализ информации.

Метод является количественным, позволяет глубоко и комплексно проанализировать риск, ранжировать, оценить критичность влияния, направлен на изучение причин и механизмов возникновения несоответствий и предотвращение несоответствий.

Экономические выгоды применения FMEA: снижает количество вносимых изменений и затраты на них, дает глубинное детальное представление процесса.

Составляющие FMEA:

Приоритетное число риска (ПЧР) – обобщенная количественная характеристика несоответствия, его последствия, учитывает вероятность обнаружения.

Значимость (S) – это оценка серьезности последствия.

Возникновение (O) – это оценка вероятности, ранг частоты возникновения причины несоответствия.

Обнаружение (D) – это способность существующих действий контроля обнаруживать потенциальные причины несоответствия.

До подписания соглашения о сотрудничестве специалист отдела обеспечения качества должен запросить перечень документов и провести анкетирование поставщика – комплексный заочный аудит поставщика в областях системы обеспечения качества, документооборота, оборудования, реализации процесса, хранения, управления несоответствиями, работы с потребителями по следующим вопросам, представленным в таблице 1.

**Таблица 1 – Запрашиваемые характеристики для оценки поставщика**

Запрашиваемый параметр для оценки	Вариант ответа
Есть ли у Вас система качества, на чем она основывается? GMP/GDP/GLP, ISO 9001, ISO 13485, ISO 15378, ISO 14001, HACCP	Да/Нет, Комментарий
Установлены ли цели в области качества? Донесены ли цели до сотрудников? Как часто актуализируются?	Да/Нет, Комментарий
Имеется ли Руководство по качеству?	Да/Нет
Имеется ли досье производственной площадки?	Да/Нет
Включает ли система менеджмента качества требования надлежащей дистрибьюторской практики?	Да/Нет
Есть ли установленные процедуры приемки исходного сырья, упаковочных материалов?	Да/Нет, Комментарий
Имеется достаточное количество персонала необходимой квалификации? Весь ли персонал обучен надлежащему выполнению процедур? Существуют ли четко сформулированные зоны ответственности и обязанности персонала?	Да/Нет, Комментарий
Проводится ли периодический анализ системы качества на предмет пригодности, достаточности и результативности?	Да/Нет
Проводите ли Вы обзор качества продукции?	Да/Нет
Имеются ли документированные процедуры по несоответствиям (отклонениям)?	Да/Нет
Разделены ли зоны приемки, идентификации, отбора проб и карантина поступающих материалов, хранения промежуточной продукции, отбора проб; хранения отклоненных материалов до избавления от них, хранения разрешенных материалов, операций?	Да/Нет, Комментарий
Имеется ли процедура проверки приборов и оборудования для контроля и мониторинга процесса? (давление, температура, влажность)	Да/Нет, Комментарий
Проводится ли мониторинг данных степени удовлетворения потребителей, их потребностей и ожиданий?	Да/Нет, Комментарий
Выполняется ли на складе система FEFO?	Да/Нет
Есть ли системы управления изменениями, рисками?	Да/Нет,
Существуют ли установленные критерии оценки поставщиков для сырья и материалов? Услуг?	Да/Нет, Комментарий

Пункты анкеты можно анализировать с применением метода FMEA (таблица 2).

**Таблица 2 – Протокол FMEA на примере ответов на выборочные вопросы поставщику**

Процесс/ требование	Потенциальное несоответствие	Последствие несоответствия	S	Потенциальная причина возникновения	O	Меры обнаружения	D	ПЧР	Рекомендуемые действия, новые баллы
Имеется ли процедура проверки приборов и оборудования для контроля и мониторинга процесса? (давление, температура, влажность)	Изменение параметров процесса влияет на качество сырья	Поступление сырья ненадлежащего качества	9	Неконтролируемые параметры помещения хранения и обработки сырья	6	Запрос чек-листов параметров среды помещений при приемке партии сырья	3	162	
Выполняется ли на складе система FEFO?	Истекающий срок годности сырья	Изменение сроков и плана обработки сырья	8	Ненадлежащая система порядка реализации поставок	7	Проверка данного пункта у поставщика	2	112	
Разделены ли зоны операций, приемки, идентификации, отбора проб и карантина материалов, хранения промежуточной продукции, хранения отклоненных материалов до избавления, хранения разрешенных материалов?	Контаминированное сырье	Снижение качества продукции по микробиологическим показателям	8	Отсутствие зонирования на производстве	6	Проверка данного пункта у поставщика	2	96	
Имеется ли документ о требованиях к аудитам, записям и отчетам? Имеется ли план аудитов? Результаты аудита оформляются документально и доводятся до сведения ответственных лиц?	Ненадлежащая организация производства	Снижение качества сырья	8	Отсутствие внутренней системы качества	9	Проверка данного пункта у поставщика	2	144	
Есть ли у Вас система качества, на чем она основывается? GMP/GDP/GLP, ISO 9001, ISO 13485, ISO 15378, ISO 14001, НАССР Установлены ли цели в области качества? Донесены ли цели до сотрудников? Как часто актуализируются? Имеется ли Руководство по качеству?	Нарушение правил транспортировки	Снижение качества сырья	9	Отсутствие сертификаций поставщика и системы качества	8	Проверка данного пункта у поставщика	2	128	

После сбора данных, результаты ранжируют, для выявления вероятных рисков, в зоне опасности графы с максимальным значением ПЧР. Также можно ранжировать риски по частоте обнаружения (произведение параметров S и O).

Далее разрабатываются рекомендации, корректирующие и/или предупреждающие действия по снижению риска до приемлемого уровня.

На основании полученных данных в ходе первичной оценки выстраивается график плановых аудитов, дальнейшие действия по управлению рисками для качества, определяется порядок и глубина входного контроля поступившего сырья.

Таким образом, адаптация метода FMEA при первичной оценке поставщика сырья позволяет наглядным образом выявить критичные моменты еще до начала сотрудничества. В соответствии с требованиями фармацевтической системы качества всю информацию предпочтительно визуализировать и предоставлять в виде гистограмм, диаграмм, а не таблиц. Так, данный метод дает возможность визуально оценивать риски в работе с поставщиком, упрощать процесс предоставления информации.

#### **ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ**

61.01.81 Измерения, испытания, контроль и управление качеством

61.45.39 Готовые лекарственные формы

## ЛИТЕРАТУРА

1. Салахова А. Ш., Трошкова Е. В. Подходы к оценке поставщиков в системе менеджмента качества фармацевтической компании // Синергия наук. 2017. N 18. С. 179-186.
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207780/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207780/) (Дата обращения: 14.02.2024)

## SUMMARY

### ADAPTATION OF THE FMEA METHOD AT THE STAGE OF THE INITIAL ASSESSMENT OF THE SUPPLIER OF RAW MATERIALS FOR OBTAINING A PHARMACEUTICAL SUBSTANCE AT THE ENTERPRISE

**Soroka E.A.**, 3 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](mailto:evgeniya.soroka@spcpcu.ru)

The article is devoted to the adaptation of the use of the FMEA risk management method to assess the supplier of raw materials at the initial stage of selection.

**Key words:** *quality assurance, supplies, medicines, risk management.*

## REFERENCES

1. Salakhova A. S., Troshkova E. V. Approaches to supplier evaluation in the quality management system of a pharmaceutical company // Synergy of Sciences. 2017. N 18. P. 179-186.
2. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2016 N 77 «On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union» // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207780/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207780/) (Accessed: 02.14.2024)

УДК 615.07

### ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНОЧНОГО ПОКРЫТИЯ НА ПЛОЩАДКЕ GMP ТРЕНИНГ-ЦЕНТРА

**Сорока С.А.**, маг., 1 год обучения (ORCID: 0009-0002-4530-7658)

Руководители: **Абросимова О.Н.**, к. фарм. наук, директор GMP тренинг-центра, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России (ORCID: 0000-0002-0274-0139),

**Ефимова А.А.**, старший преподаватель Научно-образовательного центра иностранных языков и межкультурных коммуникаций (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** [sofya.soroka@spcpcu.ru](mailto:sofya.soroka@spcpcu.ru)

Данное исследование посвящено валидации процесса нанесения пленочного покрытия на таблетки-ядра, которая предназначена для установления соответствия предлагаемого производственного процесса и обеспечения стабильного получения продукта необходимого качества. Валидация включает анализ всех документов, связанных с процессом нанесения пленочного покрытия, в том числе отчетов о валидационном аудите, чтобы убедиться в отсутствии изменений, отклонений, сбоев, модификаций производственного процесса и в том, что все стандартные операционные процедуры (СОПы), включая процедуры контроля изменений, были соблюдены.

**Ключевые слова:** *валидация, протокол валидации, обеспечение качества, пленочное покрытие, GMP тренинг-центр.*

Актуальность проведения валидации процесса обусловлена необходимостью обеспечения безопасности, качества и надежности процесса нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра.

**Целью** данной работы является проведение валидации процесса нанесения пленочной оболочки на таблетки на площадке GMP тренинг-центра. Можем выделить следующие задачи исследования: описать важность проведения валидации процесса; изучить параметры процессов приготовления пленкообразующей суспензии и нанесения ее на таблетки-ядра; составить протоколы валидации.

Для предотвращения использования и производства лекарственных средств (ЛС), которые не соответствуют стандартам качества, необходимо осуществлять контроль качества. Основная цель валидации производства заключается в уменьшении рисков, связанных с изготовлением и применением лекарственных препаратов. Валидация гарантирует соответствие каждого этапа производства установленным стандартам и требованиям, предотвращая ошибки, загрязнение и другие проблемы.

Производителем должна быть документально оформлена концепция в отношении поставленных целей и подхода к валидации, включая валидацию технологических процессов, процедур очистки, аналитических методик, процедур контроля в процессе производства, компьютеризированных систем, и в отношении лиц, ответственных за разработку, проверку, утверждение и документальное оформление каждого этапа валидации.

Перед началом проведения валидационных мероприятий инженер по валидации разрабатывает протокол валидации – письменный план, описывающий, как будет проводиться валидация, включая параметры испытаний, характеристики продукта, производственное оборудование и проектные положения о том, что является приемлемыми результатами испытаний. Во время валидации осуществляются валидационные испытания и заполняются формы валидационных контролей. В процессе составления валидационного протокола-отчета инженер по валидации сопоставляет данные, полученные в процессе валидации, с критериями приемлемости и оформляет протоколы валидационных контролей.

Были проведены валидационные мероприятия процесса нанесения пленочного покрытия на площадке GMP тренинг-центра.

1) Цель – документально подтвердить, что процесс нанесения оболочки с использованием установленного оборудования и в пределах установленных параметров приводит к получению таблеток, покрытых оболочкой, соответствующих заранее установленным характеристикам качества.

2) Вид валидации – перспективная.

3) Объект валидации – таблетки-ядра Лакосамид, 50 мг. Используемое покрытие – Opadry II (фиолетовый): спирт поливиниловый, тальк, макрогол 3350, титана диоксид E171, железа (III) оксид красный E172, железа (III) оксид черный E172, индигокармин, алюминиевый лак E132.

4) Распределение ответственности

Должность	Ответственность	Подпись
Инженер по валидации	- организация и выполнение мероприятий по валидации; - регистрация технологических параметров процесса; - составление валидационного протокола-отчета	
Начальник ООК	- контроль мероприятий по валидации; - проверка и согласование валидационного протокола-отчета	
Начальник ОКК	- организация отбора и анализа проб; - согласование валидационного протокола-отчета	
Начальник м/б лаборатории	- организация отбора и анализа проб для м/б контроля; - согласование валидационного протокола-отчета	
Главный технолог	- технологическое обеспечение валидационных мероприятий; - согласование валидационного протокола-отчета	

5) Критические параметры

При проведении этапа нанесения пленочной оболочки критическими для качества являются: производственные помещения; основное технологическое оборудование; средства измерения и контроля; технологические операции.

6) Технологическое оборудование:

- емкость для приготовления пленкообразующей суспензии;
- магнитная мешалка с функцией подогрева LabTech LMS-2003D (Южная Корея);
- верхнеприводная мешалка пропеллерная Heidolph RZR 2020 (Германия);
- установка для нанесения пленочного покрытия – коатер BGB-1 (Китай);
- весы электронные SE623-C (Германия).

Экспериментальные данные представлены в таблице.

**Таблица – Контроль приготовления и нанесения пленкообразующей суспензии**

Технологическая операция	Критический параметр	Критерий приемлемости	Фактическое значение	Соответствие критерию приемлемости	
Приготовление пленкообразующей суспензии	Масса готового пленочного покрытия, кг	0,048	0,048	Соотв.	
	Масса воды очищенной холодной, кг	0,219	0,219	Соотв.	
	Скорость вращения пропеллерной мешалки с электромеханическим приводом	Подбор скорости для создания не интенсивного перемешивания суспензии без наличия воздушной воронки в суспензионной массе		Соотв.	Соотв.
	Продолжительность перемешивания, мин	20	20	Соотв.	
	Качество приготовленной суспензии	Суспензия светло-розового цвета. На поверхности и в объеме суспензии отсутствуют неоднородные зоны, комки и посторонние включения		Соотв.	Соотв.
Приготовление пленкообразующей суспензии	Масса пленкообразующей суспензии, г	0,267	0,267	Соотв.	

Технологическая операция	Критический параметр	Критерий приемлемости	Фактическое значение	Соответствие критерию приемлемости
Предварительный прогрев таблеток-ядер	Время процесса, мин	15	15	Соотв.
	Температура входящего воздуха, °С	50-55	50-55	Соотв.
	Температура выходящего воздуха в конце этапа, °С	не менее 45	47	Соотв.
	Скорость вращения барабана, об/мин	2	2	Соотв.
	Давление демпфера на подаче воздуха, bar	~ 0,98	~ 0,98	Соотв.
	Давление демпфера на выходе воздуха, bar	1,0	1,0	Соотв.
Нанесение пленкообразующей суспензии	Время процесса, мин	25-30	25-30	Соотв.
	Температура входящего воздуха, °С	65	65	Соотв.
	Температура выходящего воздуха в конце этапа, °С	не менее 40	45	Соотв.
	Скорость вращения барабана, об/мин	7-8	7-8	Соотв.
	Расход пленкообразующей суспензии по суспензии, г/мин	90-110	90-110	Соотв.
	Давление сжатого воздуха на форсунки ( $P_{cap}$ , $P_{fan}$ ), bar	3,0/4,0	3,0/4,0	Соотв.
	Давление демпфера на подаче воздуха, bar	~ 0,98	~ 0,98	Соотв.
	Давление демпфера на выходе воздуха, bar	1,0	1,0	Соотв.
Сушка и охлаждение	Время процесса, мин	15-20	15-20	Соотв.
	Температура входящего воздуха, °С	20	20	Соотв.
	Температура выходящего воздуха в конце этапа, °С	не более 25	24	Соотв.
	Скорость вращения барабана, об/мин	3	3	Соотв.
	Давление демпфера на подаче воздуха, bar	~ 0,98	~ 0,98	Соотв.
	Давление демпфера на выходе воздуха, bar	1,0	1,0	Соотв.

В результате выполнения исследования поставленная цель была достигнута: проведена валидация процесса нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра на площадке GMP тренинг-центра. В соответствии с поставленной целью были выполнены в полном объеме следующие задачи: описана важность проведения валидации процесса; изучены параметры процессов приготовления пленкообразующей суспензии и нанесения ее на таблетки-ядра; составлены протоколы валидации.

Таким образом, результаты исследования, приведенные в таблице, показали, что все фактические значения соответствуют установленным критериям приемлемости и осуществление данной валидации позволяет контролировать производственные процессы, повышать их безопасность и улучшать качество продукции. Данная работа подтверждает эффективность валидации процесса нанесения пленочной оболочки, ее ключевую роль в обеспечении надежности и стабильности производства ЛС и соответствие установленным стандартам качества.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.01.81 Измерения, испытания, контроль и управление качеством

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.39 Готовые лекарственные формы

УДК 615.014.62

### РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД ПРИ РАЗРАБОТКЕ РЕЖИМОВ НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКИ

Стрелкова А.В., асп. 3 года (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, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация

E-mail: anna.strelkova@pharminnotech.com

Режимы нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра должны обеспечивать качество получаемых таблеток, покрытых пленочной оболочкой. При трансфере технологий на основании имеющихся знаний о продукте должны быть разработаны режимы нанесения пленочной оболочки с учетом рисков возникновения дефектов внешнего вида. В зависимости от особенностей таблеток-ядер, пленочной композиции необходимо подобрать скорость вращения барабана, температуру входящего воздуха, скорость распыления, давление сжатого воздуха на формирование капли. Риск-ориентированный подход объединяет все стадии необходимые при прогнозировании бездефектного режима покрытия.

**Ключевые слова:** *риск-ориентированный подход, нанесение пленочной оболочки, режимы покрытия, дефекты внешнего вида.*

Разработка режимов покрытия является неотъемлемой частью трансфера технологий таблеток покрытых пленочной оболочкой. Нанесение пленочной оболочки – заключительная стадия технологического процесса. Таблетки покрытые пленочной оболочкой не подлежат корректировке [1]. Неверно подобранные технологические параметры при нанесении оболочки способствуют образованию дефектов внешнего вида. Нанесение оболочки осуществляется слоями в течение некоторого времени. В связи с чем большую часть процесса визуально оценить качество покрытий бывает довольно трудно [2]. Процесс нанесения оболочки – задается технологическими параметрами:

- скорость вращения барабана;
- объем входящего воздуха;
- скорость подачи пленкообразующей суспензии;
- давление на распыл;
- давление на поднятие иглы;
- разрежение в рабочей камере;
- температура входящего воздуха;
- температура сердцевин;
- температура выходящего воздуха.

Все перечисленные параметры, кроме температуры выходящего воздуха задаются в рамках режимов покрытия. Температура выходящего воздуха – результат комбинации остальных параметров т.к. фиксируется в патрубке выходящего воздуха (воздуха, прошедшего через слой таблеток-ядер). При разработке режимов покрытия более информативным параметром служит температура слоя (сердцевин) [3].

Для каждого препарата все параметры подбираются индивидуально. Самая стрессовая стадия – нагрев таблеток ядер. Под действием температуры таблетки-ядра разогреваются, поры раскрываются, что приводит к набуханию ядра и даже растрескиванию. Поэтому очень важно подобрать оптимальную подачу пленкообразующей суспензии для сохранения качества таблеток покрытых пленочной оболочкой.

База знаний, необходимая для начала разработки режимов покрытия, должна содержать информацию о термочувствительности, гидрофильности/гидрофобности, прочности на истирание, прочности на разлом. Основные закономерности:

- 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 в процессе нанесения пленочной оболочки.

- 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. Способности таблеток-ядер впитывать или отталкивать воду должны быть учтены при выборе скорости распыления пленкообразующей суспензии. При чрезмерном переувлажнении таблетки ядра могут быть размыты струёй пленкообразующей суспензии, что приведет к несоответствию по внешнему виду и массе таблеток ядер. Гидрофобность таблеток-ядер способствует растрескиванию [4].

**Цель.** Разработать риск-ориентированный подход для прогнозирования бездефектных режимов нанесения пленочной оболочки.

**Материалы и методы.** Систематизирована информация, полученная при проведении отработки режимов покрытия таблеток ядер готовыми пленкообразующими композициями на основе гипромеллозы производителей AquaPolish и Colorcon.

Для выявления общих закономерностей были выбраны двояковыпуклые таблетки плацебо разных форм: круглые, облонги, в форме лодочки.

**Результаты и обсуждение.** На практике при разработке режимов покрытия в одной серии таблеток покрытых пленочной оболочкой одновременно могут наблюдаться несколько видов дефектов. Корректировка существующего режима покрытия требует комплексного подхода т.к. у дефектов могут быть пересекающиеся или противоположные причины возникновения. При разработке бездефектных режимов покрытия рекомендуем применять риск-ориентированный подход, состоящий из 7 основных этапов (рис.).



Рисунок. Схема риск-ориентированного подхода разработки технологических режимов нанесения пленочного покрытия

На первоначальном этапе необходимо определить стадию возникновения дефектов:

- в начале процесса (трещины, царапины, закрытые сколы, расслоения);
- в середине процесса (слипшиеся таблетки, разрыв оболочки, наплыв)
- в конце процесса (пигментация, нарост, разнотон).

Важно понимать, что начало, середина и конец процесса – это промежуток времени, который зависит от размера загрузки, объема покрывающего раствора, расхода покрывающего материала и т. д.

Как правило, начало процесса – это период от начала прогрева слоя таблеток-ядер до нанесения 1÷3 % оболочки по массе, то есть ядро таблетки защищено слоем оболочки. Поэтому в первые минуты от начала процесса могут образоваться трещины на таблетке-ядре из-за их набухания, царапины и сколы при истирании и взаимном соударении при вращении барабана коатера. Небольшие механические повреждения, образовавшиеся в этот период, могут быть перекрыты слоем оболочки в дальнейших стадиях нанесения оболочки.

Окончание процесса – нанесение 5÷10 % покрывающего материала и до остановки распыления. На данном этапе таблетки приобретают свой окончательный внешний вид. Оболочка наносится на нижние слои и повышается риск залить или размыть предыдущие слои, не прошедшие финальную стадию стеклования при сушке, что приведет к неравномерности цвета или толщины оболочки.

На втором этапе необходимо рассмотреть все возможные причины возникновения: качество таблеток-ядер, режим нанесения пленочной оболочки, состав пленкообразующей композиции или таблетки-ядра и т.д.

Налипы на таблетках покрытых пленочной оболочкой могут быть вызваны неравномерной подачей покрывающего материала, прилипанием пылевидной фракции из-за нарушения воздушных потоков. Разрыв оболочки может быть вызван слипанием таблеток друг с другом из-за переувлажнения. Для установления причин переувлажнения требуется проверка положения форсунок, расхода насосов, скорости вращения барабана, подбор температуры входящего воздуха.

Если покрытие многослойное, то важно оценить поверхность таблетки после нанесения предыдущего слоя. Если поверхность слишком гладкая (в составе пленочной композиции были глянцующие вещества), то последующее покрытие может скатываться в начальный момент времени. Если расход будет слишком большим, то последующее покрытие может «размывать» предыдущее покрытие, что визуально проявится изменением цвета (если цвет ядра отличается от цвета оболочки).

На третьем этапе необходимо разработать мероприятия, сокращающие вероятность возникновения дефектов при последующем процессе нанесения пленочной оболочки. Для изменения одного эффекта может потребоваться корректировка нескольких параметров. Например, для сокращения переувлажнения таблеток можно повысить температуру входящего воздуха, сократить расход пленочного материала, изменить размер капли, изменить расстояние от слоя таблеток до форсунок.

На четвертом этапе, определив причину возникновения дефекта и возможные причины его устранения необходимо проанализировать какой дефект может образоваться при новом режиме покрытия. В зависимости от этого необходимо подобрать продолжительность данной стадии и параметры на последующих стадиях нанесения покрытия (пятый этап). Продолжительность каждого этапа покрытия учитывает общий размер серии и соотношение выбранных параметров. Например, при установке небольшого расхода начальный этап будет более продолжительный, чем при большом расходе.

Шестой этап – это воспроизведение разработанных режимов покрытия. Воспроизводство заключается в строгом проведении процесса с соблюдением разработанных режимов покрытия и периодический отбор проб для оценки и фиксации внешнего вида таблеток во время процесса. Периодичность отбора проб должна быть подобрана таким образом, чтобы нарушение гидродинамических потоков вносило минимальный вклад в процесс и результат нанесения покрытия с одной стороны, позволяющее выявить причины возникновения дефектов, с другой стороны. Таким образом, если оборудование позволяет отбирать пробы с минимальными вмешательствами (наличие встроенной системы пробоотбора), то оценка должна проводиться как можно чаще. Как правило, на начальной стадии процесса отбор производится каждые несколько минут. К концу процесса периодичность отбора снижается. Для больших загрузок (более 50 кг таблеток-ядер) периодичности отбора проб сокращается до 1 раз в 30 минут или нескольких раз в час, для небольших объемов (до 10 кг) отбор проб может составлять 1 раз в 15-20 минут.

На заключительной стадии происходит оценка внешнего вида таблеток покрытых пленочной оболочкой и сравнение с предыдущими образцами. При обнаружении каких-либо дефектов внешнего вида необходимо вернуться на первый этап и начать анализировать стадию возникновения данного дефекта. С каждым последующим разом база знаний про данный препарат будет увеличиваться, прогнозирование будет более точным. При невозможности подобрать режимы покрытий для получения качественного продукта необходимо рассмотреть варианты по замене оборудования, корректировки размера загрузки или внесения изменения на предыдущее технологические стадии.

При соответствии таблеток, покрытых пленочной оболочкой, всем требованиям нормативной документации процесс считается успешным и передается на повторное воспроизведение и валидацию. Процесс считается отработанным при успешной реализации трех последовательных серий.

**Заключение.** Риск-ориентированный подход, основанный на семи этапах, помогает разработать режимы нанесения пленочной оболочки с учетом индивидуальных особенностей таблеток-ядер. При последовательном анализе имеющихся данных можно определить все технологические параметры на каждой стадии нанесения оболочки для получения бездефектных режимов, позволяющих получать качественный продукт при рутинном производстве лекарственного препарата.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.39 Готовые лекарственные формы

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

## ЛИТЕРАТУРА

1. Seo K. S. [et al.]. Pharmaceutical application of tablet film coating // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12(9).P. 853. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090853
2. Salawi A. Pharmaceutical coating and its different approaches, a review // *Polymers*. 2022. Vol. 14(16). P. 3318.
3. Zaid A. N. A comprehensive review on pharmaceutical film coating: past, present, and future // *Drug Design, Development and Therapy*. 2020. P. 4613-4623. DOI: 10.2147/DDDT.S277439
4. Стрелкова А. В. Трансфер технологий нанесения пленочных покрытий. Быть или не быть // Молодая фармация – потенциал будущего: итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием. Сборник материалов конференции, Санкт-Петербург, 01 марта – 11 2023 года. – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. С.1188-1191.

## SUMMARY

### A RISK-BASED APPROACH TO THE DEVELOPMENT OF FILM COATING MODES

**Strelkova A.V.**, Ph.D. 3 year of study (ORCID: 0000-0002-6188-6832)

Scientific supervisor: **Flisyuk E.V.**, Ph.D., 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

The modes of applying the film shell to the core tablets should ensure the quality of the resulting film-coated tablets. When transferring technologies, based on existing knowledge about the product, film coating modes should be developed, taking into account the risks of appearance defects. Depending on the characteristics of the core tablets, the film composition must select the speed of rotation of the drum, the temperature of the incoming air, the spray rate, and the pressure of compressed air to form a drop. The risk-based approach combines all the stages necessary to predict a defect-free coverage regime.

**Key words:** *risk-based approach, film coating application, coating modes, appearance defects.*

## REFERENCES

1. Seo K. S. [et al.]. Pharmaceutical application of tablet film coating // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12(9).P. 853. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090853
2. Salawi A. Pharmaceutical coating and its different approaches, a review // *Polymers*. 2022. Vol. 14(16). P. 3318.
3. Zaid A. N. A comprehensive review on pharmaceutical film coating: past, present, and future // *Drug Design, Development and Therapy*. 2020. P. 4613-4623. DOI: 10.2147/DDDT.S277439
4. Strelkova A.V. Transfer of film coating technologies. To be or not to be // *Young pharmacy – the potential of the future: results of the competitive program of scientific works of the XIII All-Russian scientific conference of schoolchildren, students and graduate students with international participation. Collection of conference materials, St. Petersburg, March 01 – 11, 2023.* – St. Petersburg: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. P.1188-1191. (In Russ)

УДК 615.12:614.27

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

**Фидарова А.А.**, студ. 4 курса специалитета (ORCID: 0009-0003-8791-7494)

Руководитель: **Тогузова А.А.**, кандидат фармацевтических наук, доцент  
Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова  
362025, г. Владикавказ, ул. Ватутина, д.44-46, Российская Федерация

**E-mail:** amina.fidarova@mail.ru

С каждым годом все большим спросом пользуется система менеджмента качества, которая помогает при производстве получить безопасный и качественный продукт. Система менеджмента качества также помогает потребителям при выборе фирмы-производителя. Большое значение система менеджмента качества имеет на фармацевтическом производстве,

помогая создавать продукт, который соответствует всем нормам и требованиям качества, для создания продукта, который напрямую влияет на здоровье и благополучие людей.

**Ключевые слова:** *система менеджмента качества, фармацевтическое производство, надлежащие практики, качество, безопасность.*

Система менеджмента качества (СМК) – это набор процессов и действий, которые направлены на обеспечение продукции качеством. Благодаря системе менеджмента качества можно гарантировать, что вся выпускаемая продукция соответствует стандартам качества и требованиям. На фармацевтических предприятиях особенно важно использование системы менеджмента качества, так как лекарственные препараты должны соответствовать всем предъявляемым к ним требованиям.

К преимуществам внедрения системы менеджмента качества можно отнести:

- 1) Улучшение качества продукции
- 2) Повышение эффективности. Внедрение системы помогает определить и оптимизировать процессы производства, что приводит к повышению эффективности.
- 3) Уверенность в качестве. Наличие сертификата менеджмента качества подтверждает стабильное качество на производстве.
- 4) Уменьшение рисков. Система менеджмента качества обеспечивает систематическую идентификацию и анализ рисков, связанных с качеством, что помогает предотвратить возникновение каких-либо проблем
- 5) Улучшение взаимодействия внутри организации. Благодаря оптимизации производства снижается риск допущения ошибок, что приводит к улучшению взаимодействию среди отделов.
- 6) Возможности заключения договоров с новыми поставщиками и инвесторами, за счет внедрения системы менеджмента качества, что подтверждает высокое качество, которое обеспечивает система менеджмента качества.

Для разработки и внедрения системы менеджмента качества в фармацевтическое производство используется нормативная документация. К нормативной документации относятся системы надлежащих практик GXP, отдельные фармацевтические статьи, стандарты ISO, приказы.

К надлежащим практикам относятся:

- 1) Доклинические исследования (Good Laboratory Practice)
- 2) Клинические исследования (Good Clinical Practice)
- 3) Производство (Good Manufacturing Practice)
- 4) Хранение (Good Storage Practice)
- 5) Фармаконадзор (Good Pharmacovigilance Practice) и другие надлежащие практики лекарственных средств.

Разработка и внедрение менеджмента начинается с решения руководства и внедрения системы менеджмента качества в производство и имеет несколько этапов, каждый из которых занимает определенное количество времени.

Этапы разработки и внедрения системы менеджмента качества:

- 1) Анализ исходного состояния системы менеджмента качества, составление плана мероприятий по разработке и внедрению.
- 2) Поэтапное обучение персонала в соответствии с разработанным планом обучения.
- 3) Разработка документации.
- 4) Проведение аудитов системы менеджмента качества. Аудит на предприятии может быть системным, методическим и аудит продукции.
- 5) Получение сертификата соответствия системы менеджмента качества.

Организация работ по системе менеджмента качества включает в себя:

- 1) Анализ уже существующих в организации подходов для управления качеством.
- 2) Назначение должностных лиц, которые будут ответственны за организацию системы менеджмента качества.
- 3) Проведение мероприятий по обучению участников производственного процесса и объяснения современных подходов к качеству.
- 4) Определение процессов, которые необходимы для достижения качества и их последовательность.
- 5) Непосредственное внедрение системы менеджмента качества.
- 6) Подготовка к сертификации.

Для лучшего обеспечения качества на каждом этапе производства проводится контроль качества, который помогает снизить количество ошибок на производстве.

Безопасность и качество в первую очередь должно осуществляться при закупке необходимого сырья. Для того чтобы сырье было безопасным и качественным нужно выбирать таких поставщиков, которые имеют все документы на продукцию, а также используют сертифицированное оборудование и материалы.

Для улучшения качества проводятся проверки сторонними организациями, которые выясняют, соответствует ли система менеджмента качества требованиям стандарта. Сертификация системы менеджмента качества – это подтверждение того, что заявленная качество организации, которая выпускает продукцию, ему соответствует. При успешной проверке комиссии выдается сертификат.

На предприятии при сертификации оценивают 4 типа объектов:

- 1) Готовая продукция. Оценка качества производимой продукции и анализ причин возникновения дефектов.
- 2) Техническое обслуживание и ремонт оборудования. Проверка всех приборов на соответствие их выполняемым работам.

3) Технологическая система. Проверка состояния погрузочно-разгрузочных работ, установка, хранение и технологические процессы.

4) Система технического контроля. Проверка входного контроля, операционного контроля.

Сотрудники, которые играют важную роль в производственном процессе также должны знать, уметь и соответствовать требованиям системы менеджмента качества. Для этого проводятся различные мероприятия, такие как обучающие тренинги, на которых они могут узнать всю необходимую для работы информацию.

На производстве также должен проводиться регулярный мониторинг и анализ работы всех систем и внедрение в производство новых появляющихся технологий.

Также при использовании системы менеджмента качества в фармацевтическом производстве увеличивается использование ее готовой продукции за счет потребителей. Потребители отдают предпочтение той фирме-производителю, которая имеет систему менеджмента качества, так как процесс контроля качества осуществляется на всех стадиях производства.

Соблюдение всех принципов и контроля на каждом этапе производства позволяет обеспечивать высокое качество лекарственных препаратов, которые выпускает производитель, это также положительно сказывается на поддержании репутации фармацевтической компании на рынке производств.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

76.01.14 Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама в медицине и здравоохранении.

УДК 615.46+615.47

### ОБЗОР ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ НА СОВРЕМЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВАХ

Шамайлова П.Е., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Черных Т.Ф.**, д.ф.н., зав. кафедры микробиологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** shamajlova.polina@spspu.ru

Дезинфицирующие средства – это химические вещества, способные убивать микробные клетки или угнетать их рост, то есть оказывающие бактерицидное или бактериостатическое действие на микроорганизмы. Современные дезинфицирующие средства используются в различных отраслях, но наиболее активно применяются в фармацевтической промышленности. На фармацевтических предприятиях дезинфектанты играют важную роль в обеспечении безопасности продукции, а также здоровья сотрудников. Они используются для стерилизации поверхностей, инструментов и рук персонала, что помогает предотвратить распространение инфекций и болезней. Кроме того, дезинфектанты могут использоваться для обезвреживания активности микроорганизмов на оборудовании и материалах, что обеспечивает высокое качество продукции и снижает риск возникновения побочных эффектов у пациентов.

**Ключевые слова:** *дезинфицирующие средства, хлорсодержащие средства, перекись водорода, этиловый спирт, изопропанол.*

**Целью** данного исследования является изучение литературных данных о зарегистрированных дезинфицирующих средствах, которые применяются на фармацевтических производствах.

В качестве источников информации использовали статьи отечественных и зарубежных исследователей.

Дезинфицирующие средства являются важной частью производства на фармацевтических предприятиях. Они используются для уничтожения или подавления роста микроорганизмов на различных поверхностях, инструментах и оборудовании в процессе производства лекарственных средств.

На фармацевтических предприятиях применяются различные дезинфектанты, включая спиртовые растворы, хлоргексидин, йод, перекись водорода и другие антимикробные препараты. Выбор конкретного средства зависит от его специфических свойств, эффективности против конкретных типов микроорганизмов и требований производственных стандартов.

Процедура обработки на фармацевтических предприятиях обычно включает следующие шаги:

- Предварительная очистка поверхностей и инструментов для удаления видимых загрязнений.
- Нанесение средства на поверхности или инструменты.
- Распределение средства равномерно и воздействие на него на определенное время, указанное в инструкциях.
- Смывание дезинфектанта с поверхности, если это требуется.
- Процедура повторяется при необходимости или в соответствии с установленным графиком очистки.

Цель обработки на фармацевтических предприятиях – предотвращение контаминации и заражения, а также обеспечение безопасности и качества производимых лекарственных средств. Эта обработка производится в строгом соответствии с требованиями и стандартами, установленными регулирующими органами, такими как FDA (Федеральное

управление по контролю качества продукции), ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам) и другие аналогичные организации [1].

Хлорсодержащие дезинфектанты – это средства, имеющие высокую противомикробную – в том числе, антибактериальную, антигрибковую, противовирусную и спороцидную активность [2]. Хлор является мощным окислителем. Когда хлорное дезинфицирующее вещество в любом виде смешивают с водой, окисляющее действие активного хлора позволяет разрушать естественные защитные барьеры бактерий, вирусов, грибов и спор. Хлорсодержащие дезсредства при взаимодействии с водой образуют хлорноватую кислоту с отщепляющимся атомарным кислородом. Именно он обеспечивает токсическое воздействие на микроорганизмы [3].

Гипохлориты, наиболее широко используемые из дезинфицирующих средств хлора, доступны в жидком состоянии (гипохлорит натрия) или в твердом (гипохлорит кальция). Самым распространенным средством является водный раствор 5,25 % – 6,15 % гипохлорит натрия, который имеет бытовое название «хлорка». «Хлорка» имеет широкий спектр антимикробной активности, при разложении не образует токсичных соединений, не поддается влиянию жесткости воды, является дешевым и быстродействующим средством. Однако при неаккуратном использовании раствор гипохлорита натрия может быть опасным для здоровья человека, например для системы ЖКТ. К тому же гипохлорит натрия может вызывать коррозию металлов при высокой концентрации, инактивируется некоторыми органическими соединениями, «отбеливает» ткани, становится токсичным при взаимодействии с аммиаком или кислотами [4].

Альтернативными хлорсодержащими средствами является диоксид хлора. Он обладает большей стабильностью перед гипохлоритом, следовательно, оказывает более длительный бактерицидный эффект.

Точный механизм, с помощью которого хлорсодержащие вещества уничтожают микроорганизмы, не ясен. Инактивация хлором может быть результатом ряда факторов: окисление и хлорирование аминокислот микроорганизмов, что в результате приводит к потере внутриклеточного содержимого; снижение поглощения питательных веществ; ингибирование синтеза белка; снижение поглощения кислорода; подавленный синтез ДНК. Фактически бактерицидное свойство хлорсодержащих соединений может включать в себя комбинацию этих факторов.

Перспективным направлением в поиске доступных дезинфектантов является использование препаратов на основе перекиси водорода. Большим преимуществом препаратов является то, что основное действующее вещество (перекись водорода) распадается на безвредные химические соединения – кислород и воду. Перекись водорода обладает универсальным противомикробным действием: к ней чувствительны грамположительные и грамотрицательные бактерии, вирусы, многие виды патогенных грибов, она вызывает гибель спор большинства спорогенных бактерий. Противогрибковое действие перекиси водорода связано с ее высокой окислительной активностью; выделяющийся при ее разложении микробными и тканевыми протеазами кислород окисляет сульфгидрильные и гидроксильные группы белков и липидов, вызывая гибель микробов [5].

Антисептические средства на основе спиртов также являются эффективными обеззараживателями на фармацевтических предприятиях.

Наиболее возможным объяснением антимикробного действия спиртов является денатурация белка. Этот механизм подтверждают наблюдения о том, что абсолютный этиловый спирт является менее бактерицидным средством, чем смесь спирта с водой, поскольку белки денатурируют быстрее в присутствии воды [6].

Метиловый спирт обладает самым слабым бактерицидным действием, таким образом, он редко используется в здравоохранении в качестве антисептического средства. Этиловый спирт с концентрацией 60 % – 80 % является мощным антимикробным агентом, инактивирующим липофильные вирусы (например, вирус гриппа) и многие гидрофильные вирусы (например, энтеровирус). Изопропиловый спирт не активен против нелипидных энтеровирусов, но полностью уничтожает липидные вирусы. Существуют также исследования, которые демонстрируют способность этилового и изопропилового спирта инактивировать вирус гепатита В и вирус герпеса, отдельно этиловый спирт способен инактивировать вирус иммунодефицита человека, ротавирус и многие другие. Недостатком спиртов является отсутствие спорцидного действия. Также спирты относятся к легковоспламеняемым жидкостям, следовательно, храниться они должны в прохладном, хорошо вентилируемом помещении. Помимо этого спирты быстро испаряются, а это затрудняет достижение длительного эффекта стерильности, если предмет полностью не погружен в спирт [7].

Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) часто используют для обработки полов, стен, мебели и оборудования. Эти соединения являются поверхностно-активными веществами и обладают хорошей смачивающей способностью. Невысокая моющая способность ЧАС при великолепной антимикробной активности предопределила их использование в качестве дезинфицирующих средств. Например, ЧАС обладают высокой активностью против *L.monocytogenes* и плесневых грибов [8].

Механизм воздействия ЧАС на микроорганизмы отличается от соединений хлора и йода. Дезинфицирующие агенты на основе ЧАС образуют бактериостатическую пленку на поверхности. Эти соединения селективно убивают патогенные микроорганизмы. Они не убивают спорообразующие бактерии, однако ингибируют их рост. ЧАС обладают большей стабильностью в присутствии органических соединений по сравнению с хлор и йод содержащими дезинфектантами, однако присутствие органических веществ может привести к снижению их активности [9]. Как правило, в состав дезинфицирующих веществ на основе четвертичных аммониевых солей входят диметилбетиламмонийхлорид, диметилэтилбензиламмонийхлорид, оба соединения не теряют активности в воде с содержанием солей жесткости от 500 до 1000 ppm, даже без добавления комплексообразующих агентов. В концентрациях, в которых четвертичные аммониевые соли используются для дезинфекции оборудования и поверхностей они не являются токсичными, не обладают кожно-раздражающим действием, не вызывают коррозию металлов, что является большим преимуществом по сравнению с хлорсодержащими соединениями. Следует иметь

в виду, что ЧАС инактивируются анионными ПАВ, поэтому их можно комбинировать или использовать совместно только с определенными классами ПАВ – катионными и амфотерными [10].

К преимуществам дезинфектантов на основе ЧАС следует отнести – бесцветность и отсутствие запаха, стабильность в присутствии органических веществ, отсутствие коррозии металлов, стабильность в широком интервале температур, отсутствие кожно-раздражающего действия, эффективность при высоких значениях pH, высокая активность в отношении плесневых грибов, отсутствие токсичности.

К недостаткам же следует отнести потерю активности в присутствии анионных ПАВ, пленкообразование на пищевом оборудовании и поверхностях, а также слабую активность в отношении грамотрицательных бактерий за исключением *Salmonella* и *E.coli*. Активность в отношении грамотрицательных бактерий усиливают, комбинируя ЧАС с другими дезинфицирующими агентами.

Примерами дезинфицирующих средств могут быть:

1) «Алмадез-экспресс» 1 л. Состав: изопропиловый спирт (2-пропанол) – 63,5 % и алкилдиметилбензиламмоний хлорид – 0,1 %, а также функциональные добавки. Антимикробная активность в отношении грамположительных (включая микобактерии туберкулеза) и грамотрицательных бактерий, вирулицидной (включая вирусы энтеральных и парентеральных гепатитов, полиомиелита, ВИЧ, вирусов «атипичной пневмонии» (SARS), герпеса, вирусов гриппа, в том числе гриппа H1N1, гриппа H5N1 и др.) и фунгицидной активностью в отношении грибов рода Кандида и дерматофитов.

2) «Алмадез-хлор» №300. Состав: в качестве действующего вещества средство содержит натриевую соль дихлоризоциануровой кислоты (дихлоризоцианурат натрия). Действующим веществом является активный хлор, выделяющийся при взаимодействии средства с водой. Форма выпуска: таблетки. Фасовка: по 1 кг (может поставляться в комплекте с иглосъемником для последующей утилизации игл и твердых наконечников).

3) «Алмадез-эндо» 1 л. Состав: перекись водорода 22 %, алкилдиметилбензиламмоний хлорид и дидецилдиметиламмоний хлорид (суммарно) 3,0 %, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид 3,0 %, стабилизатор перекиси, неионогенные поверхностно-активные вещества, антикоррозийные и другие функциональные добавки. Показатель активности водородных ионов (pH) 1 % водного раствора 5,0 + 1,0. Антимикробная активность в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, включая возбудителей туберкулеза *Mycobacterium terrae*, возбудителей анаэробных и внутрибольничных инфекций, в т. ч. бактерии группы кишечной палочки, стафилококки, стрептококки (метициллин-резистентный золотистый стафилококк, ванкомицин-резистентный энтерококк, синегнойную палочку), сальмонеллы, вирулицидной активностью (в том числе рино-, коро-, рото-, адено-вирусы, вирусы гриппа, парагриппа и др. возбудителей острых респираторных инфекций, энтеровирусы, вирус полиомиелита, вирусы Коксаки, ЕСНО, вирусы энтеральных, парентеральных гепатитов, герпеса, кори, атипичной пневмонии, вирусы «свиного» гриппа H1N1 и «птичьего» гриппа H5N1, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ и пр.), фунгицидной активностью (грибы рода *Candida*, *Trichophyton*, плесневые грибы), возбудителей особо опасных инфекций (чумы, холеры, туляремии, сибирской язвы), возбудителей легионеллеза. Обладает спороцидной активностью.

4) «Алмадез» 0,5 л. Состав: содержит в своем составе в качестве действующих веществ N,N-бис-(3-аминопропил) додециламина 0,5 %, алкилдиметилбензиламмоний хлорида 6 %, полигексаметиленгуанидин гидрохлорида 2,3 % и поли-(1-гексаметилен) бигуанидин гидрохлорид 0,1 %, а также моющий компонент, отдушку и воду. pH 1 % водного раствора средства 6,9. Антимикробная активность в отношении различных грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (в том числе бактерий группы кишечной палочки, стафилококков, стрептококков и других возбудителей внутрибольничных инфекций), возбудителей туберкулеза, вирусов (включая аденовирусы, вирусы гриппа, парагриппа и др. возбудителей острых респираторных инфекций, энтеровирусы, ротавирусы, вирус полиомиелита, вирусы энтеральных, парентеральных гепатитов, герпеса, атипичной пневмонии, птичьего гриппа, свиного гриппа, ВИЧ и др.); грибов рода Кандида, Трихофитон (дерматофитий), плесневых грибов (тестировано на тест-штамме *Aspergillus niger*); возбудителей легионеллеза и особо опасных инфекций (чумы, холеры, туляремии).

В результате исследований, анализа литературных источников:

1. Определены дезинфицирующие средства, широко использующиеся на фармацевтических предприятиях: соединения хлора, перекиси водорода, спиртов, ЧАС.
2. Выявлены преимущества и недостатки каждого из дезинфицирующих средств.
3. Представлены примеры эффективных дезинфицирующих средств, которые применяются на фармацевтических предприятиях.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.49.00 Технология пестицидов и дезинфицирующих средств

34.57.21 Материалы для биомедицинского применения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chojnacki M. [et al.]. Evaluating the antimicrobial properties of commercial hand sanitizers // MSphere. 2021. Vol. 6 (2). P. 1-15. DOI: 10.1128/msphere. 00062-21.
2. Алещукина А. В., Голошва Е. В., Твердохлебова Т. И. Исследование влияния дезинфицирующих средств на био-пленкообразующие неферментирующие бактерии // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2020. N 1(205). С. 89-94.

3. Myltykbayeva Z. [et al.]. In Vivo Comparison of Chlorine-Based Antiseptics versus Alcohol Antiseptic for Surgical Hand Antisepsis // *Scientifica*. 2020. Vol. 2020(1). P. 3123084.
4. Алешня В. В. [и др.]. Экспериментальное изучение влияния активного хлора на патогенные и потенциально патогенные микроорганизмы // *Здоровье населения и среда обитания*. 2018. N 10 (307). С. 36-38.
5. Medina-Cordoba L. K. [et al.]. Evaluation of the efficacy of a hydrogen peroxide disinfectant // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 10 (10). P. 104.
6. Миклис Н. И., Адаменко Г. В., Бурак И. И. Микробиологическая эффективность спиртосодержащих лекарственных средств для профилактической антисептики // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2019. Т. 18. N 6. С. 30-36.
7. Hasan T. H., Kadhun H. A., Alasedi K. K. The Using of Ethanol and Isopropyl Alcohol as a disinfectant // *Int. J. Pharm. Res.* 2021. Vol. 13 (1). P. 2150-2152
8. Алтыев А., Альтымухаммедова Б. Четвертичные аммонийные соединения // *Вестник науки*. 2023. Т. 2. N 1 (58). С. 267-270.
9. Маневич Б. В., Кузина Ж. И. О дезинфектантах и кожных антисептиках в условиях новой реальности // *Переработка молока*. 2020. N 7. С. 6-11.
10. Амелин В. Г., Майя М., Большаков Д. С. Микроэкстракционно-цветометрическое определение четвертичных аммониевых соединений в лекарственных и дезинфицирующих средствах // *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия*. 2021. Т. 62. N 2. С. 121-129.

## SUMMARY

### AN OVERVIEW OF DISINFECTANTS USED IN MODERN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES

Shamailova P.E., 2 year master's degree student

Scientific supervisor: Chernykh T.F., Ph.D., Head of the Department of Microbiology

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** shamajlova.polina@spcpu.ru

Disinfectants are chemicals capable of killing microbial cells or inhibiting their growth, that is, having a bactericidal or bacteriostatic effect on microorganisms. Modern disinfectants are used in various industries, but they are most actively used in the pharmaceutical industry. In pharmaceutical enterprises, antiseptics play an important role in ensuring product safety as well as employee health. They are used to disinfect surfaces, tools and hands of personnel, which helps prevent the spread of infections and diseases. In addition, antiseptics can be used to sterilize equipment and materials, which ensures high product quality and reduces the risk of side effects in patients.

**Key words:** *desinfectants, chlorine-containing agents, hydrogen peroxide, ethyl alcohol, isopropanol.*

## REFERENCES

1. Chojnacki M. [et al.]. Evaluating the antimicrobial properties of commercial hand sanitizers // *MSphere*. 2021. Vol. 6 (2). P. 1-15. DOI: 10.1128/msphere.00062-21.
2. Alyoshukina A. V., Goloshva E. V., Tverdokhlebova T. I. Investigation of the effect of disinfectants on biofilm-forming non-fermenting bacteria // *Izvestiya vuzov. The North Caucasus region. Natural sciences*. 2020. N 1 (205). P. 89-94. (In Russ)
3. Myltykbayeva Z. [et al.]. In Vivo Comparison of Chlorine-Based Antiseptics versus Alcohol Antiseptic for Surgical Hand Antisepsis // *Scientifica*. 2020. Vol. 2020(1). P. 3123084.
4. Aleshnya V. V. [et al.]. Experimental study of active chlorine influence to pathogenic and potentially pathogenic microorganisms // *Population health and habitat*. 2018. N 10 (307). P. 36-38. (In Russ)
5. Medina-Cordoba L. K. [et al.]. Evaluation of the efficacy of a hydrogen peroxide disinfectant // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 10 (10). P. 104.
6. Miklis N. I., Adamenko G. V., Burak I. I. Microbiological effectiveness of alcohol-containing medicines for preventive antiseptics // *Bulletin of the VSMU*. 2019. Vol.18 (6). P. 30-36. (In Russ)
7. Hasan T. H., Kadhun H. A., Alasedi K. K. The Using of Ethanol and Isopropyl Alcohol as a disinfectant // *Int. J. Pharm. Res.* 2021. Vol. 13 (1). P. 2150-2152
8. Altyev A., Altyemukhammedova B. Quaternary ammonium compounds // *Bulletin of Science*. 2023. Vol. 2 (1(58)). P. 267-270. (In Russ)
9. Manevich B. V., Kuzina Zh. I. About disinfectants and skin antiseptics in the new reality // *Milk processing*. 2020. N 7. P. 6-11. (In Russ)
10. Amelin V.G., Maya M., Bolshakov D.S. Microextraction-colorometric determination of quaternary ammonium compounds in medicinal and disinfectants // *Bulletin of Moscow University. Series 2. Chemistry*. 2021. Vol. 62(2). P. 121-129. (In Russ)



**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ОБЛАСТИ  
ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,  
КОСМЕТИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ,  
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ  
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК**

## СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ ПРОБИОТИКОВ

Андрюшков П.А., асп. 1 года обучения (ORCID: 0009-0002-3062-1855),

Казарина Т.С., маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0004-9445-7892)

Руководитель: Марченко А.А., кандидат фарм. наук, зав. каф. ПТЛП, доцент (ORCID: 0000-0002-8049-6207)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: andryushkov.pavel@pharminnotech.com

Микробиота желудочно-кишечного тракта играет важную роль для здоровья человека. Одним из способов ее поддержания и восстановления является прием пробиотиков. Наряду с этим существует проблема в доставке достаточного количества жизнеспособных клеток в кишечник человека из-за нестабильности пробиотиков во время производства лекарственного препарата, его хранения и применения. Микрокапсулирование пробиотиков позволяет решить эту проблему. В статье рассмотрены современные способы микрокапсулирования. Проведено сравнение достоинств и недостатков существующих методов. Определен перспективный метод микрокапсулирования для дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** микрокапсулирование, пробиотики, микрокапсулы, бактерии, модифицированные лекарственные формы.

Поддержание жизнеспособности микроорганизмов в лекарственных препаратах и продуктах питания, которые содержат пробиотики, является актуальной проблемой. Микроорганизмы должны выжить во время технологического процесса, который негативно влияет на жизнеспособность клеток в конечном продукте. Поскольку лекарственные препараты предназначены для перорального применения, жизнеспособные клетки подвергаются дальнейшему стрессу во время прохождения через желудочно-кишечный тракт из-за изменений pH или контакта с желчными кислотами, которые могут разрушить мембраны микроорганизмов. Как следствие, ожидается дополнительная потеря жизнеспособности клеток еще до того, как они достигнут своей цели – кишечника.

Для обеспечения защиты пробиотиков возможно их микрокапсулирование, что в свою очередь приведет к увеличению доставляемого количества клеток. В ряде нескольких исследований было продемонстрировано, что микрокапсулированные формы значительно эффективнее доставляют жизнеспособные клетки в кишечник, чем другие формы пробиотиков.

Для успешного микрокапсулирования жизнеспособных клеток первостепенное значение имеет сохранение жизнеспособности бактерий на всех стадиях технологического процесса. Кроме того, микрокапсулы должны сохранять жизнеспособность клеток во время их хранения или при их добавлении в другую лекарственную форму, или, например, в продукты питания.

**Целью** данной работы является определение оптимальных методов микрокапсулирования пробиотиков. Для достижения поставленной цели были поставлены следующие **задачи**: рассмотреть существующие методы микрокапсулирования, выделить их достоинства и недостатки, рассмотреть результаты имеющихся исследований по микрокапсулированию пробиотиков.

В настоящее время существует множество исследований по микрокапсулированию пробиотиков с использованием различных материалов и технологий. Так, в таблице представлены современные методы микрокапсулирования пробиотиков, микрокапсулирующие агенты, достоинства и недостатки технологий.

**Таблица – Современные методы микрокапсулирования пробиотиков**

Метод	Размер, мкм	Микрокапсулирующие агенты	Достоинства	Недостатки
Распылительная сушка	5-150	Инулин, камедь акации, камедь рожкового дерева, крахмал, соевый белок, сывороточный белок, обезжиренное молоко, хитозан, альгинат натрия	Массовое производство. Непрерывный процесс. Монодисперсность материала. Применяется в пищевой промышленности. Дешевизна	Потеря жизнеспособности клеток из-за высоких температур. В основном используется с водными суспензиями, т.е. материал оболочки должен быть растворим в воде
Распылительное охлаждение	20-200	Масло какао, пальмовое масло, пальмоядровое масло	Массовое производство. Непрерывный процесс. Самый дешевый метод. Низкая температура	Меньшая загрузка по сравнению с распылительной сушкой. Капсулированное вещество может находиться на внешней поверхности и контактировать с окружающей средой. Трудно задержать высвобождение водорастворимого ингредиента на срок более 30 минут

Метод	Размер, мкм	Микрокапсулирующие агенты	Достоинства	Недостатки
Сублимационная сушка	-	Крахмал, соевый белок, казеин, сывороточный белок, обезжиренное молоко	Окончательно высушенный материал, подходящий для большинства применений. Подходит для чувствительных материалов	Высокие затраты Повреждение клеток с возможным образованием кристаллов при нарушении технологии. Необходимость в использовании криопротекторов
Напыление покрытия	5-1000	Шеллак, казеин	Добавление различных покрытий. Увеличение стабильности хранения	Возможное повреждение клеток. Возможное длительное взаимодействие с кислородом
Эмульсионный метод	0,2-1000	Инулин, к-каррагинан, альгинат натрия	Простая технология. Высокая выживаемость бактерий	Дорогостоящее масштабирование. Полидисперсность материала. Изменение формы материала
Липосомы	От 1 мкм до 1 нм	Фосфолипиды	Улучшенные вкусовые качества. Хорошая защита чувствительных агентов. Может включать гидрофобные и гидрофильные молекулы в одной липосоме мукоадгезия	Самая дорогостоящая технология. Использование органических растворителей. Хранение в водном растворе. Проблемы стабильности при разных температурах
Коацервация	1-1000	Пектин, желатин	Высокий процент наполнения. Мягкие условия приготовления. Высокая целостность оболочки	Дорогая технология. Обычное использование спивающих агентов или ферментов непищевого качества, которые до сих пор неэффективны по времени. Естественные небольшие различия в структуре полисахаридов влияют на конечную структуру капсулы (проблема контроля качества)
Экструзия	100-3000	Камедь бобов рожкового дерева, пектин, цикорий, сахарная свекла, сывороточный белок, геллановая камедь, кантановая камедь, желатин, хитозан, К-каррегинан, альгинат натрия	Монодисперсность. Потенциал расширения. Мягкие условия. Непрерывный процесс	Часто для получения конечного сухого материала дополнительно используются другие технологии, капсулы большого размера

Проведено множество исследований по поиску подходящих полимерных матриц и технологических процессов. Природные белки и полисахариды являются наиболее подходящими микрокапсулирующими агентами из-за их нетоксичности и биоразлагаемости.

Нанесение покрытия распылением и охлаждение распылением представляют собой непрерывные процессы и в целом экономически эффективны. Обе технологии работают при умеренных температурах, что приводит к меньшему повреждению бактериальных клеток. Что касается методов сушки, лиофилизация в вакууме с криопротекторами имеет интересный потенциал благодаря воздействию низких температур. Однако высокая цена этого метода снижает возможность использования.

Методы распылительной сушки, эмульгирования и экструзии широко используются в научных исследованиях пробиотиков. Метод распылительной сушки позволяет получать небольшие микрокапсулы, которые можно производить серийно, однако он повреждает клетки из-за высокой температуры, применяемой во время процесса, что приводит к плохой конечной жизнеспособности клеток. Эмульгирование можно масштабировать, но это может быть дорогостоящим процессом, в результате которого получаются капсулы разного размера и формы, что является еще одним недостатком. Однако при экструзии часто используются мягкие условия, и возможно производство капсул узкого размера. Например, все больше внимания уделяется электрораспылению, а техника с вибрационной насадкой уже присутствует на рынке.

Таким образом, перспективным методом микрокапсулирования по соотношению достоинств и недостатков является метод экструзии. В дальнейших исследованиях будет использован данный метод для разработки технологии микрокапсул с пробиотиками на основе альгината натрия. По результатам исследований технология будет модифицирована для достижения главных целей микрокапсулирования пробиотиков: устойчивость к высоким и низким температурам, стабильность при хранении, устойчивость к агрессивной среде желудка, адресная доставка.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.39 Готовые лекарственные формы

УДК 615.22+615.453

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИГОДНЫЕ ПОЛИМЕРЫ ДЛЯ 3D ПЕЧАТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Антохова И.А., маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0000-4032-5270)

Руководитель: Терентьева О.А., канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0001-6391-2689)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: iya.antyuhova@spcru.ru

Персонализированный подход к изготовлению лекарственных препаратов открывает новые перспективы в медицине и фармакологии. Использование технологии 3D-печати для производства лекарственных препаратов позволяет создавать индивидуальные дозировки и комбинации препаратов, адаптированные к потребностям каждого пациента. Однако для успешной реализации этой технологии необходимо уделить внимание подбору вспомогательных веществ. Полимеры в процентном соотношении составляют большую часть лекарственного препарата, полученного с помощью технологии SSE-печати, поэтому важно знать, какие вещества применяются в процессе создания лекарственных форм, а также их основные характеристики.

**Ключевые слова:** SSE-печать, фармацевтическая разработка, персонализированная медицина, 3D-печать, полимеры, вспомогательные вещества.

В настоящее время, в связи с быстрым развитием медицинской науки и технологий, актуальность персонализированного подхода к изготовлению лекарственных препаратов становится все более очевидной. Известно, что каждый человек уникален и обладает своими особенностями, поэтому стандартные подходы лечения в медицине и фармакологии могут оказаться недостаточно эффективными, а иногда даже опасными. В таких случаях персонализированный подход к изготовлению лекарственных препаратов становится не только актуальным, но и необходимым.

Актуальность данного подхода основывается на том, что человеческий организм состоит из множества сложных систем и процессов, которые могут по-разному взаимодействовать с различными препаратами. Каждый пациент имеет индивидуальные генетические, физиологические и патологические особенности, которые должны учитываться при назначении и использовании лекарств. Персонализированный подход позволяет создавать лекарственные препараты, учитывающие особенности конкретного человека, что позволяет не только повысить эффективность лечения, но и снизить риск нежелательных побочных эффектов. Благодаря точному подбору лекарственного препарата, дозировки и времени приема, пациенты получают оптимальные результаты в борьбе с заболеваниями.

Безусловно, не все заболевания быстро потребуют персонализированного подхода к лечению, эта область будет развиваться постепенно и охватывать все новые направления [1].

Таким образом, персонализированный подход к изготовлению лекарственных препаратов является актуальной темой в научных исследованиях и разработке фармацевтических препаратов. Он открывает новые горизонты в области лечения и позволяет реализовать максимальный потенциал каждого человека в борьбе с заболеваниями.

Одной из сфер, где проявляется персонализированная медицина, является 3D-печать лекарственных препаратов. Применение 3D-печати в производстве лекарств позволяет сократить время и затраты на их разработку и производство. Технология предоставляет возможность создавать уникальные дозировки и комбинированные препараты, специально адаптированные к конкретным требованиям пациента.

Однако, несмотря на все преимущества персонализированной медицины и 3D-печати лекарственных препаратов, данная технология все еще находится в стадии развития и требует дальнейших исследований и улучшений.

В технологии 3D-печати, как и во всей фармацевтической разработке очень важным является вопрос подбора вспомогательных материалов. В технологии SSE-печати, которую мы будем сегодня рассматривать, важную роль играют полимеры, причем требуются фармацевтически пригодные полимеры, которые обладают не только необходимыми свойствами для процесса 3D-печати, но и обеспечивают стабильность и эффективность лекарственных форм [2].

В данной статье будет проведено обзорное исследование фармацевтически пригодных полимеров, их применение в технологии SSE-печати.

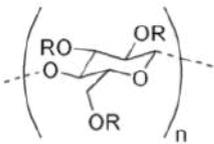
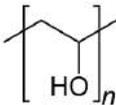
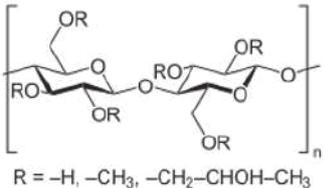
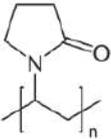
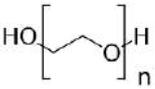
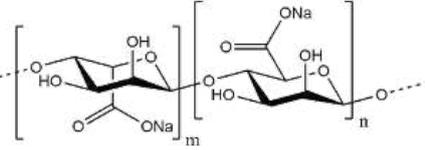
Метод полужидкостной печати основан на непрерывной экструзии полутвердых материалов из шприцев под давлением. В отличие от других типов 3D-печати, материал представляет собой гель или пасту и печатается с помощью шприца.

#### Фармацевтически пригодные полимеры

Для достижения цели 3D-печати оптимальное соотношение и концентрация материалов являются решающими факторами для выбора полимеров. Полимерные материалы, используемые в данной технологии, должны иметь достаточную прочность и жесткость, чтобы поддерживать каркас лекарственной формы. Также полимеры должны обладать подходящей вязкостью и пластичностью для процесса 3D-печати. И важный аспект, полимерные материалы, используемые в фармацевтической разработке, должны быть безопасны для человека.

Предлагаем рассмотреть полимеры, которые применяются в технологии SSE-печати (табл.) [3-8].

**Таблица – Полимеры для полужидкостной печати**

Название	Химическая формула	Применение	Описание
Гидроксипропил целлюлоза	 <p>R = H or CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub></p>	Суспендирующий агент, стабилизирующий агент, агент, увеличивающий вязкость, загуститель	Порошок от белого до желтого цвета, гигроскопичен, растворим в воде, этаноле, дихлорметане
Поливиниловый спирт		Агент, увеличивающий вязкость, стабилизирующий агент	Гранулированный порошок от белого до кремового цвета; растворим в воде, мало растворим в этаноле, не растворим в органических жидкостях
Гидроксипропил метилцеллюлоза	 <p>R = -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>3</sub></p>	Солюбилизующий агент, суспендирующий агент, стабилизирующий агент, агент, увеличивающий вязкость, загуститель	Белый или кремово-белый волокнистый или зернистый порошок, гигроскопичен, растворим в воде
Поливинил пирролидон		Солюбилизующий агент, суспендирующий агент	Мелкий порошок от белого до кремово-белого цвета, гигроскопичен, растворим в воде, этаноле, кислотах
Полиэтилен- гликоль		Пластификатор, мазевая основа	Полиэтиленгликоль марок 200-600 – жидкости, марки >1000 – твердые вещества. Гигроскопичность уменьшается с увеличением молекулярной массы, Все марки растворимы в воде
Альгинат натрия		Суспендирующий агент, стабилизирующий агент, агент, увеличивающий вязкость	Порошок от белого до бледно- желтовато-коричневого цвета. Растворим в воде. Нагревание выше 70 °С вызывает деполимеризацию и потерю вязкости

Каждый из этих полимеров имеет свои уникальные свойства и преимущества, что позволяет создавать разнообразные формы и типы лекарственных препаратов с помощью 3D-печати. Однако выбор полимера зависит от конкретной цели, требований к лекарственному препарату, его стабильности, способа доставки и других факторов, которые должны быть учтены при разработке и производстве лекарственных препаратов с применением 3D-печати.

**Заключение.** Выбор фармацевтически пригодных полимеров для 3D-печати персонализированных лекарственных форм требует тщательного анализа и исследований. Полимеры должны сочетать в себе необходимые свойства для процесса печати, а также обеспечивать стабильность и эффективность лекарственных форм. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к разработке новых материалов и технологий, которые будут способствовать развитию индивидуального подхода к лечению пациентов.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств  
61.45.39 Готовые лекарственные формы

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шляхто Е. В., Конради А. О. Персонализированная медицина. История, современное состояние проблемы и перспективы внедрения // Российский журнал персонализированной медицины. 2021. Т. 1. N 1. С. 6-20.
2. Терентьева О. А. Экструзионные методы трехмерной печати: процесс и материалы // Научный электронный журнал «Академическая публицистика». 2023. N 12/2023. С. 711-719. URL: <https://aeterna-ufa.ru/sbornik/AP-2023-12-1.pdf?ysclid=lx03hzpljc977230437> (Дата обращения: 15.02.2024)
3. Дедов И. И. Персонализированная медицина // Вестник Российской академии медицинских наук. 2019. Т. 74. N. 1. С. 61-70.

4. Emergence of 3D printed dosage forms: opportunities and challenges / M. A. Alhnan, T. C. Okwuosa, M. Sadia, K.-W. Wan, W. Ahmed, B. Arafat // *Pharm. Res.* 2016. 33. 1817–1832.
5. Cui M. [et al.] Fabrication of high drug loading levetiracetam tablets using semi-solid extrusion 3D printing // *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2020. T. 57. C. 101683.
6. Conceição J. [et al.] Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin-based fast dissolving carbamazepine printlets prepared by semisolid extrusion 3D printing // *Carbohydrate polymers.* 2019. T. 221. C. 55-62.
7. Vithani K. [et al.] An overview of 3D printing technologies for soft materials and potential opportunities for lipid-based drug delivery systems // *Pharmaceutical research.* 2019. T. 36. C. 1-20.
8. Khaled S. A. [et al.] Extrusion 3D printing of paracetamol tablets from a single formulation with tunable release profiles through control of tablet geometry // *Aaps Pharmscitech.* 2018. T. 19. C. 3403-3413.

## SUMMARY

### PHARMACEUTICALLY SUITABLE POLYMERS FOR 3D PRINTING OF PERSONALIZED DOSAGE FORMS

**Antyukhova I.A.**, 1<sup>st</sup> year student (ORCID: 0009-0000-4032-5270)

Scientific supervisor: **Terenteva O.A.**, Ph.D. in Pharmacy, Associate Professor (ORCID: 0000-0001-6391-2689)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Popov St., 197376, Saint-Petersburg, Russian Federation

**E-mail:** iya.antyuhova@spcpu.ru

A personalized approach to the manufacture of medicines opens up new prospects in medicine and pharmacology. The use of 3D printing technology for the production of medicines allows you to create individual dosages and combinations of drugs adapted to the needs of each patient. However, for the successful implementation of this technology, attention must be paid to the selection of excipients. Polymers as a percentage make up the majority of the drug obtained using SSE printing technology, so it is important to know which substances are used in the process of creating dosage forms, as well as their main characteristics.

**Key words:** *SSE printing, pharmaceutical development, personalized medicine, 3D printing, polymers, excipients.*

## REFERENCES

1. Shlyaxto E. V., Konradi A. O. Personalizirovannaya medicina. Istoriya, sovremennoe sostoyanie problemy` i perspektivy` vnedreniya // *Rossijskij zhurnal personalizirovannoj mediciny`.* 2021. T. 1. N 1. P. 6-20. (In Russ.)
2. Terenteva O. A. E`kstruzionny`e metody` trexmernoj pechati: process i materialy` // *Nauchny`j e`lektronny`j zhurnal «Akademicheskaya publicistika».* 2023. N 12/2023. P. 711-719. Available at: <https://aeterna-ufa.ru/sbornik/AP-2023-12-1.pdf?ysclid=lx03hzpljc977230437> (Accessed 15.02.2024) (In Russ.)
3. Dedov I. I. Personalizirovannaya medicina // *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskix nauk.* 2019. T. 74. N 1. P. 61-70. (In Russ.)
4. Emergence of 3D printed dosage forms: opportunities and challenges / M. A. Alhnan, T. C. Okwuosa, M. Sadia, K.-W. Wan, W. Ahmed, B. Arafat // *Pharm. Res.* 2016. 33. 1817–1832.
5. Cui M. [et al.] Fabrication of high drug loading levetiracetam tablets using semi-solid extrusion 3D printing // *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2020. T. 57. C. 101683.
6. Conceição J. [et al.] Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin-based fast dissolving carbamazepine printlets prepared by semisolid extrusion 3D printing // *Carbohydrate polymers.* 2019. T. 221. C. 55-62.
7. Vithani K. [et al.] An overview of 3D printing technologies for soft materials and potential opportunities for lipid-based drug delivery systems // *Pharmaceutical research.* 2019. T. 36. C. 1-20.
8. Khaled S. A. [et al.] Extrusion 3D printing of paracetamol tablets from a single formulation with tunable release profiles through control of tablet geometry // *Aaps Pharmscitech.* 2018. T. 19. C. 3403-3413.

**УДК 615.1**

### ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЦЕССНОГО ПОДХОДА ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ НЕСООТВЕТСТВУЮЩЕЙ ПРОДУКЦИЕЙ

**Артюх Т.Н.**<sup>1,2</sup>, соискатель диссертационного исследования кафедры технологии лекарственных форм  
(ORCID: 0009-0002-7588-6064)

Руководитель: **Шигарова Л.В.**<sup>1</sup>, кандидат фармацевтических наук,  
доцент кафедры технологии лекарственных форм (ORCID: 0000-0002-9578-6418)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>АО «Медико-биологический научно-производственный комплекс «Цитомед»  
199034, Санкт-Петербург, 4-я линия В.О, д. 11, Российская Федерация

**E-mail:** tatyana.n.artiukh@gmail.com

Рассмотрены аспекты применения процессного подхода на примере процесса фармацевтической системы качества (ФСК) «Управление несоответствующей продукцией». Для комплексной реализации требований к рассмотренному про-

цессу стандартов Надлежащей производственной практики (GMP) и Надлежащей практики фармаконадзора (GVP) использована методология функционального моделирования (IDEF0). Предложенный подход может применяться к другим процессам для обеспечения эффективного функционирования ФСК и гарантии качества, эффективности и безопасности лекарственных средств (ЛС).

**Ключевые слова:** *фармацевтическая система качества, процессный подход, надлежащая производственная практика, надлежащая практика фармаконадзора, IDEF0.*

При разработке новой ФСК или при изменении существующей системы необходимо учитывать объем и сложность деятельности организации. Высшее руководство несет основную ответственность за наличие эффективной ФСК, за то, что имеются необходимые ресурсы и что обязанности, ответственность и полномочия определены, доведены до сведения и выполняются, реализуются во всех подразделениях предприятия. Структура, организация и документальное оформление ФСК должны быть понятными и четко структурированными для последовательного применения. Основные показатели результативности должны использоваться для проверки эффективности процессов в рамках ФСК [1]. Методология процессного подхода изложена в ГОСТ Р ИСО 9001-2015 «Системы менеджмента качества. Требования», адаптирована для предприятий, выпускающих ЛС, в Руководстве ICH Q 10 «Фармацевтическая система качества».

Современный фармацевтический рынок сталкивается с рядом вызовов, связанных с обеспечением качества и безопасности ЛС. Важность своевременного и эффективного реагирования на выявленные проблемы в рамках управления несоответствующей продукцией очевидна для защиты здоровья потребителей и поддержания доверия к фармацевтическим брендам. Интеграция реализации требований Решений Совета ЕЭК «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» № 77 (GMP) и «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» № 87 (GVP) способствует эффективному предотвращению появления на рынке обращения продукции, несоответствующей требованиям.

Цель работы – применить процессный подход для процесса ФСК «Управление несоответствующей продукцией»: проанализировать требования Правил GMP и GVP; определить ключевые компоненты процесса; адаптировать методологию функционального моделирования (IDEF0) для использования при разработке и улучшении ФСК.

В Правилах GMP (Глава 8, Часть 1) [1] процесс управления несоответствующей продукцией регламентируется следующим образом:

- Претензии, дефекты качества, и отзывы продукции обрабатываются согласно установленным процедурам, которые должны гарантировать адекватное и своевременное реагирование на любые вопросы, связанные с качеством ЛС. Эти процедуры включают: регистрацию и расследование претензий; определение необходимости отзыва продукции и уведомление соответствующих регуляторных органов; расследование причин дефектов и принятие мер для предотвращения их повторения.

- Ответственность за управление несоответствующей продукцией возлагается на персонал, который должен быть четко определен в соответствующих процедурах.

- Оценка рисков связанных с несоответствующей продукцией должна проводиться с целью минимизации воздействия на безопасность и эффективность ЛС.

- Документирование и отчетность о претензиях, дефектах качества и отзывах продукции являются обязательными, что обеспечивает прозрачность и возможность анализа данных для предотвращения будущих несоответствий.

В Правилах GVP [2] подчеркивается систематический подход к фармаконадзору, включая сбор, анализ и предоставление информации о безопасности (отчетность по нежелательным реакциям (НР)), а также управление выявленными рисками, связанными с ЛС. Хотя конкретные разделы, касающиеся управления несоответствующей продукцией в рамках GVP, напрямую не цитируются, понятно, что система качества фармаконадзора включает в себя надежный мониторинг, выявление рисков и стратегии смягчения НР на ЛС, которые могут привести к решению проблем с несоответствующей продукцией.

На основании вышеизложенных требований выделим основные компоненты процесса «Управление несоответствующей продукцией»:

- Входы: отчеты о несоответствующей продукции (претензии по качеству и безопасности, данные о дефектах), отчеты о НР, данные о взаимодействии лекарств, обновленная информация о долгосрочных последствиях для здоровья, результаты постмаркетинговых исследований. Рассмотрение претензий является возможностью для улучшения, т.к. правильное управление этими претензиями имеет решающее значение для повышения качества продукции и удовлетворенности потребителей [3].

- Поставщики входов: регуляторные органы (инспекции, новые данные о безопасности или изменения в нормативной документации), аудиторские группы, сведения о дефектах сырья или компонентов, пациенты/потребители и медицинские работники (данные о НР), процессы ФСК (самоинспекции, результаты испытаний и проверок качества продукции, данные мониторинга производственного процесса и среды, данные фармаконадзора), исследования и публикации (новые научные данные, влияющие на профиль безопасности), другие источники.

- Выходы: документы с результатами о проделанной работе, отчеты о САРА, уведомления регулирующих органов и др.

- Получатели выходов: процессы ФСК, отдел фармаконадзора, регуляторные органы, пациенты/потребители и медицинское сообщество, другие отделы предприятия.

- Средства управления процессом: внутренние документы предприятия.

- Показатели результативности для мониторинга и улучшения процесса.

На рисунке 1 представлен процесс «Управление несоответствующей продукцией» в соответствии с требованиями стандарта ГОСТ Р ИСО 9001-2015 [4].

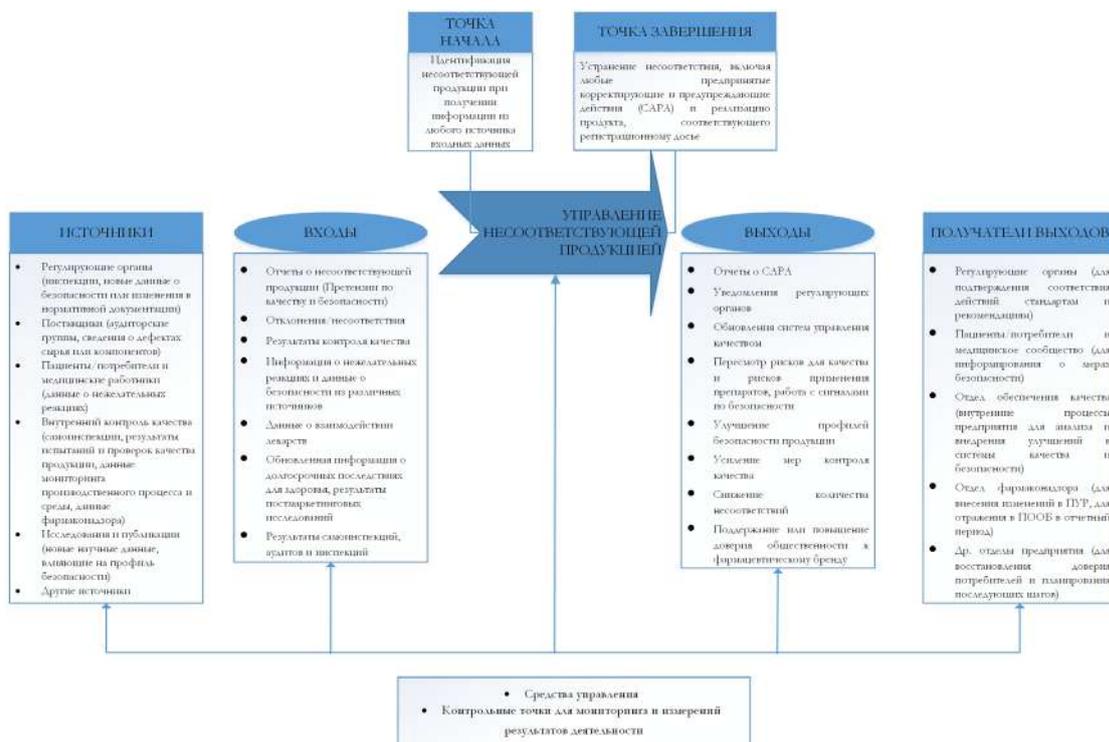


Рисунок 1. Компоненты процесса «Управление несоответствующей продукцией»

Чтобы соответствовать требованиям Правил GMP и GVP, процесс должен учитывать интеграцию вопросов качества и безопасности на протяжении работы с несоответствующей продукцией, от первоначального поступления претензии или сигнала безопасности до подтверждения эффективности плана корректирующих и предупреждающих действий.

Модель процесса демонстрирует насколько много аспектов необходимо учитывать при управлении несоответствующей продукцией. Использование методологии функционального моделирования IDEF0 позволяет создавать модели, описывающие системные функции (действия, поведение, процессы, операции), функциональные связи и данные (информация или объекты), которые поддерживают интеграцию систем [5].

Представим функциональный блок IDEF0-диаграммы [6] для процесса «Управление несоответствующей продукцией» (рис. 2).

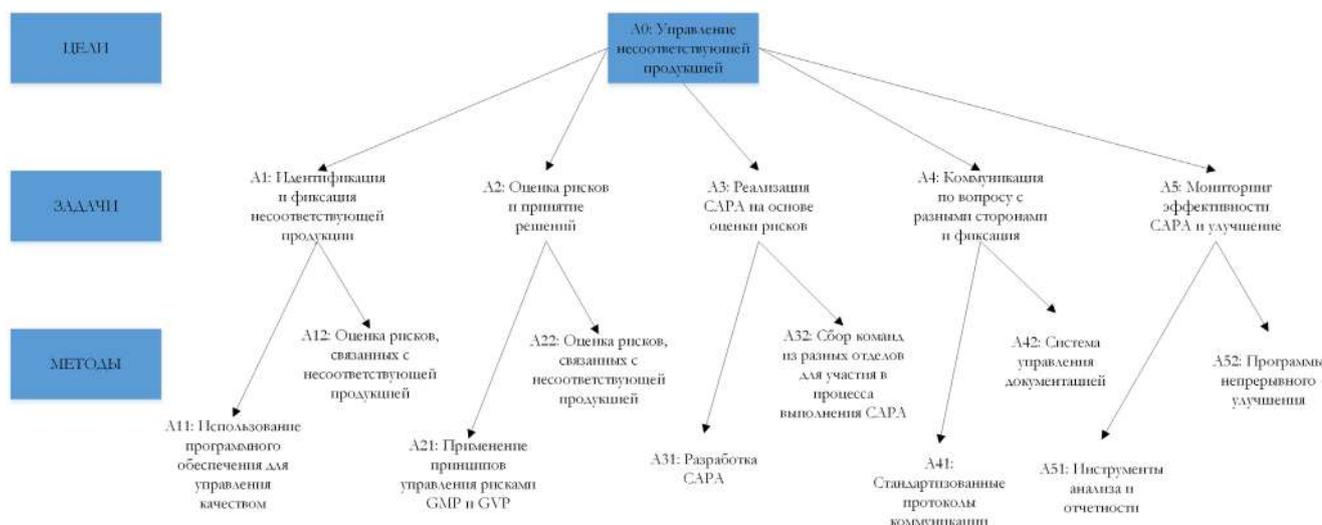


Рисунок 2. Диаграмма IDEF0 для процесса управления несоответствующей продукцией

Рассмотрим связь компонентов процесса, представленного на рисунке 1 и IDEF0-диаграммы на рисунке 2:

- 1) Входы соответствуют входам на рисунке 1.
- 2) Выходы соответствуют выходам на рисунке 1.
- 3) Управление: процесс контролируется по результатам выполнения требований нормативной документации (GMP и GVP), внутренних политик и стандартов, других регуляторных требований, а также учитываются риски для качества

и риски применения препаратов, которые утверждаются в плане управления рисками (ПУР) в соответствии с GVP, учитываются сигналы по безопасности, которые накапливают и подтверждают в ходе мониторинга литературы и в ходе исследований (например, пострегистрационные исследования безопасности и эффективности).

4) Механизмы: Для обеспечения эффективного выполнения процесса используются команды по управлению рисками с представителями других процессов ФСК, а также процедуры и стандарты GMP и GVP, программное обеспечение.

5) Вызовы: Мониторинг результатов деятельности улучшает процесс управления несоответствующей продукцией, обеспечивая систематическое выявление, анализ и решение проблем.

Процесс «Управление несоответствующей продукцией» начинается с активного сбора и документирования всех входящих данных, касающихся качества и безопасности продукции. Ключевое внимание уделяется идентификации и оценке любых негативных событий, которые могут потребовать устранения последствий негативного события, включая отзыв продукции. Решение об устранении последствий негативного события принимается на основе комплексного анализа рисков, выполненного междисциплинарной командой экспертов. Завершающим этапом процесса является анализ проведенных CAPA, после чего могут потребоваться обновления различных процедур. Весь процесс подкрепляется строгими механизмами контроля и управления, направленными на минимизацию рисков для здоровья и безопасности пациентов.

На рисунке 3 представлена диаграмма целеполагания IDEF0 для понимания структуры деятельности в рамках процесса.

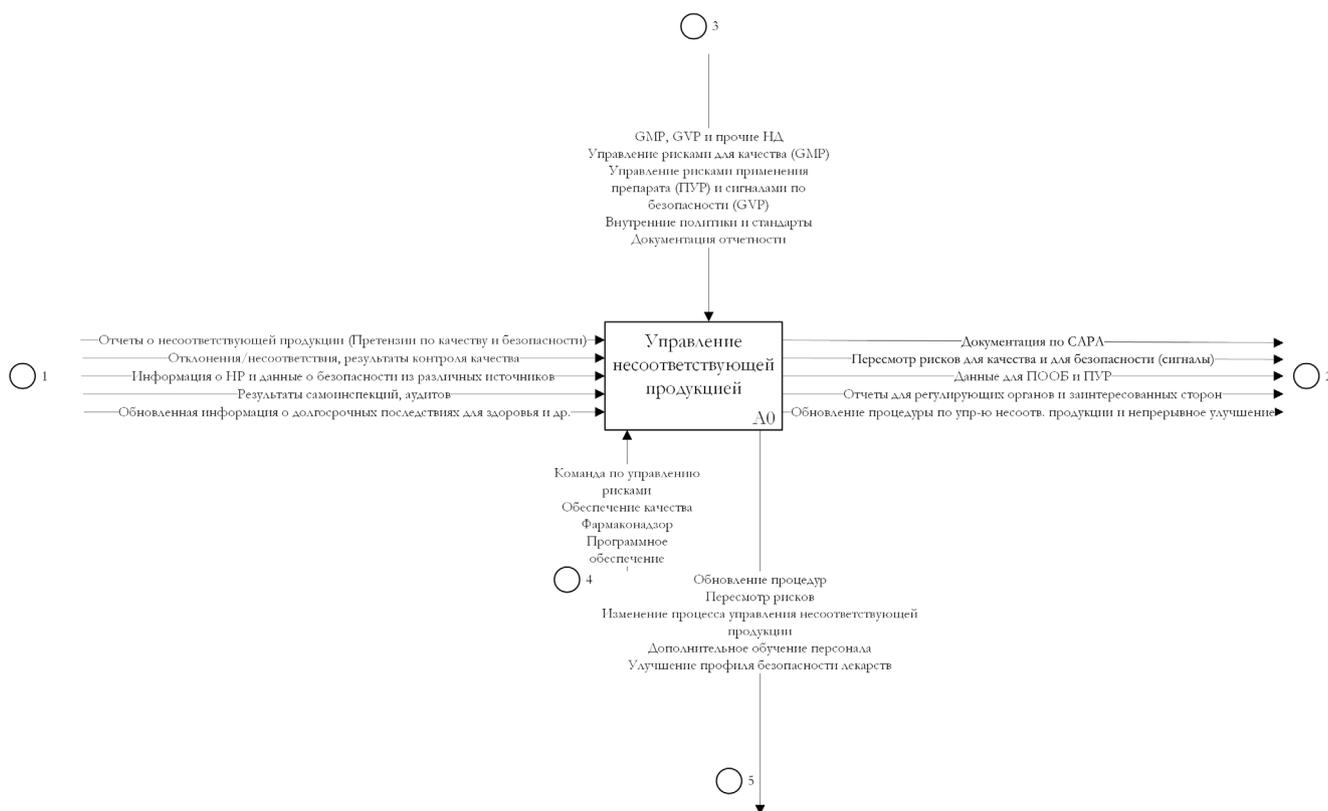


Рисунок 3. Диаграмма целеполагания по методологии IDEF0 для процесса «Управление несоответствующей продукцией»

IDEF0-диаграммы для процессов могут дать ряд преимуществ при разработке или улучшении ФСК:

- Ясность и структурированность: обеспечивают четкое определение и структурирование процессов, позволяя всем участникам понимать свои роли и обязанности.
- Соответствие стандартам: могут гарантировать, что процедуры соответствуют стандартам GxP, что особенно важно в фармацевтической отрасли. Могут служить наглядным доказательством соответствия процессов требованиям регуляторов при инспекциях и сертификациях.
- Улучшение коммуникации: четкое визуальное представление процессов упрощает коммуникацию и облегчает сотрудничество между специалистами по качеству, производству и фармаконадзору.
- Эффективное управление рисками: систематический подход к идентификации, оценке и управлению рисками, связанными с несоответствующей продукцией, сокращает вероятность ошибок и повышает качество продукции.
- Облегчение непрерывного улучшения: позволяют легко идентифицировать «узкие места» и области для потенциальных улучшений в процессах.
- Обучение персонала: могут служить обучающим инструментом для новых сотрудников, помогая им быстрее понять сложные процессы ФСК.
- Целостность данных: поддерживают создание стандартизированной документации и отчетности.
- Эффективность управления: могут использоваться для мониторинга и контроля, анализа и оптимизации процессов, что приводит к более обоснованным управленческим решениям.

**Заключение.** Определены основные компоненты процесса ФСК «Управление несоответствующей продукцией» в соответствии с принципами процессного подхода. Применена методология функционального моделирования IDEF0 для структуризации процесса от регистрации претензий до уведомления о необходимости отзыва продукции и расследования претензий по качеству и безопасности. Полученные результаты могут использоваться для эффективного управления несоответствующей продукцией. Продемонстрированные преимущества метода IDEF0 позволяют рекомендовать его применение для разработки и улучшения ФСК предприятий, производящих лекарственные средства.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств

61.45.01 Общие вопросы

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» (с изм. на 4 июля 2023 года) // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207780/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207780/) (Дата обращения 21.12.2023).
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (N 81 с изм. на 19 мая 2023 года) // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207352/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207352/) (Дата обращения 21.12.2023).
3. Кокорева К. А., Черненко А. В. Применение FMEA-анализа для процесса «Управление несоответствующей продукцией» // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. N 4-1(106). С. 64-72.
4. ГОСТ Р ИСО 9000-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь (утв. Приказом Росстандарта от 28.09.2015 N 1390-ст) // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_195013/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195013/) (дата обращения 21.12.2023).
5. Малясова М. М., Акамова Н. В. Логистические бизнес-процессы складских запасов фармацевтического предприятия // Вестник Российского университета кооперации. 2022. N 2 (48). С. 32-37.
6. ISO/IEC/IEEE 31320-1:2012. Information technology – Modeling Languages Part 1: Syntax and Semantics for IDEF0. // ISO – International Organization for Standardization. URL: [www.iso.org/ru/standard/60615.html](http://www.iso.org/ru/standard/60615.html) (Дата обращения 21.12.2023).

#### SUMMARY

##### USING A PROCESS APPROACH TO MANAGING NONCONFORMING PRODUCTS

Artiukh T.N.<sup>1,2</sup>, applicant for a degree (ORCID: 0009-0002-7588-6064)

Scientific supervisor: Shigarova L.V.<sup>1</sup>, candidate of pharmaceutical sciences, senior lecturer in pharmaceuticals (ORCID: 0000-0002-9578-6418)

<sup>1</sup> St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, st. prof. Popova, 14, Russian Federation

<sup>2</sup> JSC «Medico-biological research and production complex «Cytomed»  
St. Petersburg, 4<sup>th</sup> line of Vasilievsky Island, 11, Russian Federation

**E-mail:** tatyana.n.artiukh@gmail.com

The aspects of applying a process approach are considered through the example of the pharmaceutical quality system (PQS) process «Management of Non-Conforming Products». To comprehensively implement the requirements of Good Manufacturing Practice (GMP) and Good Pharmacovigilance Practice (GVP) standards for the reviewed process, the functional modeling methodology (IDEF0) was used. The proposed approach can be applied to other processes to ensure the effective functioning of the PQS and guarantee the quality, efficacy, and safety of medicinal products.

**Key words:** *pharmaceutical quality system, process approach, good manufacturing practice, good pharmacovigilance practice, IDEF0.*

#### REFERENCES

1. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 N 77 «On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union» (as amended as of July 4, 2023). ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207780/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207780/) (Accessed 12.12.2022). (In Russ.)
2. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 N 87 «On approval of the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union» (N 81 as amended as of May 19, 2023). ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207352/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207352/) (Accessed 12.12.2022). (In Russ.)
3. Kokoreva K. A., Chernenkaya L. V. Primenenie FMEA-analiza dlya processa «Upravlenie nesootvetstvuyushchej produkcij» // Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2021. N 4-1 (106). P. 64-72. (In Russ.)
4. GOST R ISO 9000-2015. Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii. Sistemy menedzhmenta kachestva. Osnovnye polozheniya i slovar' (utv. Prikazom Rosstandarta ot 28.09.2015 N 1390-st) // Konsul'tantPlyus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_195013/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195013/) (Accessed 21.12.2023). (In Russ.)
5. Malyasova M. M., Akamova N. V. Logisticheskie biznes-processy skladskih zapasov farmacevticheskogo predpriyatiya // Vestnik Rossijskogo universiteta kooperacii. 2022. N 2 (48). P. 32-37. (In Russ.)

УДК 615.453:615.071

## ПЛЁНКИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПОЛОСТИ РТА, КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Архипова Н.О., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0008-7730-9221)

Руководитель: Абросимова О.Н., канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-0274-0139)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: arhipova.no@ya.ru

В статье представлен обзор по лекарственной форме «Плёнки» для применения в полости рта, рассмотрены преимущества и недостатки по отношению к другим лекарственным формам. Показана актуальность использования плёнок при лечении различных заболеваний. Рассмотрено влияние полимеров на биоадгезию, механические свойства плёнок и характеристики высвобождения *in vitro*.

**Ключевые слова:** *плёнки, полость рта, биоадгезия, полимеры.*

В настоящее время плёнки для применения в полости рта являются достаточно актуальной и инновационной лекарственной формой благодаря своим достоинствам. Они позволяют создать персонализированные лекарственные средства, что так актуально в современном обществе. Индивидуальность лекарственных средств необходима для тех пациентов, которым не подходят традиционные лекарственные формы. Плёнки можно точно дозировать, как и таблетки, капсулы, но главным преимуществом является то, что их не надо проглатывать. Это позволяет использовать плёнки, как подходящую лекарственную форму разным группам пациентов, например, испытывающих проблемы с глотательным рефлексом (дисфагией), с приступами рвоты и тошноты, с боязнью удушья, а самое главное, людям без сознания. Пероральные плёнки прилипают к слизистой оболочке, что увеличивает биодоступность действующего вещества. Биоадгезия позволяет плёнкам действовать в течение более длительного времени, что приводит к более продолжительному терапевтическому эффекту. Также важно отметить, что использование таких плёнок позволяет обходиться без участия медицинского персонала и дополнительного контроля.

Актуальность плёнок для применения в полости рта подтверждается впервые введённой общей фармакопейной статьёй в Государственной Фармакопее Российской Федерации 14 издания 2018 года. Также, по информации, взятой с официального сайта Национальной библиотеки медицины Соединённых штатов Америки (PubMed), можно отследить возросшее количество публикуемых статей за последние 5 лет [1]. Научные статьи посвящены исследованию и подбору вспомогательных веществ, разработке новых способов изготовления плёнок.

**Целью** данного обзора является рассмотрение плёнок для применения в полости рта, как актуальной лекарственной формы для лечения различных заболеваний.

Согласно общей фармакопейной статье Государственной Фармакопее Российской Федерации 15 издания 2023 года, плёнки определяются следующей формулировкой: твёрдая дозированная лекарственная форма, представляющая собой одно- или многослойные тонкие пластинки подходящего для применения размера, содержащие одно или несколько действующих веществ и вспомогательные, в том числе плёнокообразующие, вещества. Плёнки для применения в полости рта подразделяются на периодонтальные, подъязычные, для наклеивания на десну, защёчные и диспергируемые в полости рта. Ещё одной важной классификацией является разделение на биодеградируемые (растворимые) и небиодеградируемые плёнки. Наиболее распространёнными считаются двухслойные плёнки, состоящие из растворимого адгезивного слоя и небиодеградируемого защитного [2].

Наибольший интерес представляют плёнки для использования в стоматологии. Согласно статистике, в России у людей возраста 35-45 лет заболевания полости рта разных видов встречаются практически в 99 % случаев [3]. Воспалительные заболевания полости рта – актуальная проблема современной стоматологии, так как они влияют на общее состояние организма и требуют больших затрат на лечение и профилактику. В стоматологической практике необходимы лекарства, которые обеспечивают регенерацию и защиту дёсен, предотвращение воспалительных процессов и обладают гемостатическим эффектом. Благодаря большому разнообразию лекарственных средств с антибактериальным, противовоспалительным и анестезирующим свойствами можно добиться выполнения всех вышеперечисленных требований в форме плёнки.

Одним из важнейших критериев в оценке стоматологических плёнок является длительность фиксации на слизистой, которая зависит от силы адгезии. Проводилась оценка длительности фиксации адгезивных средств при лечении травматических поражений слизистой оболочки рта. Двадцать пациентов с механической травмой слизистой оболочки рта поделили на две группы. В первой группе поражённый участок покрывали клеевой плёнкой с солкосерилом, во второй группе – плёнкой с витамином Е. Плёнка наклеивалась на поражённый участок согласно инструкции, фиксировалось время приклеивания и время отклеивания или растворения плёнки. Результаты показали, что время удержания адгезивного средства

во рту в 1 группе составило  $(48,4 \pm 9,9)$  мин, во 2 группе –  $(127,70 \pm 49,07)$  мин. Фиксация заживляющей плёнки с витамином Е оказалась значительно более длительной, чем плёнка содержащая солкосерил [4]. Предложена плёнка, содержащая бактериальную целлюлозу и биоадгезивы на основе карбена, способная сохранять адгезию до 7 дней для лечения ран полости рта. Взаимосвязь структуры и активности позволяет оценить состояние гидратации с точки зрения биоадгезивной прочности на имитаторах мягких тканей. Полученная плёнка имеет прочность адгезии от 7 до 17 кПа и длительность адгезии более 48 ч во влажных условиях при активных воздействиях на нее, в то время как другие плёнки на основе гидрофильных полимеров обладают прочностью адгезии 0,5-5,0 кПа и сохраняются всего несколько часов. Таким образом, дальнейшие исследования новых вспомогательных веществ позволят улучшить биоадгезивные свойства плёнок для слизистых полости рта [5].

Одним из примеров серьезных заболеваний является оральный мукозит. Он представляет собой воспалительное состояние слизистой оболочки полости рта. Чаще всего оральный мукозит развивается у пациентов, получающих химиотерапию или лучевую терапию при лечении рака, поскольку эти процедуры оказывают воздействие не только на злокачественные клетки, но и на здоровые ткани, в том числе слизистую оболочку полости рта. Это приводит к повреждению тканей и развитию воспалительных процессов. Симптомы орального мукозита могут включать в себя болезненность, покраснение, отечность слизистой оболочки и появление язв в полости рта. При более тяжелой форме орального мукозита у пациентов также может возникнуть затруднение при приеме пищи, боль при разговоре и кровоточивость десен [6].

Лечение орального мукозита обычно включает в себя применение противовоспалительных препаратов, антисептических растворов для полоскания рта, а также дополнительный уход за полостью рта для предотвращения различных раздражений. Плёнки являются удобной лекарственной формой для лечения данного заболевания. Исследования и оценка эффективности стоматологических плёнок для лечения мукозита проводилась на 60 пациентах с раком головы и шеи, которым было запланировано проведение лучевой терапии. Пациентов разделили на две равные группы по 30 человек. Первая группа получила плёнки с включенной в состав солодкой, вторая группа получила плёнки плацебо. Результаты исследования показали значительную разницу в оценке боли между двумя группами на 3-й и 4-й неделях. Кроме того, наблюдалось уменьшение масштаба мукозита в первой группе. Однако значимых различий в отношении боли и распространения мукозита на 1-й и 2-й неделе не наблюдалось. Следовательно, плёнки с солодкой оказались эффективными для уменьшения боли и предотвращения распространения орального мукозита, но при курсе лечения более двух недель [7]. Проводилось аналогичное исследование эффективности плёнок с применением аналогичных методов, но уже содержащих триамцинолона ацетонид. Результатами было снижение средней оценки боли в течение 4 недель у пациентов первой группы по сравнению с пациентами из второй, использующих плёнки плацебо. Выводы показали возможность эффективного применения плёнок с триамцинолона ацетонидом для снижения распространения орального мукозита и облегчения боли у пациентов [8].

Для лечения кандидоза полости рта, инфекционного заболевания, вызванного патогенными грибами рода *Candida*, были разработаны защечные плёнки, включающие в состав противогрибковый нистатин, противовоспалительное средство гидрокортизона ацетат и местный анестетик лидокаина гидрохлорид для облегчения боли. В качестве вспомогательных веществ использовались гидрофильные полимеры, гидроксипропилцеллюлоза (ГЭЦ) и ксантановая камедь. Плёнки оценивались по текстуре, степени набухания, биоадгезивным свойствам, противогрибковой активности и характеристике высвобождения *in vitro*. Результатом стало быстрое высвобождение действующих веществ, что позволяет уменьшить их количество в лекарственной форме. Анализ плёнок с различными полимерами показал наивысшую противогрибковую активность и эффективное высвобождение нистатина у образцов, содержащих твин-80 и ксантановую камедь. Выбранный состав используют для исследования совместимости, стабильности и исследований *in vivo*, направленных на лечение инфекции кандидоза полости рта [9].

Зашёчные плёнки также разрабатывались для педиатрии. В научной работе использовался пропранолол гидрохлорид, как действующее вещество, представляющее собой неселективный  $\beta$ -блокатор, который обычно используется в педиатрии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как сердечные аритмии, гипертония, гипертрофическая кардиомиопатия и др. Были составлены различного состава плёнки с использованием муцина, поливинилового спирта, хитозана и карбопола. Приготовленные образцы исследовались на совместимость действующего вещества и полимера, изменения массы при высушивании, биоадгезии, содержании пропранолола гидрохлорида, pH, толщины плёнки и прочности при складывании. Проведено исследование высвобождения препарата и кинетический анализ соответствующих данных. Оптимизированный *in vitro* состав был выбран для исследования биодоступности на кроликах-альбиносах с применением разработанного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Результаты анализа показали отсутствие взаимодействия действующего вещества и полимера. Составы плёнок имели подходящие биоадгезивные и механические свойства. Оптимизированный состав продемонстрировал эффективное высвобождение лекарственного средства, биодоступность гидрохлорида пропранолола из выбранного состава плёнки увеличилась в 1,9 раза по сравнению с имеющимися на рынке пероральными таблетками пропранолола [10].

Для лечения сахарного диабета в педиатрии разработали и проанализировали защечные плёнки с гликлазидом. Созданы шестнадцать составов плёнок с различной комбинацией содержания желатина, гидроксипропилцеллюлозы (ГПМЦ), поливинилового спирта, гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), хитозана, полиэтиленгликоля, альгината натрия и карбопола. Готовые плёнки анализировали по таким же критериям, что и в исследовании выше. Изучение стабильности проводилось при 4 °C, 25 °C и 40 °C для выбранных плёнок. В результате анализа плёнка, содержащая карбопол 2 % и ГПМЦ 2 %, не продемонстрировала взаимодействия между лекарственным средством и полимерами, но показала лучшую биоадгезию и механические свойства. Исследование высвобождения *in vitro* показало быстрое и полное высвобождение препарата из плёнок. Исследования стабильности подтвердили предполагаемую стабильность выбранной

плёнки при 4 °С и 25 °С, но при 40 °С плёнка затвердевала с небольшим количеством частиц. Биодоступность плёнок увеличилась в 2,1 раза по сравнению с таблетками для перорального применения. Таким образом, защищённые плёнки с гликлазидом являются перспективной лекарственной формой для лечения сахарного диабета у детей [11].

**Заключение.** В этой статье мы рассмотрели различные случаи использования пленок для применения в полости рта. В большей степени, такие пленки показали себя в стоматологической практике, они являются удобной лекарственной формой для лечения заболеваний слизистой оболочки рта. Преимущество этих пленок перед другими лекарственными формами заключается в контакте со слизистой, что повышает биодоступность лекарственных веществ, пленки имеют выраженный противовоспалительный и обезболивающий эффект, служат как механическая защита. Благодаря биоадгезии, пленки могут обладать пролонгированным действием, которое обеспечивает более длительный лечебный эффект. За счет удобного применения и возможности точного дозирования, появляется возможность использовать пленки для персонализации лекарственных средств. Исходя из этого, можно прийти к выводу, что пленки для применения в полости рта являются перспективной лекарственной формой для лечения заболеваний, в большей части, слизистой оболочки полости рта.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

## ЛИТЕРАТУРА

1. National Library of Medicine PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (Accessed: 10.02.2024)
2. ОФС.1.4.1.0035 «Плётки» // Государственная фармакопея РФ. XV изд. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/plyenki/> (Дата обращения: 10.02.2024)
3. Григорян А. А. Профессиональная гигиена полости рта в стоматологии // Новадент. URL: <https://www.novadent.ru/publikacii/statyi/sovremennaya-profilakticheskaya-stomatologiya/> (Дата обращения: 11.02.2024)
4. Григорян М. Ж. [и др.] Оценка длительности фиксации адгезивных средств при лечении травматических поражений слизистой оболочки рта // Стоматология. 2023. Т. 102(6). С. 5-8.
5. Singh J. [et al.] Bacterial cellulose adhesive composites for oral cavity applications // Carbohydrate polymers. 2021. Vol. 274. P. 118403. doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118403
6. Романенко И. Г., Аракеян К. А., Салищева В. О. Современные концепции профилактики и лечения орального мукозита при онкотерапии // Вятский медицинский вестник. 2021. N 1(69). С. 96-101.
7. Pakravan F. [et al.] Comparative Study of the Effect of Licorice Muco-adhesive Film on Radiotherapy Induced Oral Mucositis, A Randomized Controlled Clinical Trial // The Gulf journal of oncology. 2021. Vol. 1(37) P. 42-47.
8. Pakravan F. [et al.] A novel formulation for radiotherapy-induced oral mucositis: Triamcinolone acetonide mucoadhesive film // Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. 2019. Vol. 24(1). P. 63. doi.org/10.4103/jrms.JRMS\_456\_18
9. Arslan D. [et al.] Development and evaluation of combined effect buccal films for treatment of oral candidiasis // AAPS PharmSciTech. 2022. Vol. 24(1). P. 23. doi.org/10.1208/s12249-022-02477-5
10. Mohamad S. A. [et al.] Bucco-adhesive film as a pediatric proper dosage form for systemic delivery of propranolol hydrochloride: *in-vitro* and *in-vivo* evaluation // Drug design, development and therapy. 2020. Vol. 14. P. 4277-4289. doi.org/10.2147/DDDT.S267317
11. Gaber D. A. [et al.] Development, *in vitro* evaluation, and *in vivo* study of adhesive buccal films for the treatment of diabetic pediatrics via trans mucosal delivery of gliclazide // Drug design, development and therapy. 2022. Vol. 16. P. 4235-4250. doi.org/10.2147/DDDT.S394523

## SUMMARY

### ORAL CAVITY FILMS AS A PROSPECT DOSAGE FORM

Arkhipova N.O., 2<sup>nd</sup> year student (ORCID: 0009-0008-7730-9221)

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: arhipova.no@ya.ru

The article represents an overview on dosage form oral cavity films, advantages and disadvantages in relation to other dosage forms are considered. The relevance of the films usage in the treatment of various diseases is shown. The influence of polymers on bioadhesion, mechanical properties of films and *in vitro* release characteristics is considered.

**Key words:** *films, oral cavity, bioadhesion, polymers.*

## REFERENCES

1. National Library of Medicine PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (Accessed: 10.02.2024)
2. OFS.1.4.1.0035 «Plyonki» // Gosudarstvennaya farmakopeya RF. XV ed. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/plyenki/> (Accessed: 10.02.2024) (In Russ.)

3. Grigoryan L.A. Professional oral hygiene in dentistry // NovaDent. Available at: <https://www.novadent.ru/publikacii/statyi/sovremennaya-profilakticheskaya-stomatologiya/> (Accessed: 11.02.2024) (In Russ.)
4. Grigoryan M. Zh. [et al.] Evaluation of the duration of fixation of adhesive products in the treatment of traumatic lesions of the oral mucosa // Stomatologiya. 2023. Vol. 102(6). P. 5-8. doi.org/10.17116/stomat20231020615 (In Russ.)
5. Singh J. [et al.] Bacterial cellulose adhesive composites for oral cavity applications // Carbohydrate polymers. 2021. Vol. 274. P. 118403. doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118403
6. Romanenko I. G., Arakelyan K. A., Salishcheva V. O. Sovremennye koncepcii profilaktiki i lecheniya oral'nogo mukozita pri onkoterapii // Vyatskij medicinskij vestnik. 2021. N 1(69). P. 96-101. (In Russ.)
7. Pakravan F. [et al.] Comparative Study of the Effect of Licorice Muco-adhesive Film on Radiotherapy Induced Oral Mucositis, A Randomized Controlled Clinical Trial // The Gulf journal of oncology. 2021. Vol. 1(37) P. 42-47.
8. Pakravan F. [et al.] A novel formulation for radiotherapy-induced oral mucositis: Triamcinolone acetone mucoadhesive film // Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. 2019. Vol. 24(1). P. 63. doi.org/10.4103/jrms.JRMS\_456\_18
9. Arslan D. [et al.] Development and evaluation of combined effect buccal films for treatment of oral candidiasis // AAPS PharmSciTech. 2022. Vol. 24(1). P. 23. doi.org/10.1208/s12249-022-02477-5
10. Mohamad S. A. [et al.] Bucco-adhesive film as a pediatric proper dosage form for systemic delivery of propranolol hydrochloride: in-vitro and in-vivo evaluation // Drug design, development and therapy. 2020. Vol. 14. P. 4277-4289. doi.org/10.2147/DDDT.S267317
11. Gaber D. A. [et al.] Development, in vitro evaluation, and in vivo study of adhesive buccal films for the treatment of diabetic pediatrics via trans mucosal delivery of gliclazide // Drug design, development and therapy. 2022. Vol. 16 P. 4235-4250. doi.org/10.2147/DDDT.S394523

УДК 615.32+615.07

#### ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ЭМУЛЬСИИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ НА ОСНОВЕ ДВУХФАЗНОГО ЭКСТРАКТА СЕМЯН ЛЬНА ПОСЕВНОГО

Арчкова С.О., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0002-3777-8855)

Руководитель: Ароян М.В., канд. фарм. наук, старший преподаватель  
кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов (ORCID: 0000-0002-8314-8398)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: sofya.archkova@spcru.ru

Данная работа посвящена разработке состава эмульсии для приема внутрь на основе двухфазного экстракта семян льна посевного. В ходе работы проведен обзор научной литературы, представлены результаты проведенных испытаний входного контроля, осуществлен подбор условий экстракции и разных комбинаций эмульгаторов, для создания эмульсии. Итоги экспериментов будут использованы в дальнейших исследованиях по разработке состава эмульсии, для приема внутрь на основе двухфазного экстракта семян льна посевного.

**Ключевые слова:** льна посевного семена, полисахариды, двухфазная экстракция, эмульсия.

Семена льна представляют собой ценный источник биологически активных веществ, необходимых для обеспечения сбалансированного питания и поддержания здоровья организма. В них содержатся важные полиненасыщенные жирные кислоты, углеводы, пищевые волокна, протеины, полипептиды и лигнаны, относящиеся к группе фитоэстрогенов, которые способствуют поддержанию основных физиологических функций организма. Полисахариды, присутствующие в семенной оболочке льна, относятся к растворимым пищевым волокнам и обладают противовоспалительным эффектом, тем самым способствуя профилактике заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Двухфазная система экстрагентов является ресурсосберегающей технологией и повышает выход целевых продуктов в производстве фитопрепаратов. Наиболее важной особенностью так называемой «двухфазной экстракции», отличающей ее от других применяемых методов экстрагирования, является то, что в контакт с лекарственным растительным сырьем (ЛРС) вступают сразу два экстрагента различной полярности, это позволяет за одну технологическую стадию извлекать комплекс как липофильных так и гидрофильных биологически активных веществ.

Создание эмульсии для приема внутрь из двухфазного экстракта из семян льна посевного в контексте профилактики гастрита желудка представляет высокую востребованность в современной медицине. Учитывая рост заболеваемости желудочно-кишечных расстройств, разработка эффективного и безопасного средства на основе натуральных компонентов, способного улучшить состояние слизистой оболочки желудка и предотвратить возможные воспалительные процессы, имеет большое практическое значение. Разработка состава может способствовать возможности создания новых методов комплексной терапии и профилактики и лечения гастрита, обеспечивая пациентам эффективное и безопасное средство для поддержания здоровья ЖКТ.

**Целью** данной работы является разработка состава эмульсии, для приема внутрь на основе двухфазного экстракта семян льна посевного.

В качестве лекарственного растительного сырья использовали зрелые и высушенные семена льна посевного (обыкновенного) *Linum usitatissimum* L.

Первый этап научно-исследовательской работы заключался в определении основных числовых показателей и проведении фитохимического анализа ЛРС. Результаты определения числовых показателей представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Числовые показатели семян льна посевного**

Наименование показателя	Требования НД (ФС.2.5.0026.15)	Экспериментальные данные
Влажность, %	Не более 13	2,25 ± 0,17
Зола общая, %	Не более 6	1,82 ± 0,12
Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлористоводородной, %	Не более 0,5	0,47 ± 0,01
Другие части растения, не соответствующие установленному описанию сырья, %	Не более 1	Не обнаружены
Органическая примесь, %	Не более 2	Не обнаружены
Минеральная примесь, %	Не более 0,5	Не обнаружены
Экстрактивные вещества: Водный раствор хлорида натрия 1 %, %	Не нормируется	47,83 ± 0,21
Количественное содержание полисахаридов, %	Не менее 7	11,23 ± 0,17

В результате определения показателей качества семян льна посевного было установлено, что растительное сырье соответствует требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) XIV издания, предъявляемым к ЛРС.

На втором этапе исследования проводился подбор условий экстракции семян льна посевного. Первым выбранным методом была мацерация с перемешиванием. Экстракцию проводили в таких экстрагентах как: вода и водный раствор NaCl 1 %.

Комплексы водорастворимых полисахаридов выделяли из цельных семян при 80 °С, в течение 2 часов, двумя видами экстрагентов: водой очищенной и водным раствором NaCl 1 %. Извлечение полисахаридов осаждали 96 % спиртом этиловым (1:4). Осадок отделяли центрифугированием и высушивали в сушильном шкафу до постоянной массы.

Вторым выбранным методом была двухфазная экстракция. Процесс проводился при температуре 80 °С в течение 2 часов, при перемешивании. В качестве экстрагента использовали два вида двухфазных систем, в соотношении 1:1: водная фаза и масло подсолнечное, водный раствор NaCl 1 % и масло подсолнечное. Количественное определение полисахаридов проводили гравиметрическим методом, описанным выше.

Результаты эффективности извлечений водорастворимых полисахаридов представлены в таблице 2.

**Таблица 2 – Эффективность извлечения ВРПС из семян льна посевного различными экстрагентами**

Экстрагент	Вода	Водный раствор NaCl 1 %	Вода и масло подсолнечное	Водный раствор NaCl 1 % и масло подсолнечное
Масса выделенных ВРПС, г	0,0479±0,0002	0,1670±0,0009	0,8841±0,0016	0,9427±0,0017
Выход ВРПС, %	9,80±0,27	32,17±0,38	34,35±0,58	38,15±0,59

В результате проведенного эксперимента установлено, что использование двухфазной системы экстрагентов из водного раствора NaCl 1 % и масла подсолнечного способствует повышению выхода водорастворимых полисахаридов. Это свидетельствует об эффективности данного метода извлечения полисахаридов.

На третьем этапе исследования было изучено влияние различных эмульгаторов на стабильность эмульсий, их внешний вид. Были использованы эмульгаторы, такие как лецитин, глицерил стеарат, стеариновая кислота, твин 80, гуаровая камедь которые широко применяются в пищевой и фармацевтической промышленности (табл. 3).

**Таблица 3 – Результаты проведения эксперимента с различными видами эмульсий.**

Номер эмульсии	1	2	3	4
Эмульгаторы	Лецитин подсолнечный и глицерил стеарат	Стеариновая кислота и лецитин подсолнечный	Твин 80 и глицерил стеарат	Лецитин соевый и гуаровая камедь
Количество масла, г	5	5	5	15
Количество водной фракции, мл	50	50	50	15
Количество эмульгатора	Лецитин – 2,5 г Глицерил стеарат – 2,5 г	Стеариновая кислота – 2,5 г Лецитин – 1,25 г	Твин 80 – 3 г Глицерил стеарат – 2,5 г	Лецитин – 0,6 г Гуаровая камедь – 0,15 г
Стабильность эмульсии	Стабильна, в течение недели	Стабильна в течение 2 дней	Нестабильна	Нестабильна

Результаты экспериментов показали, что при использовании различных комбинаций эмульгаторов в процессе формирования эмульсий с маслом подсолнечным и водной фракцией, содержащей водорастворимые полисахариды,

не удалось достичь стабильности полученных продуктов. Несмотря на проделанную работу, эмульсии оказались недостаточно стабильными или нестабильными, что может быть связано с неправильным выбором пропорций компонентов, недостаточным уровнем эмульгации или другими факторами.

Зафиксированное отсутствие стабильности эмульсий может быть вызвано несовершенством используемых методик или необходимостью дальнейшей оптимизации параметров процесса. Понимание причин неудачи поможет улучшить методику и продолжить исследования в дальнейшем.

Таким образом, был выбран метод двухфазной экстракции вместо мацерации, поскольку он обеспечивает больший выход водорастворимых полисахаридов и более эффективное высвобождение комплексных биологически активных веществ из исследуемого сырья. Несмотря на полученные результаты, цель исследования требует дальнейшего изучения и доработки. Предстоит провести дополнительные эксперименты для дальнейшего изучения влияния выбранных эмульгаторов на стабильность эмульсий.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

УДК 615.011.5:582.929

### ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И ЛЕЧЕБНЫЕ СВОЙСТВА МОНАРДЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

Байсарова А.С., студ. 2 курса магистратуры

Руководитель: Устенова Г.О., доктор фарм. наук, заведующая кафедрой фармацевтической технологии  
Казахский национальный медицинский университет имени Асфендиярова

Алматы, Казахстан, ул. Толе би 94

E-mail: bajsarova2000@mail.ru

В тезисах представлены данные о лечебных свойствах монарды обыкновенной и ее применении в медицинских целях при лечении различных заболеваний. Однонаправленное ингибирующее действие монарды, установленное экспериментально и в клинических условиях, позволяет применять данное растение в качестве эффективного фитопрепарата.

**Ключевые слова:** монарда обыкновенная, фитопрепарат, лечебные свойства, растительные полифенолы.

Монарда – декоративно-пряное ароматическое растение семейства Яснотковые, родственное мяте и котовнику. Монарда содержит большую концентрацию эфирных масел. Они обладают бактерицидными свойствами, снимают воспаление и спазмы, укрепляют иммунитет, поддерживают нервную систему. Витамины С, В1 и В2 в сочетании с флавоноидами в составе монарды помогают организму бороться с отравлением, укрепляют и стимулируют сердечно-сосудистую систему. Другие вещества, которые также помогают работе сердца и сосудов, – антоцианы. Эти пигменты способствуют выведению излишков влаги из клеток организма, укрепляют сосуды и помогают предотвращать приступы гипертонии [1, 2].

Химический состав эфирного масла включает около 40 компонентов. Наиболее часто встречаются фенольные хемотипы монарды дудчатой, где в эфирном масле преобладает тимол или, что реже, – карвакрол [3]. Эфирное масло монарды содержит около 60 % тимола, карвакрола до 55 %, от 20 до 40 % п-цимена и около 30 γ-терпинена и 3-октанона, метилового эфира карвакрола от 3 до 20 %. Монарда содержит аскорбиновую кислоту, содержание которой варьирует в зависимости от способа посадки растения в среднем от 15 до 65 мг % (посадка семенами, либо частями растения). Большое количество антиоксидантов содержится в монарде (таблица) [4, 5].

Таблица – Суммарное содержание антиоксидантов в образцах монарды обыкновенной

Цвет листьев	Ярус		
	Нижний	Средний	Верхний
Красные	3,4 ± 0,1	3,8 ± 0,1	4,9 ± 0,1
Красно-зеленые	3,5 ± 0,1	4,1 ± 0,2	5,0 ± 0,2
Зеленые	3,2 ± 0,2	3,8 ± 0,2	5,8 ± 0,3

Благодаря тому, что в монарде содержатся вещества, стимулирующие выработку обезболивающих гормонов, женщины могут применять ее настой для сокращения спазмов при болезненной менструации. Монарда содержит флавоноиды, которые по структуре строения напоминают женские половые гормоны. В период менопаузы и перед ней употребление настоев, добавление масел с монардой помогает снизить концентрацию липидов в крови, укрепить сердечно-сосудистую систему [6]. Научное исследование, проведенное на полутора тысячах мужчин доказало, что регулярное употребление флавоноидов, которыми богата монарда, помогает снизить риск тяжелых форм рака простаты на 30 % [7].

Отвары и масло монарды помогают организму усваивать пищу, положительно влияют на процессы переваривания. Масло монарды стимулирует работу печени и желчного пузыря, а также пищеварение. Качество обменных процессов

в организме является залогом успеха при борьбе с лишним весом, поэтому с учетом ограничений средства из травы-бергамота могут дополнять диету при похудении [8].

Аромат масла, экстракта и настойки монарды возбуждает нервную систему и помогает бороться с усталостью, придает бодрость. Бактерицидные свойства масла помогают бороться с вирусами и грибковыми возбудителями заболеваний. Среди заболеваний, при которых рекомендуется употребление масла монарды, перечисляют пневмонии и бронхиты, отиты и даже туберкулез. Масло монарды также имеет мочегонный и потогонный эффект, поэтому настои из ароматной травы помогают выводить лишнюю влагу из организма при циститах, а вместе с избытком жидкости избавляться от токсинов и других вредных веществ [9,10].

Таким образом, благодаря своему богатому химическому составу, экстракты, масла и настойки монарды обыкновенной применяются в различных областях медицины. Монарда обыкновенная – универсальный фитопрепарат при лечении и профилактике различных заболеваний.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.35.49 Народная и нетрадиционная медицина

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития медицины

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ismailova E. T., Shemshura O. N., Seitbatalova A. I. Phenolic compounds of plants of the Monarda sorts // Қазақстан Республикасы. 2015. Т. 2224. С. 110.
2. Markovska O. Y., Dudchenko V. V., Sydiakina O. V. Morphobiological and biochemical characteristics of Monarda L. varieties under conditions of the southern steppe of Ukraine // Journal of Ecological Engineering. 2020. Vol. 21(8). P. 99-107. DOI: 10.12911/22998993/127093
3. Nematotoxic activity of essential oils from Monarda species /S. Laquale, P. Avato, M. P. Argentieri, M. G. Bellardi [et al.] // Journal of pest science. 2018. Vol. 91. P. 1115-1125.
4. Chemical composition, antifungal and in vitro antioxidant properties of Monarda didyma L. essential oil / D. Fraternali, L. Giampieri, A. Bucchini, D. Ricci [et al.] // Journal of essential oil research. 2006. Vol. 18(5). P. 581-585.
5. Analysis of flavonoids in the flowers and leaves of Monarda didyma L. / N. Savickiene, A. Dagilyte, Z. Barsteigiene, S. Kazlauskas [et al.] // Medicina (Kaunas, Lithuania). 2002. Vol. 38(11). P. 1119-1122.
6. Grzeszczuk M., Wesolowska A., Stefaniak A. Biological value and essential oil composition of two Monarda species flowers // Acta Scientiarum Polonorum Hortorum Cultus. 2020. Vol. 19(4). P. 105-119. DOI: 10.24326/asphc.2020.4.10
7. Polyphenols and pharmacological screening of a Monarda fistulosa L. dry extract based on a hydrodistilled residue by-product / M. Shanaida, N. Hudz, I. Jasicka-Misiak, P. P. Wiczorek [et al.] // Frontiers in Pharmacology. 2021. Vol. 12. P. 436-563. DOI: 10.3389/fphar.2021.563436
8. Study of Monarda fistulosa essential oil as a prospective antiseborrheic agent / E. T. Zhilyakova, O. O. Novikov, E. N. Naumenko, L. V. Krichkovskaya // Bulletin of experimental biology and medicine. 2009. Vol. 148(4). P. 612.
9. Flavonoids from Herb of Monarda fistulosa / V. A. Kurkin, A. S. Lapina, E. D. Daeva, V. I. Kadentsev [et al.] // Chemistry of natural compounds. 2020. Vol. 56. P. 242-245. DOI: 10.1007/s10600-020-02997-1
10. Antibacterial activity and mechanism of action of Monarda punctata essential oil and its main components against common bacterial pathogens in respiratory tract / H. Li, T. Yang, F. Y Li, Y. Yao, Z. M. Sun // International journal of clinical and experimental pathology. 2014. Vol. 7(11). P. 73-89.

## SUMMARY

### CHEMICAL COMPOSITION AND MEDICINAL PROPERTIES OF MONARDA VULGARIS

**Baisarova L.S.**, 2<sup>nd</sup> year student of the master's degree

Academic adviser: **Ustenova G.O.**, doctor of pharmaceutical sciences, head of the department of Pharmaceutical Technology  
Asfendiyarov Kazakh National Medical University

94 Tole bi str., Almaty, Kazakhstan

**E-mail:** bajsarova2000@mail.ru

The review thesis presents data on the medicinal properties of the monarda vulgaris and its use for medical purposes in the treatment of various diseases. The unidirectional inhibitory effect of monarda, established experimentally and in clinical conditions, allows the use of this plant as an effective phytopreparation.

**Key words:** *monarda vulgaris, phytopreparation, medicinal properties, plant polyphenols*

## REFERENCES

1. Ismailova E. T., Shemshura O. N., Seitbatalova A. I. Phenolic compounds of plants of the Monarda sorts // Қазақстан Республикасы. 2015. Vol. 2224. P. 110.
2. Markovska O. Y., Dudchenko V. V., Sydiakina O. V. Morphobiological and biochemical characteristics of Monarda L. varieties under conditions of the southern steppe of Ukraine // Journal of Ecological Engineering. 2020. Vol. 21(8). P. 99-107. DOI: 10.12911/22998993/127093

3. Nematotoxic activity of essential oils from *Monarda* species /S. Laquale, P. Avato, M. P. Argentieri, M. G. Bellardi [et al.] // Journal of pest science. 2018. Vol. 91. P. 1115-1125.
4. Chemical composition, antifungal and in vitro antioxidant properties of *Monarda didyma* L. essential oil / D. Fraternali, L. Giamperi, A. Bucchini, D. Ricci [et al.] // Journal of essential oil research. 2006. Vol. 18(5). P. 581-585.
5. Analysis of flavonoids in the flowers and leaves of *Monarda didyma* L / N. Savickiene, A. Dagilyte, Z. Barsteigiene, S. Kazlauskas [et al.] // Medicina (Kaunas, Lithuania). 2002. Vol. 38(11). P. 1119-1122.
6. Grzeszczuk M., Wesołowska A., Stefaniak A. Biological value and essential oil composition of two *Monarda* species flowers // Acta Scientiarum Polonorum Hortorum Cultus. 2020. Vol. 19(4). P. 105-119. DOI: 10.24326/asphc.2020.4.10
7. Polyphenols and pharmacological screening of a *Monarda fistulosa* L. dry extract based on a hydrodistilled residue by-product / M. Shanaida, N. Hudz, I. Jasicka-Misiak, P. P. Wiczorek [et al.] // Frontiers in Pharmacology. 2021. Vol. 12. P. 436-563. DOI: 10.3389/fphar.2021.563436
8. Study of *Monarda fistulosa* essential oil as a prospective antiseborrheic agent / E. T. Zhilyakova, O. O. Novikov, E. N. Naumenko, L. V. Krichkovskaya // Bulletin of experimental biology and medicine. 2009. Vol. 148(4). P. 612.
9. Flavonoids from Herb of *Monarda fistulosa* / V. A. Kurkin, A. S. Lapina, E. D. Daeva, V. I. Kadentsev [et al.] // Chemistry of natural compounds. 2020. Vol. 56. P. 242-245. DOI: 10.1007/s10600-020-02997-1
10. Antibacterial activity and mechanism of action of *Monarda punctata* essential oil and its main components against common bacterial pathogens in respiratory tract / H. Li, T. Yang, F. Y. Li, Y. Yao, Z. M. Sun // International journal of clinical and experimental pathology. 2014. Vol. 7(11). P. 73-89.

УДК 661.1+615.4

## РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ КАРБОПОЛА И КАРМЕЛОЗЫ НАТРИЯ

Балкунова М.Н., 1 курс обучения

Руководитель: Васильева П.А., асп. 4 курса

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: bal.margareet@bk.ru

Исследованы реологические свойства гелей на основе карбопола и кармелозы натрия (натрия карбоксиметилцеллюлозы) при различной концентрации и добавлении к карбополу нейтрализующего агента – триэтаноламин. Измерения вязкости проводили на ротационном вискозиметре МТ-202 (вискозиметр Брукфильда).

**Ключевые слова:** *гель, карбопол, кармеллоза натрия, реология, вязкость.*

Полимерные гели – это «полутвердые» системы, т.е. они содержат твердый матрикс, который, набухая в воде, обеспечивает формирование трехмерной сети. Лекарственные средства на их основе имеют успех в лечении ран, благодаря своим характеристикам: устойчивой форме; химической и биохимической стабильности; «мягкой структуре», сходной со структурой тканей, прилегающих к ране; высокой проницаемостью в ткани для водорастворимых питательных веществ. Одним из самых распространенных редкосшитых акриловых полимеров, применяющихся в фармацевтической промышленности, является карбопол или карбомер [1-5]. Этот полимер обладает рядом ценных свойств, имеющих большое практическое значение, таких как: высокая вязкость гелей при низких концентрациях полимера; хорошая загущающая способность. Он относится к анионным полимерам, для которых необходима нейтрализация для перехода в гелевую форму с оптимальными физическими свойствами. Наиболее подходящим веществом для этого является триэтаноламин (ТЭА). Также интерес представляют собой системы с натрий карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ), для которых не нужна нейтрализация, как в случае с карбополом. Растворы КМЦ в воде нашли широкое применение в пищевой, фармацевтической и нефтяной промышленности в качестве стабилизирующих, загущающих, клеящих и пленкообразующих веществ. Несмотря на распространенность и частое использование этих полимерных гелей, реологические свойства весьма противоречивы и недостаточно изучены. В данной работе представлены результаты изучения реологических свойств систем на основе карбопола 974 – Р NF и КМЦ при варьировании концентраций и добавки нейтрализующего агента к карбополу – ТЭА.

**Целью** нашей работы было измерение реологических свойств гелей с различной концентрацией на основе КМЦ и карбопола.

**Экспериментальная часть.** В качестве объектов исследования использовали карбопол 974 – Р NF и натрий карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ) 1500-2500 (к 3840419). В качестве растворителя использовали дистиллированную воду.

Использовали гели на основе КМЦ с концентрациями 1; 2; 3; 5 % и карбопола с концентрациями 0,4 % с добавлением нейтрализующего агента-ТЭА (ТУ 2423-168-00203335-2007) и концентрацией карбомера 2 без добавления ТЭА. Для приготовления геля рассчитанную заранее навеску брали на аналитических весах с точностью до 4 знака, помещали в фарфоровую ступку, добавляли небольшое количество дистиллированной воды и давали набухнуть полимеру 16 часов, после чего тщательно растирали до однородной массы. Приготовленный раствор переносили в мерный стакан и доводили

до заданного объема дистиллированной водой. Всё перемешивали до того момента, пока не получится однородный прозрачный гель, и закрывали емкость герметично.

В готовый раствор карбопола 0,4 % вводили маленькими порциями ТЭА, одновременно перемешивая с измерением pH и достижением последнего значения равного 7 на pH метре FiveEasy Plus FP20-Meter, Mettler Toledo. Исследованный гель содержал 0,2195 г нейтрализующего агента на 100 мл геля.

Исследовали реологические свойства и кинетику структурообразования на ротационном вискозиметре модель МТ-202. В приготовленные заранее гели помещали шпиндели с радиусами, соответствующим ожидаемой вязкости системы. И снимали показания шкалы при разных скоростях вращения ротора не более 30 секунд при температуре 20-25 °С.

Рассмотрим влияние скорости вращения ротора на вязкость геля с содержанием карбомер 2 % без добавления ТЭА (рис. 1). По графику зависимости можно увидеть, что без добавления ТЭА карбоксильные группы карбопола не ионизируются, и цепи не до конца распрямляются и раскрываются. В кислой среде осаждается полимер, т.к. находится в сжатом состоянии.

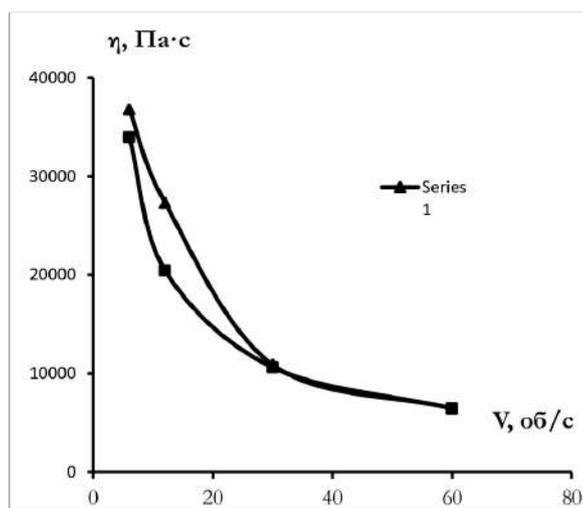


Рисунок 1. Зависимость вязкость геля от скорости вращения ротора для содержания карбомера 2 % без добавления ТЭА

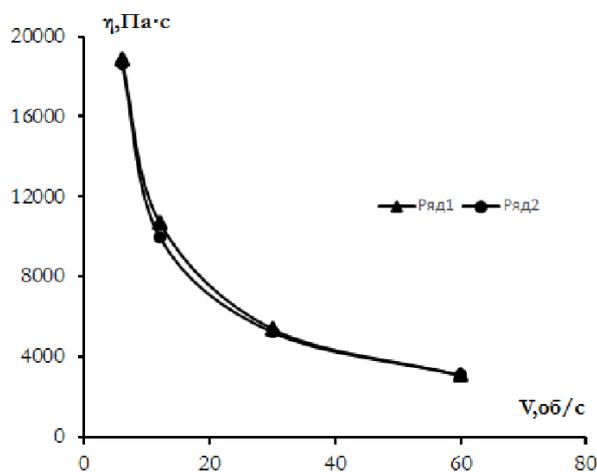


Рисунок 2. Зависимость вязкости 0,4 % карбомера с нейтрализующим агентом

Рассмотрим влияние скорости вращения ротора на вязкость гелей с различным содержанием карбопола (рис. 1, рис. 2). Уменьшение вязкости с ростом скорости вращения свидетельствует о разрушении структуры геля. Измерение вязкости проводили как при возрастании скорости вращения ротора, так и в обратном порядке (идущие выше кривых, обозначенных одним видом маркера), что говорит о тиксотропных свойствах гелей. Гель с меньшей концентрацией карбопола (рис. 2) исходно был менее структурированный и быстрее восстанавливает свою структуру. Гель с содержанием карбопола 0,4 % менее вязкий и обладает большей текучестью.

На рис. 3 приведена зависимость вязкости от концентрации КМЦ. При концентрации раствора КМЦ до 1,5 % наблюдается прямолинейная зависимость вязкости от концентрации КМЦ. В очень разбавленных растворах полимеров взаимодействия между частицами (молекулами) слабое. Такие вещества являются ньютоновскими жидкостями, для которых применимо уравнение Эйнштейна, позволяющее рассчитать вязкость коллоидных растворов. Вязкость ньютоновских жидкостей не зависит от напряжения сдвига в отличие от неньютоновских жидкообразных систем, к которым относятся гели. К ньютоновским жидкостям относится и артериальная кровь. Ухудшение реологических характеристик крови, лимфы приводит к их загустению, ухудшает способность к течению и способствует образованию тромбов.

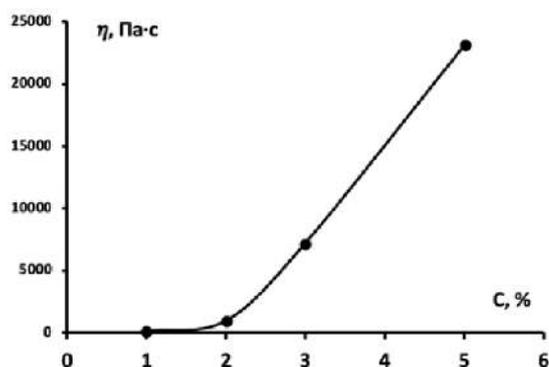


Рисунок 3. Зависимость вязкость геля от концентрации КМЦ

На рис. 4, 5 приведены зависимости вязкости раствора КМЦ с концентрацией 3 и 5 % от скорости вращения ротора. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что при маленьком содержании геля исходные структуры растворов полимеров не разрушаются, т.к. жидкость ньютоновская. Взаимодействия между частицами не происходит, и происходит осаждение полимера в растворе.

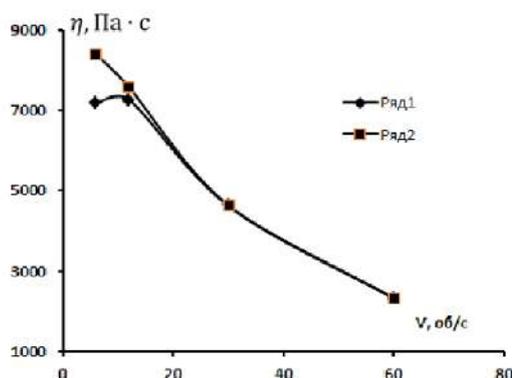


Рисунок 4. Зависимость вязкости геля от скорости вращения ротора для содержания КМЦ 3 %

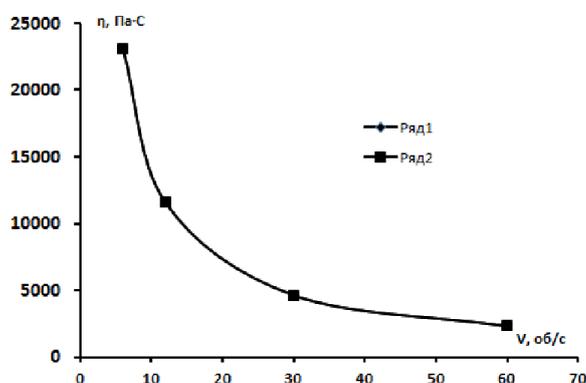


Рисунок 5. Зависимость вязкости геля от скорости вращения ротора для содержания КМЦ 5 %

Из рис. 3-5 видно, что с ростом концентрации КМЦ вязкость возрастает.

Изучение реологических свойств гелей карбопола и КМЦ показало, что вязкость гелей карбопола значительно выше гелей КМЦ. Гели карбопола более сильно структурированы, чем гели на основе КМЦ. Гели карбопола под воздействием механической нагрузки частично разрушаются. После прекращения механического воздействия структура геля постепенно восстанавливается. Структурирование растворов КМЦ настолько слабое, что структура восстанавливается практически мгновенно. Гели на основе КМЦ обладают лучшей текучестью, поэтому эти гели можно применять в виде густых капель, например, капли в нос.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ляпунов А.Н. Исследование гелей с карбомерами методами ротационной вискозиметрии и спиновых зондов / А. Н. Ляпунов, Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов, И. А. Кирилук // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49. N 9. С. 51-56.

2. Охотникова В.Ф. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов) / В.Ф. Охотникова, Т.А. Левчук, А. И. Гагулашвили, М. А. Джавахян, О.А. Семкина // Химико-фармацевтический журнал. 2005. Т. 39. N 9. С. 45-48.
3. Современные основообразующие вещества в технологии мягких лекарственных форм / М. А. Джавахян, А. В. Давыдова, С. П. Комкова, О. А. Семкина // Фармация. 2015. N 6. С. 53-56.
4. Overview: Application of Carbopol 940 in gel / F. I. Safitri, D. Nawangsari, D. Febrina // Advanced in Health Sciences Research. 2021. Vol. 34. P. 80-84.
5. Лысокобылка А. А., Безуглая Е. П., Ляпунов Н. А. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщ. 3. Влияние воды и эмульгаторов на реологические свойства водорастворимых мазевых основ // Фармаком. 2001. N 4. С. 23.

## SUMMARY

### RHEOLOGICAL PROPERTIES OF GELS BASED ON CARBOPOL AND SODIUM CARMELOSE

**Balkunova M.N.**, 1<sup>st</sup> year of study

Supervisor: **Vasilyeva P.A.**, 4<sup>th</sup> year graduate student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** bal.margareet@bk.ru

The rheological properties of gels based on carbopol and sodium carmellose (sodium carboxymethylcellulose) were studied at various concentrations and the addition of a neutralizing agent, triethanolamine, to carbopol. Viscosity measurements were carried out on an MT-202 rotational viscometer (Brookfield viscometer).

**Key words:** *gel, carbopol, carmellose sodium, rheology, viscosity.*

## REFERENCES

1. Studying gels with carbomers by the rotational viscometry and spin probe techniques / A. N. Lyapunov, E. P. Bezuglaya, N. A. Lyapunov, and I. A. Kirilyuk // Chemical-Pharmaceutical Journal. 2015. Vol. 49(9).P. 51-56. (In Russ.)
2. Auxiliary substances used in technology of soft medicinal forms: ointments, gels, liniments, and creams (a review) / V.F. Okhotnikova, T.A. Levchuk, L.I. Gagulashvili, M.A. Dvavakhyan, O.A. Semkina // Chemical-Pharmaceutical Journal. 2005. Vol. 39(9). P. 45-48. (In Russ.)
3. Use of currently available base-forming substances in the technology of soft formulations: the present status and promises / M.A. Dzhavakhyan, A.V. Davydova; S.P. Komkova; O.A. Semkina // Pharmacy. 2015. N. 6. P.53-56. (In Russ.)
4. Overview: Application of Carbopol 940 in gel / F. I. Safitri, D. Nawangsari, D. Febrina // Advanced in Health Sciences Research. 2021. Vol. 34. P. 80-84.
5. Lysokobyilka A. A., Bezuglaya E. P., Lyapunov N. A. Sozdanie myagkih lekarstvennyh sredstv na razlichnyh osnovah. Soobshch. 3. Vliyaniye vody i emul'gatorov na reologicheskie svoystva vodorastvorimyyh maveznyh osnov // Farmakom. 2001. N 4. P.23. (In Russ.)

УДК 615.4

### ОДНОРАЗОВЫЙ КАРПУЛЬНЫЙ ИНЪЕКТОР, КАК РЕВОЛЮЦИЯ В СОВРЕМЕННОЙ СТОМАТОЛОГИИ

**Баурина С.В.**, студ. 2 курса (ORCID: 0009-0003-0722-9502), **Долганова Э.Е.**, студ. 2 курса (ORCID: 0009-0003-6064-3286)

Руководители: **Дядина К.С.**, к. м. н., доцент кафедры фармакологии (ORCID: 0000-0003-2454-729X),

**Чечельницкая А.И.**, ассистент кафедры фармакологии (ORCID: 0000-0001-6102-8734)

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации

394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, Российская Федерация

**E-mail:** baurinasofya@ya.ru

Принадлежность стоматологии к группе риска по возможности заражения и передачи инфекций гемоконтактным путем, как для пациента, так и для специалиста стоматологического профиля вынудила фармацевтический рынок на изобретение одноразового карпульного инъектора. Эта разработка позволяет значительно снизить описанные риски.

**Ключевые слова:** *одноразовый карпульный шприц, анестезия, стоматология, карпульные технологии.*

Сложно представить современную стоматологию без введения обезболивающих препаратов перед началом каких-либо манипуляций. Однако помимо удобства и комфорта как пациента, так и специалиста, проведение местной анестезии несет риски, связанные с возможностью приобретения и распространения гемоконтактных инфекций.

По данным ВОЗ, в результате нарушений правил проведения инъекций ежегодно в мире регистрируется до 16 млн случаев инфицирования вирусом Гепатита В, до 4,7 млн случаев Гепатита С, до 160 тыс. случаев заражения ВИЧ. Подобная ситуация вынуждает искать решение у фармацевтических компаний-производителей препаратов для обезболивания. Современный рынок готов предложить одноразовые карпульные инъекторы, что требует от стоматолога знаний в этой области.

**Целью** исследования является анализ фармацевтического рынка на наличие устройства для проведения анестезии с минимальным риском передачи гемоконтактных инфекций, найти и описать его особенности и практическое обоснование применения.

В качестве **материалов и методов** исследования – обработка доступной официальной информации фармацевтических компаний производителей об инъекторе.

**Результаты исследования.** Анестезия – первый этап для проведения большинства стоматологических манипуляций. Но специалисты стоматологического профиля сталкиваются с рядом проблем при использовании общемедицинского инъектора.

На сегодняшний день в стоматологической области довольно популярны стандартные, чаще всего изготовленные из металла, карпульные инъекторы. Использование таких инъекторов не гарантирует врачу должную безопасность, а также может привести к различным последствиям у пациента.

В связи с этим, был изобретен комплект для инъекций однократного применения «АЭРС», который включает современную карпульную методику и комплект для защиты от повреждений иглой и, бесспорно, представляет собой новаторское решение, достойное интереса в масштабах проекта по улучшению и обновлению системы здравоохранения!

**Устройство и применение.** Упаковка с инъектором вскрывается только при пациенте. Карпульный одноразовый стоматологический шприц производят из пластика. Он состоит из цилиндрического корпуса, на одном конце которого упоры для пальцев и отверстие для установки с возможностью движения в нем шток-упора, кольцо шток-упора позволяет проводить аспирационный тест-пробу. На противоположном конце – резьбовая часть инъектора на которую накручивается обоюдоострая игла в стерильной защитной упаковке. На корпусе шприца имеется выдвижной защитный колпачок, установленный для перемещения вдоль него, выдвижения на всю длину инъекционной иглы и закрепления на корпусе шприца посредством элементов фиксации.

Одним из плюсов в использовании одноразового карпульного инъектора является то, что его конструкция исключает возможность повторного применения.

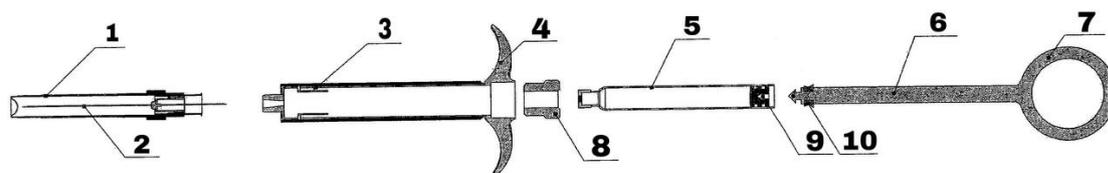


Рисунок. Устройство одноразового карпульного шприца.

Обозначения: 1 – защитная упаковка для иглы, 2 – обоюдоострая игла, 3 – цилиндрический корпус, 4 – упоры для пальцев, 5 – выдвижной защитный колпачок, 6 – шток-упор, 7 – кольцо шток-упора, 8,9,10 – элементы фиксации

Как правило, рассматриваемые инъекторы идут в комплекте с препаратами для обезболивания. Анестетиками, которые наиболее часто встречаются при проведении карпульной анестезии, являются: ТН «Ультракаин ДС», ТН «Скандонест» (МНН «Мишпикаин»), ТН «Септанест» (МНН «Адреналин»), ТН «Убистезин» (МНН «Эпинефрин») – хороший аналог ТН «Ультракаина».

Преимущества карпульных одноразовых шприцов над общемедицинскими и многоразовыми карпульными отражены в таблице.

Таблица – Сравнительная характеристика общемедицинского и одноразового карпульного шприцов

Показатели	Общемедицинский шприц Многоразовый карпульный	Одноразовый карпульный
Стерильность	Общемедицинский – стерильный; Карпульный нуждается в стерилизации	Является одноразовым и уже стерильным
Набор лекарства в шприц	Необходим	Не требуется
Инфицирование пациента	Возможно	Исключает (одноразовый инъектор и одноразовая игла)
Степень безопасности врача	Невысокая	Высокая, ее обеспечивает система защитного колпачка
Размер игла	от 0,6 до 0,8 мм	0,3-0,4 мм (легко вводятся в ткани, практически не ощутимы пациентом)
Гибкость иглы	Не гнется	Гнутся и при этом не обламываются, что позволяет добраться даже до труднодоступных мест в полости рта

Показатели	Общемединский шприц Многоразовый карпульный	Одноразовый карпульный
Реакция пациента	Общемединский чувство страха, как правило, не дает; Карпульный выглядит весьма устрашающе	Пациент не видит привычной устрашающей формы металлического многоразового карпульного шприца, что оказывает приятное воздействие на психоэмоциональное состояние клиента
Возможность выполнения аспирационной пробы	Возможна	Возможна

Кроме того, на рынке одноразовые карпульные шприцы можно найти разного размера. Короткие – от 10 до 25,5 мм и длинные – от 28,9 до 41,5 мм. Еще одним плюсом является существование шприцов с одним кольцом для большого пальца, двумя – для большого и указательного и тремя – для большого, указательного и среднего (характеризуют уровень фиксации устройства в руке врача). Кольца разного размера, подбираются индивидуально под диаметр пальцев, что обеспечивает удобство врача.

Использование карпульного шприца – это удобно, практично и безопасно. Благодаря его свойствам улучшается соотношение цены и качества такой процедуры, как анестезия.

В заключение хотелось бы сказать, что местная анестезия была, есть и будет ведущим методом обезболивания в стоматологической практике.

Карпульный инъектор АЭРС подчиняется принципу: «каждому пациенту свой шприц». Это является залогом эффективного лечения, обеспечивая безопасность врачу, а пациенту уверенность.

Использование данного устройства улучшает качество оказания стоматологической помощи и повышает престиж стоматологической клиники, именно поэтому разработку новой технологии можно считать настоящей революцией в современной стоматологии.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 76.09.00 Медицинские материалы, средства и изделия
- 76.09.29 Стоматологические материалы
- 76.13.33 Медицинское оборудование
- 76.31.00 Фармакология

УДК 615.32+615.07

#### ТРАВА ПЕТРУШКИ КУДРЯВОЙ КАК ИСТОЧНИК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПАРФЮМЕРНО-КОСМЕТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Белоштанова Д.С., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0007-8154-2619)

Руководитель: **Ароян М.В.**, канд. фарм. наук, старший преподаватель кафедры ПТЛП (ORCID: 0000-0002-8314-8398)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** darya.beloshtanova@spcru.ru

В данной статье рассматривается растительное сырье, петрушка кудрявая, как перспективный источник ценных биологически активных веществ в технологии косметических средств.

**Ключевые слова:** *петрушка обыкновенная, витамины, исследование, анализ, каротиноиды.*

Натуральные ингредиенты веками использовались для лечения кожи. Интерес к воздействию растений на здоровье кожи в последнее время возрос из-за их безопасности и применимости в рецептурах фармацевтических препаратов и косметики. Петрушку с древних времен использовали в народной медицине. В данной работе представлены сведения из научной литературы и собственные исследования о количественном и качественном содержании биологически активных веществ в изучаемом объекте. В обзор включены статьи фундаментального и прикладного характера, опубликованные за последние 10 лет. Были задействованы открытые ресурсы сети интернет, электронная библиотека eLIBRARY (доступ для зарегистрированных пользователей), научная библиотека «КиберЛенинка» (открытый доступ).

Представлено ботаническое описание растения, а также информация о химическом составе и фармакологических свойствах петрушки обыкновенной. Обосновывается актуальность использования данного растительного сырья в создании парфюмерно-косметической продукции.

Согласно литературным данным, в петрушке содержится большое количество витамина С, витамина А, витамина В9 (фолиевая кислота), витамина Е, витамина К, витамина В7(биотин), макроэлементы и микроэлементы.

Спирто-водный экстракт петрушки обладает превосходным антиоксидантным действием, противовоспалительным эффектом и отбеливающим действием. Имеет широкое применение в качестве ингредиента различных функциональных косметических средств против морщин.

В качестве объекта исследования использовали сушеную траву петрушки обыкновенной *Petroselinum crispum*. Ареал петрушки в диком виде – побережье Средиземного моря. В домашних условиях петрушку выращивают в континентальной Европе (кроме Скандинавии). В Америке петрушку выращивают на севере США и юге Канады. В России на Европейской части – до широты Москвы, а также на юге Сибири и Дальнего Востока. Листовую петрушку из-за короткого вегетационного периода можно выращивать в северных районах.

Входной контроль качества растительного сырья проводился по следующим показателям: влажность (анализатор влажности ЭВЛАС-2М, Россия), зола общая, зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте (печь муфельная лабораторная LOIP LF-7/13-G1, Россия), минеральная и органическая примесь, содержание экстрактивных веществ. Анализ был проведен согласно требованиям Государственной Фармакопеи 15 издания (ГФ РФ 15 изд.).

Определяли количество каротиноидов в петрушке обыкновенной по следующей методике: около 2 грамм навески сырья измельченного высушенного сырья, проходящего через сито с диаметром отверстий 1 мм помещают в колбу 250 мл, прибавляли 100 мл 95 % спирта. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане 60 минут.

После колбу с содержимым охлаждают до комнатной температуры и доводят до первоначальной массы 95 % спиртом. Извлечение фильтруют через смоченный бумажный фильтр, отбрасывая 10 мл фильтрата (раствор А). 5 мл раствора А, полученного из высушенного сырья, поместили в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки 95 % этиловым спиртом (раствор Б). Оптическую плотность измеряют на спектрофотометре при длине волны 448 нм в кювете с толщиной 10 мм. Раствором сравнения является 95 % спирт этиловый.

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 1000}{m \cdot 2500 \cdot 5 \cdot (100 - W) \cdot 100} = \frac{A \cdot 100 \cdot 1000}{m \cdot 5 \cdot (100 - W)}$$

где А – оптическая плотность испытуемого раствора;

m – масса сырья, г;

W – потеря в массе при высушивании сырья, %.

Первым этапом в разработке лекарственного средства на растительной основе является подтверждение доброкачественности объекта. Результаты определения числовых показателей представлены в таблице.

**Таблица – Числовые показатели петрушки кудрявой**

Наименование показателя	НД	Экспериментальные данные
Влажность, %	ОФС.1.5.3.0007	5,95 ± 0,19
Зола общая, %	ОФС.1.2.2.2.0013	19,82 ± 0,12
Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлористоводородной, %	ОФС.1.5.3.0005	2,47 ± 0,01
Другие части растения, не соответствующие установленному описанию сырья, %	ОФС.1.5.3.0004	Не обнаружены
Органическая примесь, %		Не обнаружены
Минеральная примесь, %		Не обнаружены
Экстрактивные вещества (Водно-глицериновый раствор)	ОФС.1.5.3.0006	42,1
Количественное содержание каротиноидов, в пересчете на β-каротин %	Не нормируется	25,03 ± 0,11

Входной контроль растительного сырья, а также обзор научных трудов, посвященных перспективам разработки косметических средств на основе растительного сырья, подтверждает доброкачественность исследуемого объекта и рациональность дальнейшей разработки крема для лица на основе экстракта петрушки кудрявой.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.47.35 Косметика

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОЦЕССА НАБУХАНИЯ КАПСУЛ ИБУПРОФЕНА РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

Врублевская С.Б., студ. 2 курса; Караганова В.А., студ. 2 курса; Корнелюк Д.Д., студ. 2 курса;

Гришина А.В., студ. 2 курса; Габулхакова А.Ф., студ. 3 курса

Руководитель: Кучук В.И., доцент кафедры физической и коллоидной химии  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: vrublevskaya.sofiya@spcru.ru

Произведена сравнительная оценка процесса набухания желатиновых капсул ибупрофена разных производителей. Рассчитана степень набухания капсул.

**Ключевые слова:** *ибупрофен, желатиновые капсулы, набухание.*

Ибупрофен – распространенный нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), оказывающий обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. По химическому строению ибупрофен представляет собой производное пропионовой кислоты, по механизму действия является неселективным ингибитором ЦОГ-1 и ЦОГ-2, циклооксигеназы, который оказывает анальгезирующее и противовоспалительное действие.

Ибупрофен представляет собой рацемическую смесь двух оптических лево- и праворацающих изомеров – энантиомеров S-(+) и R(-). Основное действие препарата происходит за счёт S (+) формы, однако благодаря изомеру R (-) проявляются противовоспалительные свойства. Отличие ибупрофена над другими НПВП заключается в его наименьшей токсичности.

В связи с наличием у желатиновых капсул свойств, отличных от твердых таблеток, их можно считать перспективной лекарственной формой. К ним относятся: точность дозирования, высокая биологическая доступность за счёт хорошей растворимости. Также желатиновая капсула защищает действующее вещество от воздействия внешних факторов, обладает хорошими органолептическими свойствами: нейтральный вкус, привлекательный внешний вид и лёгкое проглатывание благодаря форме.

Желатиновые капсулы – дозированная лекарственная форма, в виде цельных капсул яйцевидной формы, с желатиновой оболочкой и жидким действующим веществом внутри. Оболочка состоит из водного желатинового геля с пластификатором, консервантом и красителем при необходимости. Основным компонентом оболочек капсул является желатин. [1]. Он выполняет роль формообразователя. Желатин – бесцветный или имеющий желтоватый оттенок продукт частичного гидролиза белка коллагена. Желатин получают из различного коллагеносодержащего сырья: кости, хрящи, сухожилия крупного рогатого скота. Его широко применяют в пищевой и фармацевтической промышленности благодаря способности его растворов становиться студенистыми и держать форму. В фармацевтической промышленности из раствора желатина делают твердый гель, однако чистый раствор со временем отдает влагу. Для улучшения свойств желатина и его стабильности к раствору добавляют различные вспомогательные вещества такие как: пластификаторы, придающие капсулам эластичность и удерживающие влагу (глицерин, полиэтиленгликоль, 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.

Присутствие неактивных компонентов в оболочке может влиять на положение изоэлектрической точки, набухание и растворение капсул в разных средах и, соответственно, в разных отделах ЖКТ.

**Целью** работы является сравнительный анализ процесса набухания мягких желатиновых капсул ибупрофена разных производителей.

**Объектом исследования** стали мягкие желатиновые капсулы двух производителей, данные о которых представлены в таблице.

**Таблица – Объекты исследования**

№ образца	Название	МНН	Форма выпуска	Содержание действующего вещества	Производитель
1	Nurofen Express	Ибупрофен	Капсулы с жидким содержимым	200 мг	PATHEON SOFTGELS, B.V. (Нидерланды)
2	Ibuprofen Liqui-Gels (Advil)	Ибупрофен	Капсулы с жидким содержимым	200 мг в виде свободной кислоты и соли калия	Kirkland(США)

Интересно отметить, что в образце 1 активный ингредиент – солибулизированный ибупрофен, равный 200 мг ибупрофена (НПВП)\* (присутствует в виде свободной кислоты и соли калия).

Неактивные ингредиенты и вспомогательные вещества обоих образцов схожи, содержат органические соединения, слабые электролиты, сорбит, (сорбитол, С6Н14О6), шестиатомный спирт, которому свойственно удерживать влагу, поэтому нередко он применяется в качестве влагоудерживающего агента.

**Материалы и методы.** В работе использована классическая методика определения степени набухания: взвешенные на аналитических весах при комнатной температуре капсулы помещались в пробирки, заполненные буферными растворами

с известной величиной рН (измерение рН растворов проводилось на приборе Mettler Toledo F-20). Спустя определенное время капсулы извлекались из растворов, удалялась поверхностная влага и после взвешивания капсулы вновь помещались в растворы. Таким образом исследована зависимость кинетики набухания образцов в средах с различными значениями рН. Для вычисления степени набухания использована следующая формула:

$$\alpha = \frac{m - m_0}{m_0},$$

где  $m_0$  – масса исходной капсулы до набухания, мг, а  $m$  – масса капсулы к данному моменту времени набухания, мг.

#### Результаты и обсуждение.

**Исследование кинетики набухания препарата «Нурофен экспресс».** Кинетику набухания образца №1 изучали по описанной выше методике, капсулы взвешивали каждые 15 минут в течение часа. В результате были получены значения степени набухания от времени. Данные по зависимости степени набухания от времени в широком интервале рН представлены на рисунке 1.

Как видно из графика, капсулы образца № 1, помещенные в сильноокислую среду (рН=1,68) характеризуются самой большой степенью набухания в течение всего временного интервала и через 60 минут  $\alpha=1.05$ . Степень набухания капсул, помещённых в буферный раствор с рН=4,8 минимальна в течение 30 минут  $\alpha= 0.4$ , через 30 минут начинается растворение капсул, затрудняющее взвешивание. После 30 минут исследование кинетики набухания в этих условиях не проводилось. Капсулы, помещенные в буферный раствор с рН=9,18 имели промежуточные значения степени набухания в течение всего времени наблюдения, через 60 минут  $\alpha=0,96$

**Исследование кинетики набухания капсул препарата «Адвил».** Кинетику набухания образца № 2 изучали по описанной выше методике, капсулы взвешивали каждые 15 минут в течение часа. Зависимости степени набухания от времени в широком интервале рН представлены на рисунке 2.

Как видно из графика, капсулы образца № 2, помещенные в сильноокислую среду (рН=1,68) характеризуются самой большой степенью набухания в течение всего временного интервала и через 60 минут  $\alpha=1.1$ .

Степень набухания капсул, помещённых в буферный раствор с рН=4,8 минимальна в течение 60 минут, через 30 минут  $\alpha= 0.5$ , а через 60 минут  $\alpha= 0.6$ . Капсулы, помещенные в буферный раствор с рН=9,18 имели промежуточные значения степени набухания в течение всего времени наблюдения, через 60 минут  $\alpha=0,85$ .

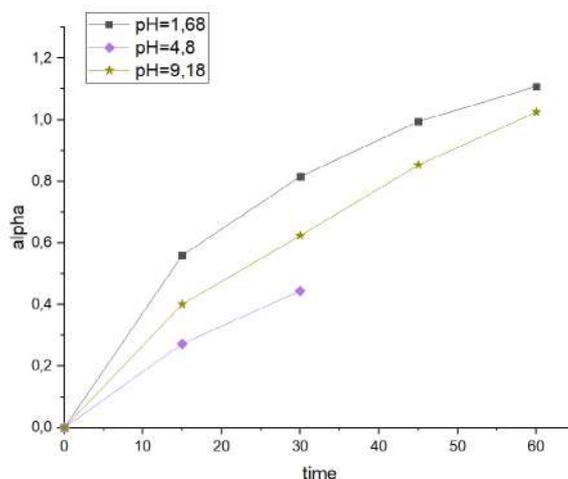


Рисунок 1. Зависимость степени набухания образца от времени препарата «Нурофен экспресс»

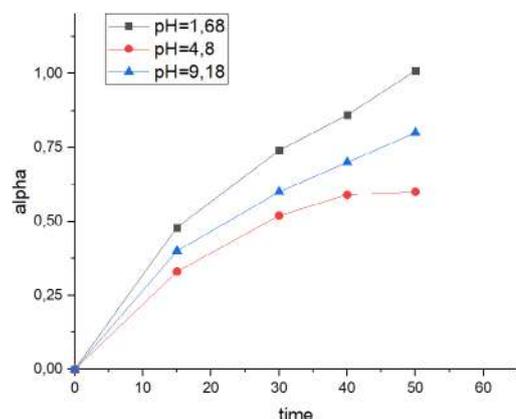


Рисунок 2. Зависимость степени набухания образца от времени препарата «Адвил»

Таким образом, сравнивая графики на рисунках 1 и 2, полученные для обоих образцов, можно установить общие закономерности: в течение 60 минут наибольшая степень набухания наблюдается при  $pH=1,68$ , наименьшее – при  $pH=4,8$ , однако у образца № 1 после 30 минут начинается растворение.

С целью проверки (доказательства) состава основного компонента оболочки капсул (желатина) были построены графики зависимости степени набухания от  $pH$  среды, позволяющие определить величину ИЭТ полиамфолита. Изоэлектрическая точка (ИЭТ) –  $pH$  среды, при которой суммарный заряд молекулы равен нулю. Растворимость амфотерных молекул, так же, как и набухание, как правило, является минимальной при  $pH$  равной или близкой к изоэлектрической точке  $pI$  (рис. 3, рис. 4).

В самой изоэлектрической точке сумма положительных зарядов на белковой молекуле равна сумме отрицательных зарядов, поэтому будучи помещена в электрическое поле такая молекула не движется.

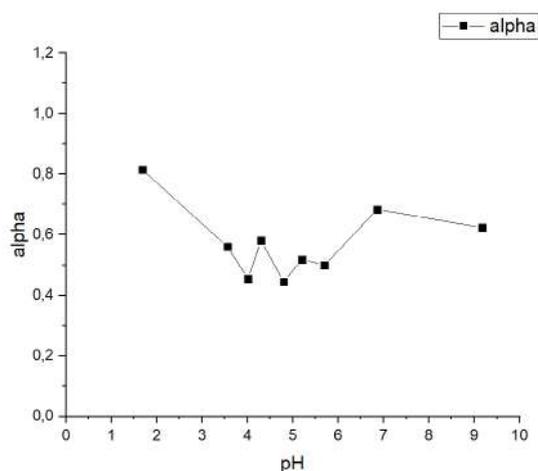


Рисунок 3. Зависимость степени набухания образца от  $pH$  раствора препарата «Нурофен экспресс»

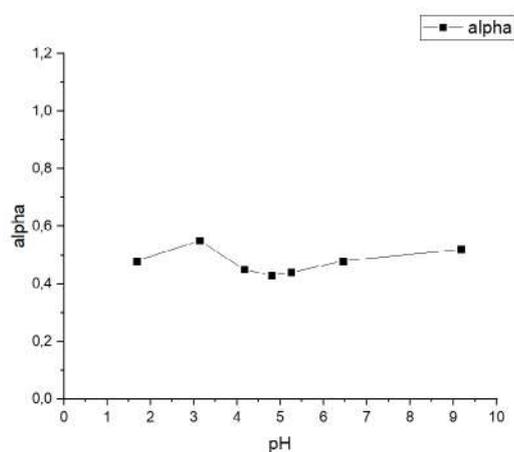


Рисунок 4. Зависимость степени набухания образца от  $pH$  раствора для препарата «Адвил»

На рис. 3 представлена зависимость степени набухания от  $pH$  растворов для капсул препарата «Нурофен экспресс» через 30 минут.

На рис. 4 аналогичная зависимость представлена для капсул препарата «Адвил» через 30 минут с начала набухания.

Из рисунка 3 видно, что степень набухания снижается при переходе от  $pH=1,68$  до  $pH=4,8$  ( $\alpha=0,45$  – минимальна), а затем возрастает до  $\alpha=0,65$  при  $pH=9,18$ . На рисунке 4 степень набухания также снижается при переходе от  $pH=1,68$  до  $pH=4,8$  ( $\alpha=0,45$  – минимальна), а затем возрастает до  $\alpha=0,5$  при  $pH=9,18$ . Ход зависимости кривой образца № 2 аналогичен, однако значения в сильноокислой и сильнощелочной среде гораздо меньше, чем у образца № 1. Значения степени набухания в ИЭТ у обоих образцов совпадают.

На основании полученных графиков можно полагать, что у обоих образцов ИЭТ находится вблизи значения  $pH=4,8$ , что в принципе позволяет говорить об основе капсул как о желатине, полученном щелочным способом. Однако результаты опытов по временной зависимости набухания при разных значениях  $pH$  указывают на существенное влияние остальных составляющих капсул на различную растворимость препаратов «Адвил» и «Нурофен экспресс» в зависимости от  $pH$  среды, в частности в ЖКТ.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.15.00 Физическая химия

61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств

61.45.31 Органические синтетические лекарственные вещества

## ЛИТЕРАТУРА

1. Разработка состава желатиновой массы для получения мягких желатиновых капсул / Е. И. Романова, Е. И. Молохова, А. К. Холов, М. В. Мысов // Медицинский альманах. 2014. N 2 (32). С. 135-138.
2. Друян Л. М., Алексеева А. К. Исследование процесса растворения мягких капсул ибупрофена в зависимости от pH // Молодая фармация – потенциал будущего: итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием. Сборник материалов конференции, Санкт-Петербург, 01 марта – 11 2023 года. – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. – С. 179-183.
3. Давыдова К. С., Кулинич Ю. И., Шохин И. Е. Тест «Растворение» в контроле качества лекарственных средств // Ремедиум. 2010. N 5. С. 42
4. Пути изменения степени набухания желатина в водных системах / Т. В. Шевченко, Ю. В. Устинова, А. М. Попов [и др.] // Пищевая промышленность. 2022. N 10. С. 16-18. DOI 10.52653/PPI.2022.10.10.003.
5. Васильева А. П., Ермакова Л. А., Воронкова М. В. Исследование процессов набухания высокомолекулярных соединений // Научный журнал молодых ученых. 2015. N 1 (4). С. 26-27.
6. Сафонова М. А., Антонова Д. С. Основные виды желатина и его применение в пищевой промышленности // Вестник магистратуры. 2017. N 11-2 (74). С. 19-22.
7. Бугаец Н. А., Тамова М. Ю., Бугаец И. А. Влияние pH среды на структурно-реологические свойства растворов структурообразователей полисахаридной и белковой природы // Новые технологии. 2012. N 2. С. 15-18
8. Желатин гранулированный Valde 500 гр // Мистер Кондитер. URL [https://mrkonditer.ru/catalog/zhelatin\\_granulirovannyu\\_valde\\_500\\_gr/7641](https://mrkonditer.ru/catalog/zhelatin_granulirovannyu_valde_500_gr/7641) (Дата обращения: 14.02.2024)

## SUMMARY

### COMPARATIVE ANALYSIS OF THE SWELLING PROCESS OF IBUPROFEN CAPSULES FROM DIFFERENT MANUFACTURERS

**Vrublevskaya S.B.**, 2<sup>nd</sup> year student; **Karaganova V.A.**, 2<sup>nd</sup> year student; **Kornelyuk D.D.**, 2<sup>nd</sup> year student, **Grishina A.V.**, 2<sup>nd</sup> year student; **Gabdulkhakova A.F.**, 3<sup>rd</sup> year student

Scientific supervisor: **Kuchuk V.I.**, Associate Professor of the Department of Physical and Colloidal Chemistry  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
17022, St. Petersburg, Prof. Popov St., 14, Russian Federation

**E-mail:** vrublevskaya.sofiya@spcpu.ru

A comparative assessment of the swelling process of gelatin capsules of ibuprofen from different manufacturers has been made. The degree of swelling of the capsule is calculated.

**Key words:** *ibuprofen, gelatin capsules, swelling.*

## REFERENCES

1. Development of the composition of gelatin mass for the production of soft gelatin capsules / E. I. Romanova, E. I. Molohova, A. K. Holov, M. V. Mysov // Medical Almanac. 2014. N 2 (32). P. 135-138. (In Russ.)
2. Druyan L. M., Alekseeva A. K. Investigation of the dissolution process of ibuprofen soft capsules depending on pH // Young Pharmacy – Potential of the Future: Conference Proceedings of the XIII All Russian Scientific Conference of School Pupils, Students and Postgraduates with International Participation, Saint-Petersburg, March, 01 – March, 11. 2023, Saint-Petersburg: SPCPU, 2023. P. 179-183. (In Russ.)
3. Davydova K. S., Kulnich Yu. I., Shokhin I. E. Test «Dissolution» in quality control of medicines // A remedy. 2010. N. 5. P.42. (In Russ.)
4. Ways to change the degree of swelling of gelatin in aqueous systems / T. V. Shevchenko, Yu. V. Ustinova, A.M. Popov [et al.] // Food industry. 2022. N 10. P. 16-18. DOI 10.52653/PPI.2022.10.10.003. (In Russ.)
5. Vasilyeva, A. P. Ermakova L. A., Voronkova M. V. Investigation of the swelling processes of high-molecular compounds // Online scientific Journal of the OrelGAU. 2015. N 1(4). P. 26-27. (In Russ.)
6. Safonova M. A., Antonova D. S. The main types of gelatin and its use in the food industry // Bulletin of the Magistracy. 2017. N 11-2(74). P. 19-22. (In Russ.)
7. Bugaec N. A., Tamova M. YU., Bugaec I. A. Vliyanie rN sredy na strukturno-reologicheskie svojstva rastvorov strukturnoobrazovatelej polisaharidnoj i belkovej prirody // Novye tekhnologii. 2012. N 2. P. 15-18. (In Russ.)
8. Gelatin granulated Valde 500 gr // Mister Konditer. Available at: [https://mrkonditer.ru/catalog/zhelatin\\_granulirovannyu\\_valde\\_500\\_gr/7641](https://mrkonditer.ru/catalog/zhelatin_granulirovannyu_valde_500_gr/7641) (Accessed: 14.02.2024). (In Russ.)

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРУЗИИ ГОРЯЧЕГО РАСПЛАВА КВЕРЦЕТИНА С ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОМ ВИНИЛАЦЕТАТОМ

Данилова А.А.<sup>1</sup>, асп. 1 курса (ORCID: 0000-0002-0191-7342)

Руководитель: Флисюк Е.В.<sup>1</sup>, д. фарм. н., профессор (ORCID: 0000-0001-8077-2462)

Научные консультанты: Гусев К.А.<sup>1</sup>, м. н. с. лаборатории аддитивных технологий (ORCID: 0000-0003-1922-3282),

Данилов А.Г.<sup>2</sup>, м. н. с. кафедры генетики и биотехнологии СПбГУ (ORCID: 0000-0002-4479-3095)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет  
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д.7-9, Российская Федерация

**E-mail:** shmarova.aleksandra@pharminnotech.com

Для разработки технологии экструзии горячего расплава кверцетина с сополимером поливинилпирролдона с винилацетатом проведен экспериментальный скрининг переменных факторов процесса – концентрации активного вещества, температуры и скорости вращения шнеков. Оценка полученных экструдатов осуществлена по показателям внешнего вида продуктов, величине крутящего момента и сыпучести. Дополнительно по результатам определения насыпной плотности и рассчитанным величинам индекса Карра и числа Хауснера выбраны сочетания факторов, при которых получают экструдаты надлежащего качества.

**Ключевые слова:** *кверцетин, флавоноиды, экструзия горячего расплава, технологические свойства, биодоступность, растворимость*

Проблемой современной системы разработки лекарственных средств (ЛС) является преобладание субстанций-кандидатов, относящихся ко II и IV классам по биофармацевтической классификационной системе (БКС) [1, 2]. Примечательно, что данная тенденция свойственна не только для синтетических веществ, но и для биологически активных соединений. Характерным модельным объектом является кверцетин (3,3',4',5,7-петагидроксифлавоон) – один из наиболее изученных представителей группы флавоноидов, молекула интереса для разработки пероральных ЛС. С одной стороны, особенности химической структуры соединения – гидроксильные группы в кольцах А (в положениях 3, 5, 7) и В (в положениях 3' и 4'), а также наличие двойной связи между углеродами С2 и С3 и карбонильной связи в положении С4, обуславливают выраженное антиоксидантное действие [3]. Рядом исследований подтверждается также противовоспалительное, противомикробное, антигистаминное, антигипертензивное, антигиперхолестеринемическое, антиатеросклеротическое и противоопухолевое действие [3, 4]. С другой стороны, несмотря на широкий спектр фармакологических эффектов, субстанция обладает неудовлетворительными физико-химическими свойствами. Кверцетин относится к IV классу по БКС, т.е. обладает плохой растворимостью и низкой проницаемостью для стенок желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5]. Субстанция плохо растворима в воде (0,06 мг/мл), желудочном соке (5,5 мкг/мл) и среде тонкого кишечника (28,9 мкг/мл) [6, 7]. Дополнительными ограничениями по использованию кверцетина становятся горький вкус, способность к окислению при воздействии кислорода и возможность фотолитической деградации [8]. Таким образом, низкая водная растворимость, неактивные продукты метаболизма в организме человека [9] и быстрый клиренс из плазмы [10] ограничивают биодоступность кверцетина, что указывает на необходимость разработки стратегий повышения терапевтической эффективности активного соединения за счет улучшения его физико-химических и фармакокинетических параметров.

Принципиальным решением в данном случае становится создание твёрдых дисперсных систем (ТДС) методом экструзии горячего расплава (ЭГР). Частицы активного соединения диспергируются в инертной гидрофильной матрице (полимере-носителе) путем помещения в материальный цилиндр экструдера, где происходит нагрев, перемешивание, последующее сплавление компонентов и продавливание смеси через формующее отверстие (фильеру) [11, 12]. Предполагается, что молекулы кверцетина в ходе процесса переходят в более высокоэнергетическое аморфное состояние. Образуется водородные связи между молекулой субстанции и полимером, за счет чего снижается степень кристалличности и улучшается растворимость. Дополнительным преимуществом процесса ЭГР является возможность оптимизации технологических свойств кверцетина, что также имеет важное значение при разработке технологии твёрдых лекарственных форм (ЛФ).

В связи с этим, цель настоящего исследования заключается в разработке технологии ЭГР кверцетина с поливинилпирролидоном-винилацетатом.

**Материалы и методы.** Для проведения исследования использовали субстанцию кверцетина (Molekula Limited, Великобритания). В качестве полимера-носителя выбран сополимер поливинилпирролдона винилацетата (далее – ПВПВА) VIVAPHARM® PVP/VA 64 (JRS Pharma, Германия).

Предварительную характеристику термических свойств субстанции кверцетина осуществляли методом синхронного термического анализа на установке Thermal Analysis System TGA/DSC 3+ (Mettler Toledo, Швейцария).

Для создания бинарных ТДС кверцетина подготовлены составы с концентрацией активного вещества 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, соответственно. Приготовленные смеси кверцетина и полимера экструдировали на двухшнековом лабораторном экструдере Haake™ miniCTW (Thermo Fisher Scientific, Германия) с сонаправленными коническими шнеками. Визуальную характеристику образцов осуществляли методом фазово-контрастной микроскопии с использованием прямого флуоресцентного микроскопа Leica DM4000 (LEICA Microsystems, Германия).

Измельчение экструдатов проводили на конической мельнице-калибраторе ZLJ-125 со скоростью 500-600 об/мин (диаметр ячеек сита 1,0 мм). Определение технологических свойств (насыпной плотности и сыпучести) измельченных филаментов проводили в соответствии с методиками Фармакопеи ЕАЭС [13, 14] на тестере насыпной плотности ERWEKA SVM 21 (ERWEKA GmbH, Германия) и тестере сыпучести порошков ERWEKA GTD-63150 (ERWEKA GmbH, Германия), соответственно. Статистическую обработку результатов экспериментов осуществляли с помощью программного обеспечения R-Studio (R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

**Результаты и обсуждение.** С целью подбора и обоснования диапазона рабочих температур экструзии проведены исследования термических свойств субстанции кверцетина методом ТГА/ДСК (рис. 1).

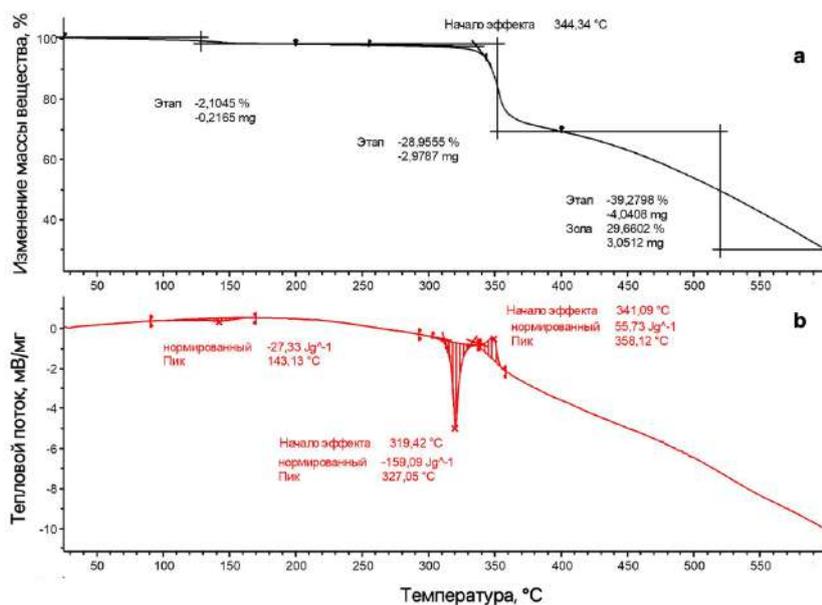


Рисунок 1. Кривые ТГА (а) и ДСК (б) образца субстанции кверцетина

Для субстанции характерен выраженный эндотермический пик с минимумом при 319,42 °С, отвечающий за процесс плавления. Высокая температура плавления кверцетина является обоснованием возможности использования вещества в технологии ЭГР в широком температурном интервале. Вместе с тем, на основании опытных данных лаборатории аддитивных технологий СПХФУ установлено, что ПВПВА имеет интервал рабочих температур от 140 °С до 200 °С [12]. Предварительный скрининг температур экструзии полимера и действующего вещества позволил определить диапазон нагрева образцов – от 155 °С до 170 °С, при которых получаемые после плавления ТДС визуально сохраняют форму и не изменяют цвет.

Следующим этапом работы стал подбор параметров процесса экструзии ТДС кверцетина с ПВПВА. Для этого составлена матрица планирования эксперимента, в которой представлены переменные величины: содержание активного вещества в ТДС, температура и скорость вращения шнеков экструдера (таблица 1). В качестве функций отклика использованы следующие параметры: внешний вид экструдатов (филаментов), крутящий момент, сыпучесть измельченных образцов. Для упрощения статистической обработки данных внешний вид получаемых экструдатов оценивался по балльной системе (таблица 2).

Таблица 1 – Матрица переменных параметров процесса

Уровни	Факторы		
	Содержание кверцетина, % масс. (А)	Температура, °С (В)	Скорость вращения шнеков, об/мин (С)
1	1	155	20
2	5	160	25
3	10	165	30
4	20	170	35

Таблица 2 – Шкала баллов по оценке внешнего вида экструдатов на основе ТДС кверцетина с ПВПВА

Количество баллов	Характеристика продукта
0-2	на выходе из фильеры масса аморфная, не стеклется
3-5	на выходе из фильеры масса вязко-пластична, не стеклется
6-8	на выходе из фильеры масса вязко-пластична, частично затвердевает, очень хрупкая
9-10	на выходе из фильеры масса вязко-пластична, затвердевает, имеет высокую плотность

Для оценки значимости переменных факторов проведен экспериментальный скрининг в соответствии с составленной матрицей планирования (таблица 3). Критерием первичного отбора полученных филаментов является их способность к затвердеванию (стеклованию) и сохранению определенной геометрии (толщины и формы). Согласно полученным результатам, составы № 1, 3, 4 не удовлетворяют данному требованию, поэтому исключаются из эксперимента. Наилучшие результаты отмечаются для составов № 5, 6, 11 и 16, которые выбраны в качестве модельных для проведения дальнейших исследований (рисунок 2). Составы № 2, 9, 10, 12-15 характеризовались повышенной ломкостью, несмотря на полное затвердевание.

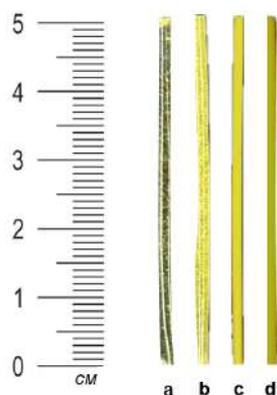


Рисунок 2. Внешний вид кондиционных филаментов кверцетина в концентрации: а – 1 %; б – 5 %; с – 10 %; д – 20 %

По мере получения продуктов фиксировалась величина крутящего момента. Диапазоном изменения величины приняты значения от 0,1 до 1 Н·м. При критических значениях крутящего момента (свыше 1,00 Н·м) протекание ЭГР затруднено ввиду залипания компонентов смеси в материальном цилиндре экструдера. В результате увеличиваются силы сдвига и давления, время пребывания кверцетина и полимера в зоне нагрева и формования, что может способствовать изменению свойств экструдатов, в частности – фармакологической активности действующего вещества. При проведении экспериментов величина крутящего момента не достигала критических значений. Однако наблюдалась вполне очевидная закономерность: с увеличением концентрации кверцетина в ТДС возрастало значение крутящего момента, появлялась необходимость повышения температуры процесса.

Таблица 3 – Результаты скрининга переменных факторов процесса ЭГР кверцетина с ПВПВА

№ п/п	Концентрация кверцетина, %	Температура, °С	Скорость вращения, об/мин	Внешний вид (в баллах)	Крутящий момент, Н·м	Сыпучесть, г/с*
1	1	155	20	3	0,31	NA
2	5	155	25	6	0,3	0
3	10	155	30	4	0,35	NA
4	20	155	35	4	0,36	NA
5	1	160	30	<b>10</b>	0,4	44,1±4,4
6	5	160	30	<b>10</b>	0,47	38,0±4,0
7	10	160	25	8	0,55	26,6±1,9
8	20	160	25	7	0,62	25,0±1,4
9	1	165	30	6	0,56	0,00
10	5	165	30	6	0,79	0,00
11	10	165	30	<b>10</b>	0,85	37,5±3,2
12	20	165	35	6	0,88	19,5±0,9
13	1	170	30	6	0,48	0,00
14	5	170	35	6	0,53	0,00
15	10	170	35	6	0,89	19,2±1,3
16	20	170	35	<b>9</b>	0,95	32,3±2,3

\* – статистическая достоверность  $p = 0,05$

Следующим элементом скрининга стала проверка технологических свойств (насыпной плотности и сыпучести) измельченных образцов. Составы № 2, 9, 10, 13, 14 слипались и не проходили через отверстие воронки, поэтому данные композиции исключены из эксперимента. Результаты определения насыпной плотности для оставшихся ТДС, а также

расчета косвенных характеристик сыпучести и степени сжимаемости – индекса Карра и числа Хауснера, представлены в таблице 4.

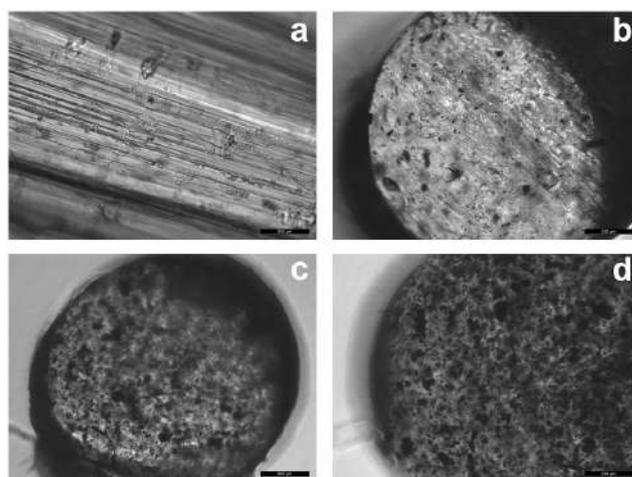
**Таблица 4 – Результаты определения насыпной плотности экструдатов**

№ п/п	Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>		Число Хауснера	Индекс Карра	Вывод [15]
	до уплотнения	после уплотнения			
5	0,71	0,80	1,14	11,90	Хорошая
6	0,73	0,84	1,15	13,18	Хорошая
7	0,66	0,80	1,22	18,12	Средняя
8	0,56	0,73	1,30	22,92	Удовлетворительная
11	0,72	0,82	1,15	13,06	Хорошая
12	0,64	0,82	1,29	22,42	Удовлетворительная
15	0,63	0,79	1,26	20,49	Удовлетворительная
16	0,72	0,83	1,15	12,75	Хорошая

Согласно полученным данным, сопоставленным с критериями Европейской фармакопеи [15], составы № 5, 6, 11 и 16 обладают хорошими свойствами сыпучести и сжимаемости, в то время как состав № 7 характеризуется средними свойствами, а композиции № 8, 12 и 15 – удовлетворительными.

Основываясь на результатах скрининга, выбраны наиболее оптимальные сочетания факторов, при которых получают экструдаты надлежащего качества. Для ТДС с 1 % и 5 % содержанием кверцетина подобрана температура 160 °С и скорость вращения шнеков – 30 об/мин. Для ТДС с 10 % содержанием наиболее оптимальным оказалось увеличение температуры до 165 °С и сохранение аналогичной скорости вращения шнеков (30 об/мин). Для экструдатов с 20 % содержанием температура увеличена до 170 °С и скорость вращения – до 35 об/мин.

Результаты визуальной оценки образцов методом фазово-контрастной микроскопии представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3. Микроскопия образцов экструдатов кверцетина в концентрации: а – 1 %; б – 5 %; с – 10 %; д – 20 %**

Для низких концентраций кверцетина в экструдатах характерно незначительное количество визуально детектируемых кристаллов вещества или механических нерастворимых примесей. Как видно из макрофотографий образцов (рис. 2), филаменты с 1 % и 5 % содержанием субстанции обладают прозрачностью. Иначе говоря, основной вклад в твёрдую дисперсию вносит ПВПВА. Можно предположить, что в образцах происходит частичная или даже полная аморфизация кверцетина. Важно отметить, что с увеличением концентрации кверцетина в ТДС возрастает количество кристаллической фазы в экструдатах, что может оказывать влияние на свойства растворимости образцов.

**Заключение.** Для образцов ТДС кверцетина в концентрации 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, соответственно, с ПВПВА проведен скрининг переменных факторов процесса ЭГР – внешнего вида, температуры и скорости вращения шнеков. Экструдаты с низким содержанием активной субстанции при 160 °С и скорости вращения 30 об/мин обладают хорошими свойствами сыпучести и сжимаемости, а также надлежащими геометрическими параметрами. Для 10 % твёрдой дисперсии кверцетина с ПВПВА оптимальными параметрами являются аналогичная скорость вращения шнеков и температура 165 °С. При увеличении концентрации кверцетина до 20 % появляется необходимость дополнительного нагрева смеси компонентов до 170 °С и повышении скорости вращения до 35 об/мин во избежание залипания веществ в материальном цилиндре экструдера. Микроскопия образцов позволяет выявить закономерное снижение степени кристалличности кверцетина в ТДС с преобладанием ПВПВА, который способствует частичной аморфизации субстанции. Для подтверждения данных предположений в перспективе исследования лежит изучение структурных и термических свойств полученных экструдатов, а также их растворимости в водных средах.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

## ЛИТЕРАТУРА

1. Soluplus® polymeric nanomicelles improve solubility of BCS-class II drugs / R. Pignatello, R. Corsaro, A. Bonaccorso, E. Zingale, C. Carbone, T. Musumeci // *Drug Delivery and Translational Research*. 2022. Vol. 12(8). P. 1991-2006. DOI: 10.1007/s13346-022-01182-x
2. Pawar B. M. [et al.]. Orally administered drug solubility-enhancing formulations: lesson learnt from optimum solubility-permeability balance // *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2021. N 22. P. 1-14. DOI: 10.1208/s12249-021-01936-9
3. Attar E. S. [et al.]. Nano Drug Delivery Strategies for an Oral Bioenhanced Quercetin Formulation // *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2023. Vol. 48(5). P. 495-514. DOI: 10.1007/s13318-023-00843-7
4. Song X., Wang Y., Gao L. Mechanism of antioxidant properties of quercetin and quercetin-DNA complex // *Journal of molecular modeling*. 2020. Vol. 26(133). P. 1-8. DOI: 10.1007/s00894-020-04356-x
5. Truzzi F. [et al.]. An Overview on Dietary Polyphenols and Their Biopharmaceutical Classification System (BCS) // *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22(11). P. 5514. DOI:10.3390/ijms22115514
6. Kandemir K. [et al.]. Recent advances on the improvement of quercetin bioavailability // *Trends in Food Science & Technology*. 2022. Vol. 119. P. 192-200. DOI:10.1016/j.tifs.2021.11.032
7. PubChem Compound Summary for CID 5280343, Quercetin / National Center for Biotechnology Information. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin>. (Дата обращения: 01.11.2023).
8. Cunico L.P. [et al.]. Solubility and thermal degradation of quercetin in CO<sub>2</sub>-expanded liquids // *Molecules*. 2020. Vol. 25(23). P. 5582. DOI: 10.3390/molecules25235582
9. Manzoor M.F. [et al.]. Novel extraction, rapid assessment and bioavailability improvement of quercetin: a review // *Ultrasonics Sonochemistry*. 2021. Vol. 78. P. 105686. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2021.105686
10. Kandemir K. [et al.]. Recent advances on the improvement of quercetin bioavailability // *Trends in Food Science & Technology*. 2022. Vol. 119. P. 192-200. DOI: 10.1016/j.tifs.2021.11.032
11. Ren Y. [et al.]. Recent Perspectives in Hot Melt Extrusion-Based Polymeric Formulations for Drug Delivery: Applications and Innovations // *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2019. Vol. 20 (3). P. 92. DOI: 10.1208/s12249-019-1300-8
12. Гусев К.А. [и др.]. Разработка состава и технологии получения аморфной твердой дисперсной системы эбастина методом экструзии горячего расплава для увеличения скорости растворения // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023. Т. 12. N 4. С. 126-135. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1577
13. Фармакопея Евразийского экономического союза. Том 2. 2.1.10.1. «Сыпучесть». URL: [https://eesc.eaeunion.org/upload/medialibrary/9de/2-chast-1-toma-Farmakopei-Soyuza-\\_s-vozmozhnostyu-poiska\\_.pdf](https://eesc.eaeunion.org/upload/medialibrary/9de/2-chast-1-toma-Farmakopei-Soyuza-_s-vozmozhnostyu-poiska_.pdf) (Дата обращения: 07.11.2023).
14. Фармакопея Евразийского экономического союза. Том 2. 2.1.10.3. «Насыпная плотность и плотность после уплотнения». URL: [https://eesc.eaeunion.org/upload/medialibrary/9de/2-chast-1-toma-Farmakopei-Soyuza-\\_s-vozmozhnostyu-poiska\\_.pdf](https://eesc.eaeunion.org/upload/medialibrary/9de/2-chast-1-toma-Farmakopei-Soyuza-_s-vozmozhnostyu-poiska_.pdf) (Дата обращения: 07.11.2023).
15. European Pharmacopoeia 10th edition. Strasbourg: Council of Europe, 2019. URL: <https://www.edqm.eu/en/d/85150> (Дата обращения: 07.11.2023).

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF HOT MELT EXTRUSION TECHNOLOGY FOR QUERCETIN WITH POLYVINYLPIRROLIDONE VINYL ACETATE

Danilova A.A.<sup>1</sup>, 1<sup>st</sup> year PhD student (ORCID: 0000-0002-0191-7342)

Scientific supervisor: Flisyuk E.V.<sup>1</sup>, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0001-8077-2462)

Scientific advisors: Gusev K.A.<sup>1</sup>, Junior research associate of Laboratory of Additive Technologies (ORCID: 0000-0003-1922-3282),

Danilov L.G.<sup>2</sup>, Junior research associate of Genetics and Biotechnology Department (ORCID: 0000-0002-4479-3095)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Popov St., 197376, Saint-Petersburg, Russia Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg State University

Universitetskaya emb. 7-9, 199034, St. Petersburg, Russia Federation

E-mail: shmarova.aleksandra@pharminnotech.com

Experimental screening of the process variables – active ingredient concentration, temperature and screw rotation speed – has been carried out to develop the hot melt extrusion technology of quercetin with polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer. The obtained extrudates were characterized by product visual appearance, torque value and friability. The results of bulk and trapped density determination and the calculated values of Carr index and Hausner ratio were additionally used to determine the combinations of variables that yielded extrudates of proper quality.

**Key words:** *quercetin, flavonoids, hot melt extrusion, functional characteristics, bioavailability, solubility.*

## REFERENCES

1. Soluplus® polymeric nanomicelles improve solubility of BCS-class II drugs / R. Pignatello, R. Corsaro, A. Bonaccorso, E. Zingale, C. Carbone, T. Musumeci // *Drug Delivery and Translational Research*. 2022. Vol. 12(8). P. 1991-2006. DOI: 10.1007/s13346-022-01182-x
2. Pawar B. M. [et al.]. Orally administered drug solubility-enhancing formulations: lesson learnt from optimum solubility-permeability balance // *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2021. N 22. P. 1-14. DOI: 10.1208/s12249-021-01936-9
3. Attar E. S. [et al.]. Nano Drug Delivery Strategies for an Oral Bioenhanced Quercetin Formulation // *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2023. Vol. 48(5). P. 495-514. DOI: 10.1007/s13318-023-00843-7
4. Song X., Wang Y., Gao L. Mechanism of antioxidant properties of quercetin and quercetin-DNA complex // *Journal of molecular modeling*. 2020. Vol. 26(133). P. 1-8. DOI: 10.1007/s00894-020-04356-x
5. Truzzi F. [et al.]. An Overview on Dietary Polyphenols and Their Biopharmaceutical Classification System (BCS) // *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22(11). P. 5514. DOI:10.3390/ijms22115514
6. Kandemir K. [et al.]. Recent advances on the improvement of quercetin bioavailability // *Trends in Food Science & Technology*. 2022. Vol. 119. P. 192-200. DOI:10.1016/j.tifs.2021.11.032
7. PubChem Compound Summary for CID 5280343, Quercetin / National Center for Biotechnology Information. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin>. (Дата обращения: 01.11.2023).
8. Cunico L.P. [et al.]. Solubility and thermal degradation of quercetin in CO<sub>2</sub>-expanded liquids // *Molecules*. 2020. Vol. 25(23). P. 5582. DOI: 10.3390/molecules25235582
9. Manzoor M.F. [et al.]. Novel extraction, rapid assessment and bioavailability improvement of quercetin: a review // *Ultrasonics Sonochemistry*. 2021. Vol. 78. P. 105686. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2021.105686
10. Kandemir K. [et al.]. Recent advances on the improvement of quercetin bioavailability // *Trends in Food Science & Technology*. 2022. Vol. 119. P. 192–200. DOI: 10.1016/j.tifs.2021.11.032
11. Ren Y. [et al.]. Recent Perspectives in Hot Melt Extrusion-Based Polymeric Formulations for Drug Delivery: Applications and Innovations // *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2019. Vol. 20 (3). P. 92. DOI: 10.1208/s12249-019-1300-8
12. Гусев К.А. [и др.]. Разработка состава и технологии получения аморфной твердой дисперсной системы эбастина методом экструзии горячего расплава для увеличения скорости растворения // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023. Т. 12. N 4. С. 126-135. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1577
13. Фармакопея Евразийского экономического союза. Том 2. 2.1.10.1. «Сыпучесть». URL: [https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/9de/2-chast-1-toma-Farmakopei-Soyuza-\\_s-vozmozhnostyu-poiska\\_.pdf](https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/9de/2-chast-1-toma-Farmakopei-Soyuza-_s-vozmozhnostyu-poiska_.pdf) (Дата обращения: 07.11.2023).
14. Фармакопея Евразийского экономического союза. Том 2. 2.1.10.3. «Насыпная плотность и плотность после уплотнения». URL: [https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/9de/2-chast-1-toma-Farmakopei-Soyuza-\\_s-vozmozhnostyu-poiska\\_.pdf](https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/9de/2-chast-1-toma-Farmakopei-Soyuza-_s-vozmozhnostyu-poiska_.pdf) (Дата обращения: 07.11.2023).
15. *European Pharmacopoeia 10th edition*. Strasbourg: Council of Europe, 2019. URL: <https://www.edqm.eu/en/d/85150> (Дата обращения: 07.11.2023).

УДК 615.014.2+547.85

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРУЗИИ ГОРЯЧЕГО РАСПЛАВА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ СОЕДИНЕНИЙ ПИРИМИДИНОВОГО РЯДА

Домоцкая М.Ю., маг. 2 года обучения (ORCID: 0009-0006-8310-8990)

Руководители: Колесник Д.А., канд. фарм. наук, ст. преподаватель (ORCID: 0000-0002-5527-6595),

Гусев К.А., м.н.с. (ORCID: 0000-0003-1922-3282),

Маймистов Д.Н., зав. лаб. аддитивных технологий (ORCID: 0000-0001-8070-1699)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

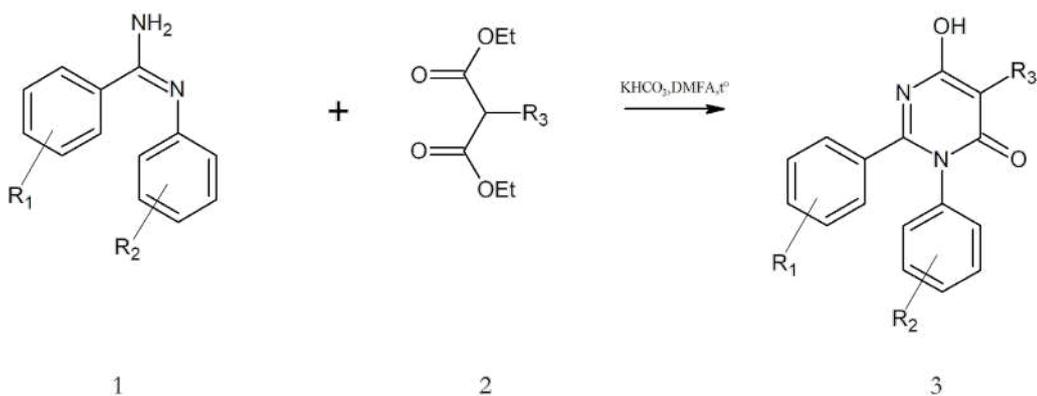
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: mariya.domockaya@spcru.ru

Проблема растворимости биологически активных соединений в воде имеет большое значение в фармацевтической и медицинской индустрии. Активные фармацевтические субстанции должны обладать достаточной водной растворимостью для обеспечения эффективности действия в организме. Интересным объектом для исследований становится 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4-(3Н)-он, обладающий анальгезирующей, противовоспалительной активностью. Однако субстанция обладает крайне низкой растворимостью в водных средах, в связи с чем, мы предлагаем использование технологии создания твёрдой дисперсной системы (ГДС) методом экструзии горячего расплава (ЭГР).

**Ключевые слова:** 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4-(3Н)-он, экструзия горячего расплава, повышение растворимости, биологическая активность, полимер.

Ранее в ФГБОУ ВО СПХФУ, на кафедре органической химии, был выполнен синтез производных пиримидин-4,6-диола (5-замещенных-2,3-дифенилпиримидин-4-(3Н)-онон), 6-гидрокси-2,3-диарилпиримидин-4-(3Н)-оны были получены в результате обработки С,N-диарилпиримидинон диметилмалонатами в среде диметилформамида (ДМФА) в присутствии гидрокарбоната калия при кипячении (рис. 1).



где :  $R_{1,2} = \text{H}; 4\text{-CH}_3; 4\text{-Br}; 4\text{-NO}_2$

$R_3 = \text{H}; \text{CH}_3; \text{C}_4\text{H}_9; \text{C}_6\text{H}_5$

Рисунок 1. Малонирование C,N-диарилимидамов диэтилмалонатами

Данная группа соединений представляет собой порошкообразные вещества белого или светло-жёлтого цвета, не растворимые в воде, растворимые в этаноле 96 % и легко растворимые в ацетоне.

Группа 6-гидрокси-2,3-диарилпиримидин-4(3H)-оны обладают анальгезирующей, противовоспалительной активностью. Большим потенциалом обладает 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-он (рис. 2).

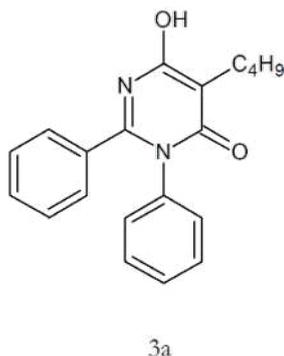


Рисунок 2. Формула 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-она

Согласно результатам синхронного термического анализа (рис. 3) 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-он имеет температуру плавления 190,4 °С. Термически стабилен в среде азота до 200 °С.

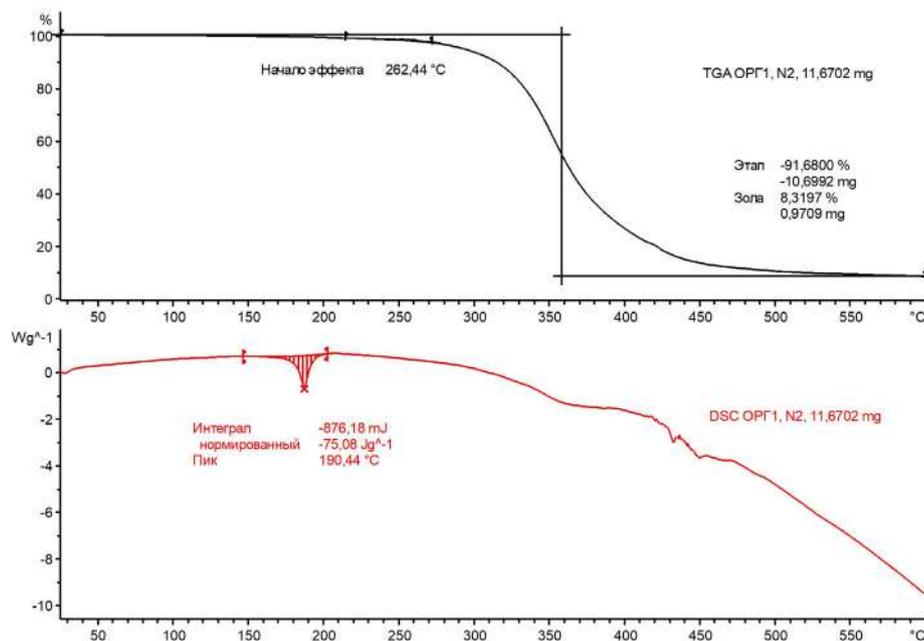


Рисунок 3. Термограмма соединения 3а

Недостатком синтезированного 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4-(3H)-она является крайне низкая растворимость в воде и средах желудочно-кишечного тракта. Для улучшения гидрофильных свойств соединения предложено использование технологии создания твёрдой дисперсной системы (ТДС) методом экструзии горячего расплава (ЭГР). В качестве полимерной матрицы выбран сополимер поливинилпирролидона с винилацетатом (VIVAPHARM® PVP/VA 64, JRS Pharma, Германия) ввиду низкой рабочей температуры экструзии. Температурный диапазон в условиях эксперимента – от 150 до 180 градусов для нивелирования рисков разложения субстанции. На текущем этапе исследования получены экструдаты с различными соотношениями 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4-(3H)-она и полимера 10 %, 20 % и 30 % по массе. В дальнейшем предполагается изучение термических свойств и структурных характеристик полученных экструдатов ТДС.

В результате проделанной работы синтезирована субстанция 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4-(3H)-она, обладающая высокой биологической активностью и проявляющая анальгезирующие, противовоспалительные свойства. Для повышения водной растворимости получены твёрдые дисперсные системы методом ЭГР с различным содержанием активного компонента.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

31.00.00 Химия

31.21.27 Гетероциклические соединения

УДК 544.723.21

### СРАВНЕНИЕ АДСОРБЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ГИДРОФИЛЬНОГО И ГИДРОФОБНОГО СОРБЕНТОВ. ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИДРОФИЛЬНОГО СОРБЕНТА КАК АЛЬТЕРНАТИВЫ ТРАДИЦИОННОГО СОРБЕНТА ЛАБОРАТОРНОГО ПРАКТИКУМА

Дудина Л.Ю., студ. 2 курса, Коряковская В.В., студ. 2 курса, Аристова Д.А., студ. 2 курса

Руководитель: Широкова И.Ю., доцент кафедры физической и коллоидной химии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: dudina.liana@spsru.ru

В данной работе сравнивались адсорбционные свойства гидрофильного и гидрофобного сорбентов, а именно силикагеля и сибунита, с целью оценки условия использования гидрофильного сорбента как альтернативы традиционного сорбента лабораторного практикума.

**Ключевые слова:** адсорбция, гидрофильный сорбент, гидрофобный сорбент, сибунит, силикагель.

Адсорбция лежит в основе многих технологических процессов – разделения, синтеза, осушки, концентрирования и т. д. Также адсорбция играет важную роль в медицине и фармацевтике, где она применяется в технологических процессах и в лечебных целях, например, для удаления токсинов и нормализации баланса организма.

Адсорбцией называют самопроизвольное концентрирование на твердой или жидкой поверхности раздела фаз вещества с меньшим поверхностным натяжением. Этот процесс является поверхностным, во время адсорбции происходит взаимодействие между адсорбционными центрами поверхности адсорбента и молекулами адсорбата (адсорбируемое вещество носит название адсорбата, адсорбирующее-адсорбента).

Сорбенты бывают гидрофильными и гидрофобными. Гидрофильные сорбенты связывают воду и растворенные в ней вещества. Их применяют для осушения воздуха, удаления нежелательных веществ из раствора. Пример гидрофильного сорбента – силикагель. Гидрофобные или олеофильные сорбенты (активированный уголь, сибунит) впитывают масла и нефтепродукты, но отталкивают воду.

Как правило, при физической адсорбции из жидкой среды на поверхность твердого адсорбента можно применять правило Ребиндера – полярность адсорбата должна быть промежуточной между полярностью растворителя и адсорбента.

Сибунит представляет собой микрокристаллическую графитоподобную форму углерода, ее получают из газообразного углеводородного сырья. Он сочетает в себе преимущества графита (химическую стабильность, электропроводность) и активных углей (развитую поверхность пор/ высокую удельную поверхность).

Силикагель (КСМГ) в кристаллах и гранулах представляет собой аморфную форму диоксида кремния. Его получают синтетическим путем. КСМГ – это крупный силикагель мелкопористый гранулированный. Выпускается в виде твердых, прозрачных, неправильной формы гранул, которые имеют размер 1-2/3-5 мм. Он является высокоактивированным адсорбентом. Его микропористая структура обеспечивает большую суммарную площадь поверхности, что делает силикагель эффективным осушителем. Силикагель защищает металлические изделия от коррозии, не имеет вкуса и запаха, не токсичен. Не участвует в химических реакциях во время адсорбции и не образует побочных продуктов. Не меняет своего размера, формы и не расслаивается даже при насыщении влагой.

Область применения: сорбция водяных паров, поглощение паров растворителей на органической основе, разделение жидких и газообразных веществ: витаминов, антибиотиков, аминокислот, спиртов и других соединений. В химических лабораториях силикагель используют для осушения веществ в эксикаторах. В медицине применяется при радиоактивном отравлении.

**Цель** работы состояла в определении условий применения доступных технических адсорбентов в качестве модельных объектов лабораторного практикума по коллоидной химии взамен традиционного используемого для данных целей гидрофобного адсорбента – активированного угля, широко используемого в фармацевтической практике.

**Задачи.** Сравнить адсорбционные характеристики гидрофильного и гидрофобного сорбентов; на основе адсорбционных характеристик выбрать наиболее подходящий сорбент для лабораторного практикума.

**Объекты исследования.** В качестве объектов исследования были выбраны три сорбента: активированный уголь, сибунит и силикагель. Адсорбатом была выбрана пропионовая кислота, представляющая собой поверхностно активное вещество (ПАВ).

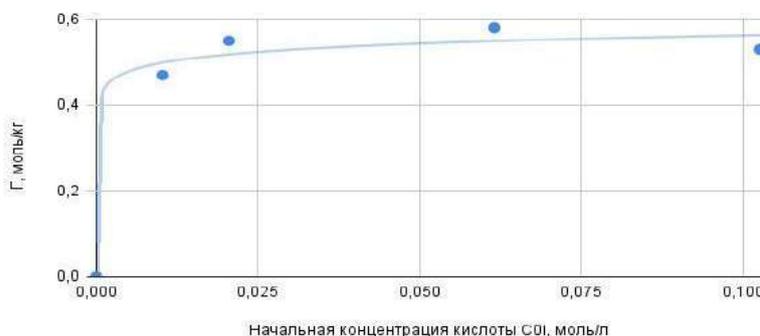
**Таблица – Объекты исследования.**

№ образца	Название сорбента	Природа сорбента	ПАВ
1	Активированный уголь	гидрофобный	Пропионовая кислота
2	сибунит	гидрофобный	
3	силикагель	гидрофильный	

**Материалы и методы.** Массу навески адсорбента меняли от 0,5 до 1,5 г, взвешивание проводили на аналитических весах. Для фильтрации использовалась фильтровальная бумага FILTRAK (мягкая, широкопористая, быстро фильтрующая для грубых осадков). Для определения концентрации кислоты до начала адсорбции и после установления адсорбционного равновесия применяли метод титриметрии (аналит – пропионовая кислота, титрант-гидроксид натрия, индикатор-фенолфталеин).

При оценке адсорбционной способности обоих сорбентов исследовали влияние следующих факторов: масса сорбента, время адсорбции при постоянной исходной концентрации адсорбата.

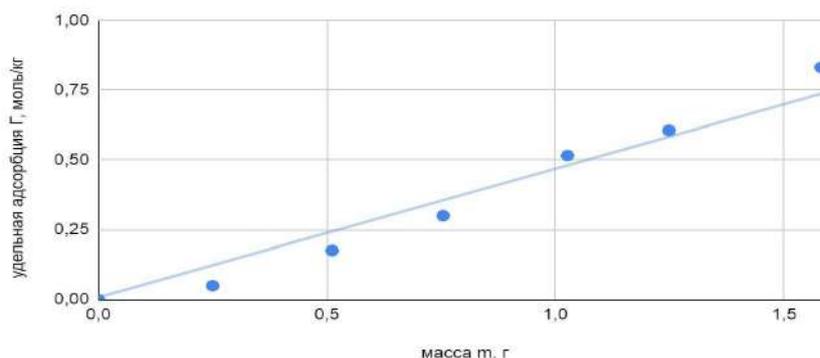
В первую очередь был проведён эксперимент по изучению адсорбции пропионовой кислоты на поверхности активированного угля. Время адсорбции 40 минут,  $m=0.5$  г, концентрация кислоты изменялась в диапазоне от 0,015 до 0,15 моль/л. Изотерма адсорбции представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1.** Изотерма адсорбции образца №1

Как видно на графике, максимальное значение  $\Gamma=0,6$  моль/кг достигалось через 40 минут. Для того чтобы сорбент мог использоваться в лабораторном практикуме, его адсорбция не должна быть ниже адсорбции активированного угля.

Изучение адсорбционных характеристик сибунита. Для оценки влияния массы адсорбента на величину адсорбции выбрали навески от 0,25 до 1,5 г. Начальная концентрация кислоты ( $c=0,15$  моль/л) и время адсорбции ( $t=40$  мин) были одинаковыми. Зависимость удельной адсорбции сибунита от его массы представлена на рисунке 2.



**Рисунок 2.** Зависимость удельной адсорбции сибунита от его массы

Из графика видно, что с увеличением массы сибунита от 0,25 г, до 1,25 г адсорбция возрастает от 0,01 до 0,75 моль/кг, дальнейшее увеличение массы навески до 1,5 г к существенному росту адсорбции не привело  $\Gamma=0,67$  моль/кг. Для дальнейшей работы была выбрана оптимальная масса навески  $m = 1,25$  г.

Для оценки влияния времени установления адсорбционного равновесия время эксперимента изменяли от 10 до 80 мин. Начальная концентрация кислоты ( $c=0,15$  моль/л) и масса сибунита ( $m=1,25$  г) были одинаковыми. Зависимость удельной адсорбции сибунита от его времени представлена на рисунке 3.

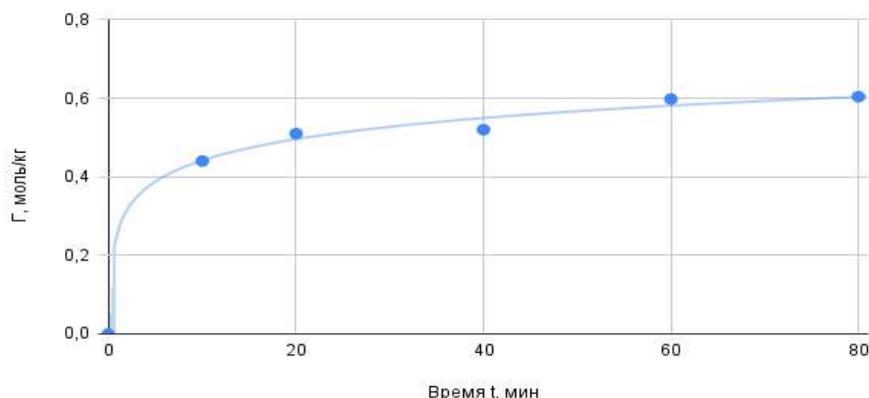


Рисунок 3. Зависимость удельной адсорбции сибунита от времени установления равновесия

Из данной зависимости можно сделать вывод, что с увеличением времени от 10 мин до 60 мин адсорбция возрастает от 0,40 до 0,60 моль/кг, а с увеличением времени до 80 мин адсорбция остаётся практически постоянной  $\Gamma=0,61$  моль/кг. Для дальнейшей работы было выбрано оптимальное время адсорбции  $t=20$  мин.

По результатам проведения серии экспериментов было установлено, что для изучения адсорбции ПАВ на поверхности гидрофобного сорбента ( $\Gamma \geq 0,6$  моль/кг), сибунита, оптимальными являются следующие условия: время адсорбции 20 мин, масса сибунита 1,25 г.

Изучение адсорбционных характеристик силикагеля. При оценке адсорбционной способности гидрофильного силикагеля исследовали влияние аналогичных факторов: масса сорбента, время адсорбции.

Для оценки влияния массы адсорбента на величину адсорбции выбрали навески от 0,25 до 1,5 г. Начальная концентрация кислоты ( $c=0,15$  моль/л) и время адсорбции ( $t=40$  мин) были одинаковыми.

Исследование удельной адсорбции силикагеля от его массы показало, что с увеличением массы силикагеля от 0,25 г, до 1,5 г адсорбция убывает от 1,8 до 0,08 моль/кг. Такое возможно, так как со временем значение pH в растворе может уменьшаться, а удельная электропроводность возрастать. Подобные явления были описаны ранее [6]. Для дальнейшей работы была выбрана оптимальная масса навески  $m = 0,5$  г.

Для оценки влияния времени установления адсорбционного равновесия время эксперимента изменяли от 10 до 80 мин. Начальная концентрация кислоты ( $c=0,15$  моль/л) и масса силикагеля ( $m=0,5$  г) были одинаковыми. Зависимость удельной адсорбции силикагеля от его времени представлена на рисунке 4.

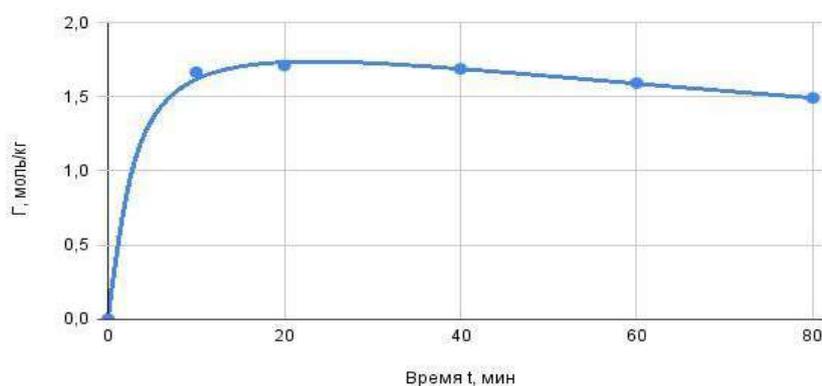


Рисунок 4. Зависимость удельной адсорбции силикагеля от времени

Из данной зависимости можно сделать вывод, что с увеличением времени от 10 мин до 20 мин адсорбция возрастает от 1,67 до 1,71 моль/кг, а с увеличением времени до 80 мин практически не изменяется (наступает адсорбционно-десорбционное равновесие). Для дальнейшей работы было выбрано оптимальное время адсорбции  $t=20$  мин.

Таким образом, по результатам проведения серии экспериментов было установлено, что для изучения адсорбции ПАВ на поверхности гидрофильного сорбента, силикагеля ( $\Gamma \geq 0,6$  моль/кг), оптимальными являются следующие условия: время адсорбции 20 мин, масса навески – 0,5 г.

**Вывод.** Существенные различия в адсорбционной способности и величинах навесок сорбентов во многом можно объяснить не только разницей в их природе, но и различием в величинах удельной поверхности, пористости и т.д. В частности, используемый в настоящее время в лабораторной практике активированный уголь обладает более высокой адсорбционной способностью в водных растворах, но, к сожалению, в дальнейшем практически не может быть использован в качестве модельной системы

В лабораторном практикуме по коллоидной химии могут быть использованы оба сорбента, при соблюдении оптимальных условий проведения эксперимента. Для сибунита оптимальными являются время адсорбции 20 мин, масса 1,25 г. Для использования силикагеля необходимо выбирать навеску массой до 0,5 г и время установления адсорбционного равновесия также 20 мин.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бакланова О.Н. [и др.]. Влияние условий модификации углеродного материала Сибунит на изменение его структуры. // Химия твердого топлива. 2015. N 1. С. 23-23. DOI: 10.7868/S002311771501003X.
2. Эрдни-Гаряев, С.Э., Дмитриева И.Б. Адсорбция лекарственных средств на активированном угле, оксиде железа и силикагеле // Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация. 2022. N 1. С. 22-27.
3. Хусайнов М. А., Обидов Х. О. Изучение адсорбционной активности силикагеля // Вопросы науки и образования. 2017. N 11(12). С. 56-57.
4. Дуплякин В. К., Бакланова О. Н., Плаксин Г. В. Углерод-углеродные композиционные изделия сложной геометрической формы // Химическая промышленность. 1996. Т. 73. N 4. С. 255-257.
5. Цивадзе А. Ю. Адсорбция, адсорбенты и адсорбционные процессы в нанопористых материалах. Москва: Издательская группа «Граница», 2011. 306 с.
6. Шкляева А. С., Васильева О. В., Кучук В. И. Исследование физико-химических свойств водной дисперсии энтеросорбента полисорба мп // Бутлеровские сообщения. 2013. Т. 35. N 8. С. 94-99.

## SUMMARY

### COMPARISON OF ADSORPTION CHARACTERISTICS OF HYDROPHILIC AND HYDROPHOBIC SORBENTS. ASSESSMENT OF THE CONDITIONS OF USE OF A HYDROPHILIC SORBENT AS AN ALTERNATIVE TO THE TRADITIONAL SORBENT OF A LABORATORY WORK

Dudina L.Y., 2<sup>nd</sup> year student, Koryakovskaya V.V., 2<sup>nd</sup> year student, Aristova D.A., 2<sup>nd</sup> year student

Scientific supervisor: Shirokova I.Y., 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:** dudina.liana@spcpu.ru

In this paper, the adsorption properties of hydrophilic and hydrophobic sorbents, namely silica gel and sibunite, were compared in order to assess the conditions of use of a hydrophilic sorbent as an alternative to a traditional sorbent of a laboratory work.

**Key words:** *adsorption, hydrophilic sorbent, hydrophobic sorbent, sibunite, silica gel.*

## REFERENCES

1. Baklanova O.N. [et al.]. Vliyaniye uslovij modifikacii uglerodnogo materiala Sibunit na izmeneniye ego struktury. // Himiya tverdogo topliva. 2015. N 1. P. 23-23. DOI: 10.7868/S002311771501003X. (In Russ.)
2. Erdni-Garyayev, S.E., Dmitrieva I.B. Adsorbciya lekarstvennyh sredstv na aktivirovannom ugle, okside zheleza i silikagele // Vestnik VGU, seriya: himiya, biologiya, farmaciya. 2022. N 1.P. 22-27. (In Russ.)
3. Husainov M. A., Obidov H. O. Izuchenie adsorbcionnoj aktivnosti silikagelya // Voprosy nauki i obrazovaniya. 2017. N 11(12).P. 56-57. (In Russ.)
4. Duplyakin V. K., Baklanova O. N., Plaksin G. V. Uglerod-uglerodnye kompozicionnye izdeliya slozhnoj geometricheskoj formy // Himicheskaya promyshlennost'. 1996. T. 73. N 4. S. 255-257. (In Russ.)
5. Civadze A. YU. Adsorbciya, adsorbenty i adsorbcionnye processy v nanoporistyh materialah. Moskva: Izdatel'skaya gruppa «Granica», 2011. 306 p. (In Russ.)
6. Shklyayeva A. S., Vasil'eva O. V., Kuchuk V. I. Issledovanie fiziko-himicheskikh svojstv vodnoj dispersii enterosorbenta polisorbta mp // Butlerovskie soobshcheniya. 2013. T. 35. N 8. P. 94-99. (In Russ.)

## ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ КРЕМА ДЛЯ ПРОБЛЕМНОЙ КОЖИ НА ОСНОВЕ ВАХТЫ ТРЕХЛИСТНОЙ И МЕЛИССЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

Запольская А.А., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0001-6802-4290)

Научный руководитель: Ароян М.В., канд. фарм. наук, старший преподаватель (ORCID: 0000-0002-8314-8398)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anastasiya.zapolskaya@spcru.ru

В данной статье рассматривается перспектива разработки крема для проблемной кожи на основе вахты трехлистной (*Menyanthidis trifoliatae*) и мелиссы лекарственной (*Melissae officinalis*). Средства на основе растительного сырья издавна используются как в медицине, так и в косметической промышленности, так как они благоприятно влияют на обменные процессы в клетках и тканях. В ходе проведения исследования был проведен товароведческий анализ и качественно определены некоторые группы биологически активных веществ (БАВ) предложенного сырья.

**Ключевые слова:** вахта трехлистная, мелисса лекарственная, крем, проблемная кожа.

В настоящее время косметические средства на основе растительного сырья пользуются особой популярностью из-за их относительной экологичности и низкой токсичности. Актуальность использования растительного сырья в косметических препаратах, а именно мелиссы лекарственной и вахты трехлистной, заключается в их свойствах усиливать синтез коллагена, усилении обменных процессов клеток кожи и успокаивать раздраженную кожу.

Одной из первых задач при разработке продукта на основе растительного сырья, является определение доброкачественности последнего.

**Объектом** исследования в представленной работе служили листья вахты трехлистной (*Menyanthidis trifoliatae* folia) и листья мелиссы лекарственной (*Melissae officinalis* folia), заготовленных на территории Ленинградской области в 2022 году. Были проведены испытания в соответствии с ОФС.2.5.0065.18 и ОФС.2.5.0084.18 Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) XV. Результаты представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Некоторые показатели качества вахты трехлистной и мелиссы лекарственной**

Наименование показателя	Вахта трехлистная		Мелисса лекарственная	
	Требования НД (ФС.2.5.0065.18)	Экспериментальные данные	Требования НД (ФС.2.5.0084.18)	Экспериментальные данные
Влажность, %	Не более 14	5,29 ± 0,23	Не более 12	8,77 ± 0,46
Зола общая, %	Не более 10	9,80 ± 0,51	Не более 12	11,90 ± 0,64
Зола, нерастворимая в 10 % хлороводородной кислоте, %	Не более 2	1,60 ± 0,10	Не более 3	1,80 ± 0,12
Органическая примесь, %	Не более 1	Не обнаружено	Не более 2	Не обнаружено
Минеральная примесь, %	Не более 0,5	Не обнаружено	Не более 1	Не обнаружено
Количественное определение, % Для вахты: суммы флавонолов в пересчете на рутин Для мелиссы: суммы фенольных соединений в пересчете на розмариновую кислоту	Не менее 1	3,85 ± 0,17	Не менее 2	6,34 ± 0,33

В результате определения показателей качества листьев вахты трехлистной и мелиссы лекарственной установлено, что растительное сырье соответствует требованиям ГФ РФ XV издания, предъявляемым к лекарственному сырью.

Для определения основных групп действующих веществ были использованы общепринятые методики.

Из листьев вахты трехлистной и мелиссы лекарственной были получены водные и спиртовые извлечения, которые подвергали предварительным испытаниям на основные группы БАВ- дубильные вещества, флавоноиды, фурукумарины, сапонины, полисахариды. Водная вытяжка была получена путем замачивания 1 г измельченного сырья в 40 мл кипящей воды (для каждого из испытаний), кипячении в фарфоровом стакане и упаривании профильтрованной вытяжки до 5-7 мл. Спиртовое извлечение было получено путем кипячения 1 г измельченного сырья (для каждого из экспериментов) в 10 мл 96 % серной кислоты с обратным холодильником.

Для определения флавоноидов в пробе обычно используются следующие качественные реакции: с концентрированной серной кислотой, которая растворяет флавоны и флавонолы в водной вытяжке с образованием желтых растворов оксониевых солей, с цинковой пылью в присутствии соляной кислоты с образованием красно-оранжевого раствора, обусловленного образованием антоцианидинов.

Для определения дубильных веществ в лекарственном сырье использовалась водная вытяжка, помещенная в 3 пробирки, куда добавлялись затем аммонийные квасцы, серная кислота или кристаллы хлорида железа (III).

Для определения фурукумаринов использовалась спиртовая вытяжка, помещенная в пробирку с едким калием, нагретая потом на водяной бане и смешанная со свежеприготовленным диазореактивом.

Для определения сапонинов в растительном сырье использовалась реакция пенообразования, для которой в 2 пробирки были помещены водные извлечения и в одну из пробирок помещена 0.1н соляная кислота, а в другую – 0.1н гидроксида натрия. Пробирки тщательно встряхивались и по итогам эксперимента – если количество пены в пробирках равное, это свидетельствовало о наличии тритерпеновых сапонинов, а если в щелочной среде пена устойчивее и объемнее, это говорит о присутствии в пробе сапонинов стероидной группы.

Для наличия полисахаридов использовалась водная вытяжка, смешанная затем с серной кислотой, в которой потом наблюдались хлопьевидные сгустки, оседавшие при стоянии.

Специфические качественные реакции показали наличие флавоноидов, а именно в вахте трехлистной обнаружился антоцианидины, а в мелиссе лекарственной – оксониевые соли, в сырье также имеются сапонины со стероидной группой, дубильные вещества, и полисахариды в мелиссе лекарственной (табл. 2).

**Таблица 2 – Результаты определения некоторых групп БАВ**

Реакция	Описание результатов для Вахты трехлистной	Описание результатов для Мелиссы лекарственной	Аналитический эффект
<b>Флавоноиды</b>			
Цианидиновая реакция	Оранжево-красное окрашивание, обусловленное образованием антоцианидинов	Не обнаружено	Продукты восстановления флавонов имеют окраску оранжевую, флаванолов, флаванолов – красно-фиолетовую
Реакция с концентрированной серной кислотой	Не обнаружено	Образование желтых растворов, свидетельствует о наличии оксониевых солей)	Образование желтых растворов, свидетельствует о наличии оксониевых солей
<b>Фурокумарины</b>			
Реакция с едким калием и диазореактивом	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
<b>Сапонины</b>			
Реакция на пенообразование с соляной кислотой	Наблюдалось пенообразование	Наблюдалось пенообразование	Наличие стабильной пены
Реакция на пенообразование с гидроксидом натрия	В щелочной среде более объемное и устойчивое, что свидетельствует о наличии стероидной группы сапонинов в ЛРС	В щелочной среде более объемное и устойчивое, что свидетельствует о наличии стероидной группы сапонинов в ЛРС	В щелочной среде они более качественны и стабильны, что указывает на наличие стероидных групп сапонинов в ЛРС
<b>Дубильные вещества</b>			
Реакция с аммонийными квасцами	Синее окрашивание	Синее окрашивание	Синее окрашивание
Реакция с серной кислотой	Желтое окрашивание	Желтое окрашивание	Желтое окрашивание
Реакция с хлоридом железа (III)	Синее окрашивание	Синее окрашивание	Синие окрашивание
<b>Полисахариды</b>			
Реакция с концентрированной серной кислотой	Выпадение хлопьев	Выпадение хлопьев	Выпадение хлопьев

Было определено содержание экстрактивных веществ в соответствии с методом 1 ОФС.1.5.3.0006 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» ГФ РФ XV (растворитель вода очищенная). В вахте трехлистной содержание экстрактивных веществ составило 59,13 %, а в мелиссе лекарственной 39,9 %.

Таким образом, проведенный в рамках работы анализ лекарственного растительного сырья позволил оценить доброкачественность исследуемых объектов и возможность дальнейшей разработки крема для проблемной кожи на основе вахты трехлистной и мелиссы лекарственной.

#### **ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ**

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.47.35 Косметика

## ГЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ С ЭКСТРАКТАМИ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Злобина А.А., студ.4 курс

Руководитель: **Шебитченко Т.С.**, старший преподаватель кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов (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@spcru.ru

Гели – мягкая лекарственная форма в виде коллоидной дисперсии, полученная путём гелеобразования с использованием специальных вспомогательных веществ. Гели лекарственные с экстрактами из лекарственного растительного сырья являются актуальным направлением в фармацевтической промышленности, так как растительное сырье – это природный источник активных веществ, которые обладают лечебными свойствами, гели обладают широким спектром применения, а также они удобны в использовании.

**Ключевые слова:** *гель лекарственный, лекарственное растительное сырье, экстракт, экстрагент, сабельник.*

Ассортимент гелей, содержащих в своем составе экстракты из лекарственного растительного сырья, в настоящее время невелик, поэтому разработка и анализ лекарственной формы «гели» с растительными экстрактами является актуальной задачей для современной фармацевтической промышленности. В связи с этим необходимо расширять знания об используемом лекарственном сырье в технологии изготовления гелей, его свойствах и фармакологическом действии, а также владеть информацией о том, какие методы экстрагирования подойдут для того или иного вида сырья.

Экстракты из лекарственного растительного сырья – традиционный источник биологически активных веществ, используемых наружно как для профилактики, так и для лечения различных заболеваний. В современной фармацевтической практике экстракты используются для введения в состав мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов). Биологическую ценность экстракта из растительного сырья обуславливает используемый экстрагент. Определенное преимущество имеют двухфазные экстракты, которые содержат комплекс БАВ растения липофильной и гидрофильной природы. Вода – традиционный экстрагент в фармацевтической практике, извлекает из растительного сырья полисахариды, белки, аминокислоты, дубильные вещества, сапонины. Однако в водных извлечениях отмечаются только следовые количества эфирных масел. Наиболее часто в качестве экстрагента в фармацевтической практике используется этиловый спирт, с помощью которого возможно извлечение из сырья флавоноидов, кумаринов, хлорофиллов и др.

Существует большое количество методов экстрагирования. Самыми распространенными методами являются: мацерация, ремацерация, перколяция, реперколяция и циркуляционная экстракция. Каждый из методов имеет собственные достоинства и недостатки. При выборе метода экстрагирования необходимо понимать, какой тип экстракта требуется получить, а также учитывать химические свойства экстрагируемого лекарственного сырья.

**Таблица – Методы экстрагирования**

Метод	Характеристика	Преимущество	Недостатки
Мацерация	Наиболее старый метод экстрагирования. Получение вытяжек способом мацерации заключается в следующем: ЛРС с определенной измельченностью загружают в мацератор и заливают рассчитанным количеством экстрагента. Настаивают необходимое количество времени. Затем извлечение сливают и отстаивают 2–5 суток при температуре не выше 8 °С.	Доступность и простота оборудования.	Длительность, неполное извлечение комплекса БАВ, переход в извлечение большого количества балластных веществ из-за длительности настаивания.
Ремацерация	Отличается от процесса мацерации тем, что экстрагент делят на несколько частей. Одной частью экстрагента заливают ЛРС и настаивают. После первого настаивания извлечение сливают и ЛРС заливают следующей порцией экстрагента. Чаще используется бисмацерация, то есть экстрагент делится на две части.	Ускоряется процесс экстрагирования и увеличивается выход БАВ за счет увеличения разности их концентраций в ЛРС и экстрагенте.	Большая продолжительность процесса, трудоемкость.
Перколяция	Заключается в непрерывном процеживании экстрагента через слой ЛРС. Перколяция осуществляется в специальных баках – перколяторах, которые представляют собой цилиндр с ложным дном и расположенным внизу сливным краном. Процесс перколяции состоит из следующих стадий: I стадия – намачивание сырья II стадия – настаивание III стадия – собственно перколяция.	Увеличивается выход БАВ, так как создается максимальная разность концентраций благодаря постепенному вытеснению извлечения чистым экстрагентом.	Затраты теплового агента на выпарку разбавленной жидкости. Потеря летучих, разрушение действующих веществ.

Метод	Характеристика	Преимущество	Недостатки
Реперколяция	Отличается от процесса перколяции тем, что ЛРС делят на несколько равных или неравных частей (чаще на три части). Сущность метода заключается в том, что сырье делят на три части в соотношении 5:3:2 и засыпают в три перколятора. В первый перколятор заливают необходимое количество экстрагента и настаивают в течение определенного времени. Вытяжку сливают и переносят во второй перколятор, настаивают. Сливают вытяжку из второго перколятора и переносят в третий, настаивают и сливают готовый продукт	Позволяет увеличить выход комплекса БАВ за счет более полного истощения ЛРС во втором и третьем перколяторах по сравнению с делением сырья на равные части.	Энергозатраты, относительно большое количество экстрагента, находящегося в работе.
Циркуляционная экстракция	Этот метод используется при применении легколетучих экстрагентов с низкой температурой кипения и небольшой теплотой парообразования. Циркуляционную экстракцию осуществляют в установке типа «Сокслет». В аппарат загружают сырье, заливают необходимым количеством экстрагента и настаивают в течение определенного времени. Затем подают избыток экстрагента и вытяжку сливают через сифонное устройство в выпарной аппарат, где экстрагент превращается в пар, далее пар конденсируется в холодильнике, поступает в сборник и снова – в сырье. После достижения определенного выхода БАВ перекрывают линию подачи отгона в экстрактор и отгоняют экстрагент из вытяжки до получения густого экстракта.	Использование небольшого объема экстрагента, создание высокой разности концентраций на границе раздела фаз, сокращение длительности процесса экстрагирования, высокий выход БАВ.	БАВ подвергаются длительному температурному воздействию, расходуется большое количество тепла на отгон экстрагента. Последний недостаток можно частично устранить, если использовать экстрагент с низкой температурой кипения и невысокой теплотой парообразования.

Экстракты, полученные из лекарственного растительного сырья, используют в технологии гелей лекарственных. Биологически активные вещества, содержащиеся в этих экстрактах, оказывают различное действие на организм. В настоящее время большим спросом пользуются лекарственные гели, обладающие противовоспалительным, расслабляющим и регенерирующим действием.

Одним из представителей лекарственного растительного сырья, обладающего данными свойствами, является сабельник. Сабельник болотный (*Comarum palustre* L.) – многолетний полукустарничек. Все части растения содержат дубильные вещества (до 12,5 % в листьях). В надземной части находятся фенолкарбоновые кислоты и их производные (п-кумаровая, синаповая, феруловая, элаговая), флавоноиды (кверцетин, кемпферол), аскорбиновая кислота (430 мг %), каротин (19 мг %). В надземной части находятся фенолкарбоновые кислоты и их производные, флавоноиды, аскорбиновая кислота, каротин. Траву заготавливают в период цветения, срезая вместе с нижними листьями и цветками. Корневища выкапывают весной до начала роста и осенью, промывают холодной водой, очищают от мелких придаточных корней, подвяливают на солнце. Сырье сушат в проветриваемых помещениях или в сушилке при  $t^{\circ} +40-50$  °С.

Препараты сабельника проявляют антибактериальную, ранозаживляющую, болеутоляющую, гипотензивную активность. Популярным препаратом, в составе которого содержится экстракт сабельника, является «Гель-бальзам для тела 911 Сабельник», обладающий мощным противовоспалительным свойством, а также содержит целый комплекс экстрактов и эфирных масел, способствующих уменьшению отеков и быстрой регенерации.

На фармацевтическом рынке представлен ряд гелей, в состав которых включены несколько видов экстрактов. Например, «Артроцин гель разогревающий» содержит экстракты четырех видов растительного сырья: экстракт красного перца, мартинии душистой, белой ивы и можжевельника. Данный препарат способствует снятию напряжения и усталости в мышцах. Каждый экстракт обладает собственным действием, что в совокупности позволяет достичь максимального терапевтического эффекта.

Гели являются перспективными для медицинской и фармацевтической отрасли, так как они обеспечивают необходимое фармакотерапевтическое действие, обладают большим количеством преимуществ перед мазями, при их нанесении на кожу образуются тончайшие гладкие пленки, позволяющие достичь пролонгированности действия лекарственного препарата. Структура гелей позволяет включать в их состав химически несовместимые вещества, так как высокая вязкость дисперсионной среды препятствует взаимодействию между ними. Гели обладают хорошими тиксотропными свойствами, что определяет их оптимальную намазывающую способность, хорошую выдавливаемость из тубы, технологичность производства.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

61.45.39 Готовые лекарственные формы

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА ШАМПУНЯ НА ОСНОВЕ БУРОЙ ВОДОРОСЛИ АСКОФИЛЛУМА УЗЛОВАТОГО. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТАВОВ

Иванова А.В., маг. 2 года обучения (ORCID: 0000-0002-0955-1699)

Руководитель: Ароян М.В., канд. фарм. наук, старший преподаватель кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов (ORCID: 0000-0002-8314-8398)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ivanova.arina@spcru.ru

Предложено 2 состава шампуня на основе густого экстракта морской водоросли аскофиллума узловатого и рассмотрены некоторые свойства полученного продукта.

**Ключевые слова:** натуральная косметика, морские водоросли, пенообразование, шампунь.

В последние годы натуральная косметика становится все более популярной, поскольку потребители стремятся к использованию продукции, которая является более безопасной для них и не наносит существенного вреда окружающей среде. Выбор компонентов для создания косметических средств весьма обширен, однако особое внимание направлено в сторону морских водорослей для использования их в качестве активного компонента. Преимуществом использования бурых водорослей в производстве косметических средств является их безопасность для потребителя и окружающей среды. Кроме того, бурые водоросли являются возобновляемым ресурсом, что делает их использование экологически устойчивым.

Широкий диапазон применения активных веществ из морских водорослей используется, в том числе, и в производстве шампуней.

Морские водоросли оказывают благоприятное воздействие на организм не только при приеме внутрь, но и при наружном применении. Так, при включении густого экстракта в состав шампуня способствует обогащению волос и кожи головы целым рядом биологически активных веществ (БАВ). Он укрепляет волосяные луковицы, предотвращает выпадение волос, стимулирует рост новых волос, улучшает кровообращение в коже головы, снимает раздражение и зуд, придает волосам блеск и шелковистость. Кроме того, экстракт морских водорослей обладает противовоспалительными, антибактериальными и противогрибковыми свойствами, что делает его эффективным средством для борьбы с перхотью и другими заболеваниями кожи головы. При выборе вспомогательных веществ при разработке шампуня также учитывается их натуральность и экологичность. Конечный продукт должен гармонизировать с термином «натуральная косметика» и соответствовать требованиям сегодняшних тенденций.

В связи с вышеизложенным, **целью** настоящего исследования являлась разработка наиболее оптимального состава шампуня на основе густого экстракта морской водоросли аскофиллума узловатого и рассмотрение некоторых свойств полученного продукта.

Для приготовления шампуня использовалась мешалка верхнеприводная HS-30D(WiseStir), весы лабораторные SE612-C(САРТОГОСМ), рН-метр, нагревательная лабораторная плита, стакан лабораторный, цилиндр стеклянный. Технология заключалась в следующем: в одной емкости гомогенизировали компоненты ПАВ (анионный и амфифильный) в течение 10 минут на нагревательной плите, во второй солиubilizировали все жирорастворимые компоненты и добавили еще одну комбинацию ПАВ (неионогенный и амфифильный); во вторую емкость вносили увлажнитель, регуляторы кислотности и консервант. Затем объединили все составляющие и добавили загуститель. Состав шампуня № 1 и № 2 представлен в таблице 1.

Методика определения пенообразования во времени была следующая:

Шампунь помещали в стеклянный стаканчик на 200 мл, залили 50 мл дистиллированной воды и тщательно перемешали стеклянной палочкой до полного растворения. Затем стакан с исследуемым образцом 40 секунд интенсивно перемешивали до появления пены. После чего определили высоту образовавшейся пены, а также провели исследование устойчивости пены во времени.

Данные о результатах устойчивости пены во времени состава № 1 и № 2 представлены в таблице 2. По приведенным показателям можно сделать вывод об устойчивости пенообразования во времени (не более 0,8 согласно ГОСТ 31696-2012) и об пенообразующей способности (не менее 10,0 согласно ГОСТ 31696-2012), что говорит о подходящем выбранном ПАВ в комбинации с другими составляющими. Состав шампуня № 2 показал лучший результат пенообразующей способности.

**Таблица 1 – Состав шампуня на основе Аскофиллума узловатого**

Состав № 1		Состав № 2	
Наименование компонента	Содержание, %	Наименование компонента	Содержание, %
ЛПАВ	10,0	Сульфокцинат натрия	12,0
Густой экстракт Аскофиллума	10,0	Кокамидопропилбетаин	10,0
Кокосульфат натрия	8,0	Густой экстракт Аскофиллума	10,0

<i>Состав № 1</i>		<i>Состав № 2</i>	
Наименование компонента	Содержание, %	Наименование компонента	Содержание, %
Акипософт 100 БВЦ со-АПАВ	7,0	Кокоглюкозид	8,0
Поликватерниум	4,0	Глицерин	3,0
Сахарный ПАВ Децил глюкозид	3,0	Пантенол	3,0
Загуститель	2,5	Хлорид натрия	1,0
Полисорбат (ГВИН-80)	2,0	Гуаровая камедь	1,0
Водорастворимое масло Виноградной косточки	1,0	Консервант	0,5
Консервант	0,5	Лимонная кислота	0,25
Лайма эфирное масло	0,25	Эфирное масло апельсина	0,25
Лимонная кислота	0,25	Эфирное масло мяты	0,1
Трилон Б	0,1	Перламутр	0,1
Дистиллированная вода	До 100	Дистиллированная вода	До 100

**Таблица 2 – Зависимость объема пены от времени и температуры (70 °С) при выбранной комбинации ПАВ в составе № 1 и составе № 2**

Концентрация, г/л	<i>Состав № 1</i>			<i>Состав № 2</i>		
	Объем пены, мл. V		Время, мин t	Объем пены, мл. V		Время, мин t
	Холодная вода	Горячая вода		Холодная вода	Горячая вода	
5	18	15	0	21	17	0
	15	13	5	17	15	5
	13	12	10	15	14	10
	13	10	15	14	13	15
2,5	17	14	0	19	16	0
	15	13	5	18	15	5
	13	12	10	15	13	10
	12	11	15	13	11	15
1,25	15	13	0	15	13	0
	14	12	5	13	11	5
	12	10	10	11	9	10
	10	8	15	9	8	15
0,6	10	7	0	11	9	0
	8	6	5	9	8	5
	7	5	10	8	7	10
	6	4	15	7	6	15

При данной комбинации составов на рН-метре водородный показатель составил 6,07 состава № 1 и 5,88 состава № 2, что входит в допустимый диапазон (5,0-8,5 согласно ГОСТ 31696-2012).

Таким образом, разработка шампуня на основе бурых водорослей является перспективным направлением вследствие своей полезности и безопасности для потребителя и окружающей среды. Для двух полученных шампуней на основе густого экстракта Аскофиллума узловатого была определена пенообразующая способность, устойчивость пены и водородный показатель, которые соответствуют требованиям. Состав шампуня № 2 выбран в качестве наиболее оптимального.

#### **ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ**

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.47.35 Косметика

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

Изтелеуова Э.Е., PhD докторант 1 курса

Руководители: **Бексжанова Т.С.**, PhD, доцент кафедры Инженерных дисциплин и надлежащих практик,**Сакипова З.Б.**, докт. фарм. наук, профессор, декан Школы Фармации

Казахский Национальный Медицинский Университет им. С. Д. Асфендиярова

050012, Алматы, ул. Толе би, д. 94, Казахстан

**E-mail:** izteleuova.00@gmail.com

Растительные лекарственные средства веками использовались в разных культурах по всему миру, и их популярность продолжает расти в наше время благодаря предполагаемой безопасности и эффективности. Эта исследовательская работа посвящена фармацевтической разработке лекарственных средств растительного происхождения, уделено особое внимание ключевым аспектам, таким как отбор растений, фитохимический анализ, разработка рецептов, доклинические исследования, клинические испытания, нормативные соображения и перспективы на будущее. Исследуя эти аспекты, данная статья направлена на то, чтобы дать представление о научном процессе, лежащем в основе разработки лекарственных средств растительного происхождения, и подчеркнуть их потенциал в качестве ценных терапевтических средств.

**Ключевые слова:** *лекарственные средства растительного происхождения, селекция растений, фитохимический анализ, доклинические исследования, клинические испытания.*

Фитопрепараты, полученные из растительных источников, стали неотъемлемой частью систем традиционной медицины во всем мире. В последние годы наблюдается возрождение интереса к фитопрепаратам в связи с повышением осведомленности о натуральных продуктах и их потенциальной пользе для здоровья. В этом разделе представлен обзор фармацевтических разработок лекарственных средств растительного происхождения, подчеркивающий важность научной строгости в использовании терапевтического потенциала растительных компонентов.

Выбор подходящих растительных источников является важным первым шагом в фармацевтической разработке растительных лекарственных средств. В этом разделе обсуждаются критерии отбора растений, включая традиционное использование, фитохимический профиль, соображения безопасности, устойчивость и доступность. Также рассматриваются тематические исследования, демонстрирующие успешный выбор растений для конкретных терапевтических целей.

Фитохимический анализ играет ключевую роль в выявлении и количественном определении биологически активных компонентов, присутствующих в растительных лекарствах. Для характеристики химического состава растительных экстрактов используются такие методы, как хроматография, спектроскопия и масс-спектрометрия. В этом разделе рассматривается важность фитохимического анализа для контроля качества и стандартизации лекарственных средств растительного происхождения.

Разработка рецептуры направлена на оптимизацию доставки растительных экстрактов для достижения максимальной терапевтической эффективности. В этом разделе рассматриваются различные лекарственные формы, включая капсулы, таблетки, настойки и препараты для местного применения. Такие аспекты, как биодоступность, стабильность, однородность дозы и приемлемость для пациента, обсуждаются в контексте разработки рецептуры.

Доклинические исследования проводятся для оценки безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств растительного происхождения на животных моделях. В этом разделе рассматриваются структура и цели доклинических исследований, включая тестирование острой и хронической токсичности, фармакокинетическое профилирование и механистические исследования. Также рассматривается роль доклинических данных при выборе дозы для клинических испытаний.

Клинические испытания необходимы для оценки безопасности и эффективности лекарственных средств растительного происхождения на людях. В этом разделе обсуждается разработка, внедрение и интерпретация клинических испытаний растительных продуктов. Рассматриваются такие аспекты, как набор пациентов, рандомизация, ослепление и выбор конечной точки, а также проблемы, характерные для исследований в области фитотерапии.

Нормативно-правовая база, регулирующая разработку, производство и сбыт лекарственных средств растительного происхождения, различается во всем мире. В этом разделе представлен обзор нормативных аспектов, включая регистрацию продукта, стандарты контроля качества, требования к маркировке и постмаркетинговый надзор. Также обсуждается роль регулирующих органов в обеспечении безопасности и качества лекарственных средств растительного происхождения.

Фармацевтическая разработка лекарственных средств растительного происхождения является динамично развивающейся областью с постоянными достижениями в области научного понимания и технологий. В этом разделе рассматриваются новые тенденции и перспективы исследований в области фитотерапии, включая инновационные рецептуры, системы доставки лекарств и основанную на фактических данных интеграцию с традиционной медициной. Также освещаются возможности сотрудничества между научными кругами, промышленностью и регулирующими органами.

Фармацевтическая разработка лекарственных средств растительного происхождения – это многогранный процесс, который объединяет традиционные знания с современными научными подходами. Систематически исследуя селекцию растений, фитохимический анализ, разработку рецептов, доклинические исследования, клинические испытания,

нормативные соображения и перспективы на будущее, эта исследовательская работа проливает свет на сложный путь доставки растительных лекарственных средств от природы на полки аптек. Непрерывные исследования, сотрудничество и надзор со стороны регулирующих органов необходимы для полной реализации потенциала растительных лекарственных средств как безопасных и эффективных терапевтических средств для глобального здравоохранения.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.00 Фармакология

76.31.31 Фармакогнозия

76.31.35 Фармхимия

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

УДК 544.776

### МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КРИТИЧЕСКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ МИЦЕЛЛООБРАЗОВАНИЯ НА ПРИМЕРЕ ОЛЕАТА НАТРИЯ

Казимирова А.В., студ. 3 курса, Селякова Л.С., студ. 3 курса

Руководитель: Павлова Е.Ю., канд. хим. наук, доцент кафедры физической и коллоидной химии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: aleksandra.kazimirova@spcpu.ru

Проведено определение критической концентрации мицеллообразования для ионогенного ПАВ – олеата натрия различными методами: по поверхностному натяжению растворов ПАВ, оптической плотности, электропроводности, обсуждена возможность применения показателя преломления и времени истечения для определения критической концентрации мицеллообразования. Полученные значения сопоставлены с литературными данными.

**Ключевые слова:** олеат натрия, мицеллы, поверхностно-активные вещества (ПАВ), критическая концентрация мицеллообразования (ККМ).

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) используют для стабилизации дисперсных систем за счет уменьшения поверхностного натяжения и создания адсорбционных слоев, определения удельной поверхности твердых адсорбентов, инверсии смачивания, а их мицеллярные растворы – для солюбилизации различных веществ. Процессы солюбилизации могут использоваться как для растворения и удаления с поверхности загрязнений в составе косметических, моющих средств, так и для растворения активных компонентов и лекарственных веществ. Таким образом, при лечении заболеваний стабильные мицеллы, сформированные биосовместимыми полимерными ПАВ, используются как средства доставки инкапсулированных молекулярных зондов и лекарственных препаратов в виде гидрофобных частиц [1-4]. Одним из важных параметров, отражающих свойства мицеллообразующих ПАВ – критическая концентрация мицеллообразования (ККМ). При этой концентрации ПАВ образуются мицеллы ПАВ, а значения адсорбции мицеллообразующих ПАВ достигают максимальных значений. Ее стоит учитывать при изучении процесса адсорбции, процесса солюбилизации и моющих свойств.

Существуют различные методы определения ККМ, в основе которых лежит зависимость измеряемой величины от концентрации ПАВ. В качестве измеряемой величины, согласно литературным данным, может использоваться электропроводность, оптическая плотность, вязкость растворов (время истечения жидкости), показатель преломления, осмотическое давление, поверхностное натяжение [1-2]. Помимо указанных методов могут использоваться методы флуориметрии с добавками, краевой угол смачивания, интерференционная картина пучка лазера, сформированного под действием неодимового магнита [3]. Каждый из указанных методов имеет недостатки. Например, кондуктометрический метод может использоваться только для определения ККМ ионогенных ПАВ. Те способы, которые могут применяться для измерения ККМ ПАВ независимо от заряда полярной группы молекул, могут быть чувствительны к наличию примесей, не подходят для ПАВ с различной длиной углеводородной части и значениями ККМ менее 100 мкмоль/л, иметь неудовлетворительную точность при измерении ККМ промышленных ПАВ [3].

В литературных данных встречается большой разброс значений ККМ для олеата лития [5]. В данной работе используются различные методы определения ККМ: фотометрический, кондуктометрический, тензиометрический. Полученные данные сопоставляются с литературными. Обсуждается возможность применения рефрактометрического и вискозиметрического метода.

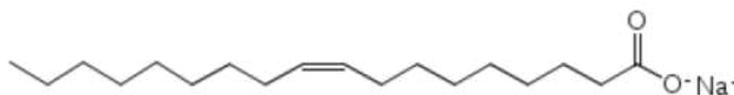


Рисунок 1. Структурная формула олеата натрия

**Материалы и методы.** Для определения ККМ были приготовлены растворы олеиновокислого натрия (компания «Реахим» с содержанием основного вещества 98 % и более) с концентрациями 0,00025 от 0,25 до 10 ммоль/л. Растворы готовились на бидистиллированной воде с электропроводностью 3,2 мкСм/см.

Для фотометрического анализа использовался спектрофотометр КФК-3КМ ООО «Юнико-СИС». Измерения проводились при длине волны 325 нм, где отсутствует поглощение самим веществом из-за окраски.

Для кондуктометрии использовался кондуктометр FP 30 (Mettler-Toledo). Для калибровки прибора использовались растворы хлорида калия в соответствии с инструкцией к прибору.

Для определения поверхностного натяжения в отличие от работы «К вопросу о критической концентрации мицеллообразования олеата натрия» [6] использовался метод отрыва кольца на тензиометре Дю Нуио. Измерены углы закручивания струны для воды и исследуемых растворов, затем поверхностное натяжение растворов рассчитано по формуле:

$$\sigma = \frac{\sigma_0}{\varphi_0} \cdot \varphi,$$

где  $\sigma_0$ ,  $\sigma$  – поверхностное натяжение воды и раствора соответственно ( $\sigma_0 = 75,75 \text{ Дж/м}^2$ ),  $\varphi_0$ ,  $\varphi$  – углы закручивания для воды и раствора.

Помимо указанных приборов использовался лабораторный рефрактометр ИРФ-454Б2М и вискозиметр Брукфильда с диаметром капилляра 0,56 мм.

**Результаты и обсуждение.** По результатам фотометрического определения построена зависимость оптической плотности от абсолютных значений логарифма концентрации (рис. 2). В программе Excel построены две линии тренда, рассчитана точка пересечения этих линий. Полученный логарифм концентрации – 2,86, тогда определенное значение ККМ – 1,3 ммоль/л.

Полученные результаты практически совпадают с результатами кондуктометрического титрования. По зависимости удельной электропроводности от абсолютных значений логарифма концентрации (рис. 3) по линиям тренда логарифм концентрации – 2,89, тогда ККМ – 1,3 ммоль/л.

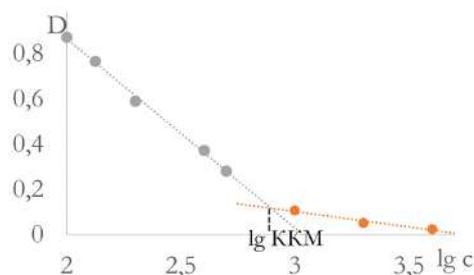


Рисунок 2. Определение lgККМ по оптической плотности

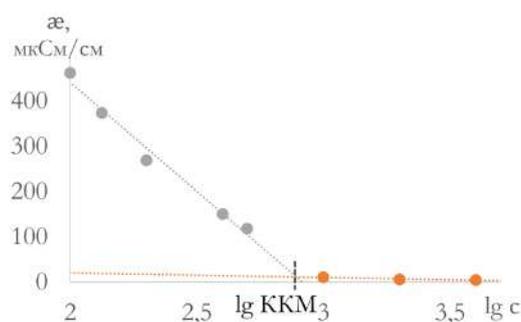


Рисунок 3. Определение lgККМ по удельной электропроводности

На рис. 4 представлена зависимость поверхностного натяжения от концентрации олеата натрия в растворе. Построены линии тренда. Определенное по пересечению линий тренда значение ККМ 1,5 ммоль/л – чуть больше значений, полученных фотометрическим и кондуктометрическим методом.

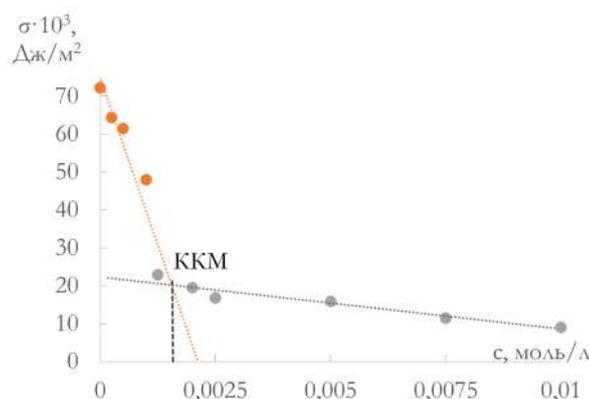


Рисунок 4. Определение ККМ по поверхностному натяжению

Для определения ККМ олеата натрия не подходит вискозиметрический метод, так как размер молекулы сравнительно небольшой и не дает существенного увеличения вязкости, поэтому время течения воды и раствора в пределах погрешности совпадают.

Применение рефрактометрического метода в данном случае выглядят также сомнительным, так как обычно этим методом исследуются довольно большие концентрации веществ (обычно того же порядка, что и у самого растворителя). В литературе встречается пример исследования солюбилизации на термостатируемом рефрактометре ИРФ-23 с точностью  $\pm 1 \cdot 10^{-4}$ , где концентрация солюбилируемого толуола меняется от 0 до 2 мл на 100 мл раствора ТВИН-80, при этом показатель преломления меняется от 1,3345 до 1,3362, т.е. всего на 0,0017 единиц [6]. При низких значениях ККМ как у олеата натрия показатель преломления использовать не представляется возможным ввиду того, что изменение показателя преломления будет близко к погрешности работы прибора.

Согласно литературным данным ККМ олеата натрия в зависимости от метода определения от  $1,3 \cdot 10^{-5}$  до  $2,4 \cdot 10^{-3}$ . В работе «К вопросу о критической концентрации мицеллообразования олеата натрия» [5] значения ККМ лежат в диапазоне  $1,8 \cdot 10^{-3} \div 2,1 \cdot 10^{-3}$ , что близко к полученным значениям, так как погрешность графического метода без использования дополнительных математических и программных средств выше.

**Заключение.** Определена ККМ олеата натрия в водном растворе тремя методами: тензиометрическим, кондуктометрическим и фотометрическим. Диапазон значений ККМ от 1,3 до 1,5 ммоль/л, что совпадает с литературными данными для данных методов. Показана невозможность использования методов рефрактометрии и вискозиметрии для определения ККМ олеата натрия.

Определенные значения могут быть использованы в дальнейшем для определения оптимальных концентраций олеата натрия при изучении процесса солюбилизации, а также будут полезны для исследования ККМ других ПАВ.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.15.00 Физическая химия

31.25.00 Химия высокомолекулярных соединений

## ЛИТЕРАТУРА

1. Наносистемы для доставки антиретровирусных лекарственных средств: возможности, проблемы и перспективы / А. Н. Усеинова, Е. А. Егорова, С. П. Марьяненко, Н. Л. Иванцова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2021. Т. 13. N 4. С. 64-76.
2. Biodegradable polymers in drug delivery and oral vaccination / P. Jana [et al.] // European Polymer Journal. 2021. Vol. 142. P. 110155.
3. Иванова Н. А., Флягин В. М. Способ определения критической концентрации мицеллообразования поверхностно-активных веществ: патент РФ 2743736. Заявл. N 2020123377. 14.07.2020. Опубл. 25.02.2021. Бюл. N 6. URL: [https://new.fips.ru/ofpstorage/BULLETIN/IZPM/2021/02/27/INDEX\\_RU.NTM](https://new.fips.ru/ofpstorage/BULLETIN/IZPM/2021/02/27/INDEX_RU.NTM) (Дата обращения: 14.02.2024)
4. Гулякин И.Д. Солюбилизация как метод повышения растворимости гидрофобных лекарственных веществ // EurasiaScience : Сборник статей XLVIII международной научно-практической конференции, Москва, 30 сентября 2022 года. С. 56
5. Потешнова М. В., Задымова Н. М. Особенности солюбилизующего действия оксиэтилированных непоногенных поверхностно-активных веществ по отношению к толуолу в водной среде // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. 2002. Т. 43. N 3. С. 185-189.
6. К вопросу о критической концентрации мицеллообразования олеата натрия / А. А. Яковлева, С. Н. Чыонг, Ю. В. Придатченко, Е. М. Шуваева // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2013. Т. 1, N 1(4). С. 105-111

## SUMMARY

### METHODS FOR DETERMINING THE CRITICAL CONCENTRATION OF MICELLE FORMATION ON THE EXAMPLE OF SODIUM OLEATE

**Kazimirova A.V.**, 3<sup>rd</sup> year student, **Selyakova L.S.**, 3<sup>rd</sup> year student

Scientific supervisor: **Pavlova E.Y.**, Ph.D., Associate Professor of Department of Physical and Colloid Chemistry  
Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation  
**E-mail:** aleksandra.kazimirova@spcpcu.ru

The critical concentration of micelle formation for an ionic surfactant – sodium oleate was determined by various methods: by the surface tension of surfactant solutions, optical density, electrical conductivity, the possibility of using the refractive index and expiration time to determine the critical concentration of micelle formation was discussed. The obtained values are compared with literature data.

**Key words:** *sodium oleate, micelles, surfactants, critical micelle concentration (CMC).*

## REFERENCES

1. Nanosystems for the delivery of antiretroviral drugs: opportunities, problems, and prospects / A. N. Useinova, S. P. Mar'yanenko, E. A. Egorova, N. L. Ivancova // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2021. Vol. 13. N 4. P. 64-76. (In Russ.)
2. Biodegradable polymers in drug delivery and oral vaccination / P. Jana [et al.] // European Polymer Journal. 2021. Vol. 142. P. 110155.
3. Ivanova N. A., Flyagin V. M. Sposob opredeleniya kriticheskoy koncentracii micelloobrazovaniya poverhnostnoaktivnykh veshchestv: patent RUS 2743736. Appl. N 2020123377. 14.07.2020. Publ. 25.02.2021. Byul. N 6. URL: [https://new.fips.ru/ofpstorage/BULLETIN/IZPM/2021/02/27/INDEX\\_RU.HTM](https://new.fips.ru/ofpstorage/BULLETIN/IZPM/2021/02/27/INDEX_RU.HTM) (Accessed: 14.02.2024) (In Russ.)
4. Gulyakin I.D. Solyubilizatsiya kak metod povysheniya rastvorimosti gidrofobnykh lekarstvennykh veshchestv // EurasiaScience : Sbornik statej XLVIII mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Moscow, 30 September 2022. P. 56 (In Russ.)
5. Poteshnova M. V., Zadymova N. M. Osobennosti solyubiliziruyushchego dejstviya oksietilirovannykh neionogennykh poverhnostno-aktivnykh veshchestv po otnosheniyu k toluolu v vodnoj srede // Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2. Himiya. 2002. Vol. 43. N 3. P. 185-189 (In Russ.)
6. K voprosu o kriticheskoy koncentracii micelloobrazovaniya oleata natriya / A. A. Yakovleva, S. N. Chyong, Yu. V. Pridatchenko, E. M. Shuvaeva // Izvestiya vuzov. Prikladnaya himiya i biotekhnologiya. 2013. Vol. 1, N 1(4). P. 105-111 (In Russ.)

УДК 615.451.16

### СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЭКСТРАКЦИИ АРАЛОЗИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИРОДНЫХ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

**Калета А.А.**, асп. 3 года обучения (ORCID: 0000-0002-0979-2281, Researcher ID: ACM-8897-2022)

Научный руководитель: **Шиков А.Н.**, доктор фармацевтических наук, доцент,  
профессор кафедры технологии лекарственных форм (ORCID: 0000-0003-4351-0695, Researcher ID: B-1804-2008)  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская федерация  
**E-mail:** petrochenko.alyona@pharminnotech.com

**Целью** данного исследования является оценка эффективности применения виброкавитационного гомогенизатора и природных глубоких эвтектических растворителей для экстракции аралозидов А, В, С. В процессе работы проводился качественный анализ с применением высокоэффективной тонкослойной хроматографии, а также относительная количественная оценка с помощью ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (УВЭЖХ-МС/МС). Качественный анализ полученных вытяжек показал наличие аралозида А. При сравнении результатов количественной оценки суммы аралозида А, В, С выход веществ оказался наибольшим в случае, когда использовался виброкавитационный гомогенизатор и растворитель – сорбит с яблочной кислотой (1:1+10 % воды).

**Ключевые слова:** *виброкавитационный гомогенизатор, природные глубокие эвтектические растворители, аралия маньчжурская, высокоэффективная тонкослойная хроматография, ультравысокоэффективная жидкостная хроматография с масс-тандемной масс-спектрометрией.*

Производство лекарственных растительных препаратов является многостадийным и трудоемким процессом, при осуществлении которого необходимо учитывать множество факторов. Первым этапом является экстракция биологически

активных веществ из растительного сырья. Вторым – очистка полученного извлечения от балластных и сопутствующих веществ. Завершающим этапом является контроль качества получаемого продукта. Важнейшим этапом является экстракция, которая должна обеспечивать высокий выход (содержание целевых компонентов должно быть исчерпывающим), высокую селективность/чистоту (наименьшее количество нежелательных коэкстрагированных веществ), высокую чувствительность (возможность проведения количественной оценки), низкий предел обнаружения/количественной оценки (компоненты могут быть оценены в системе при низком содержании и при низком уровне шума в аналитической системе) [1]. Следовательно, необходимо проводить экстракцию таким образом, а также оптимизировать лимитирующие факторы, чтобы достичь вышеперечисленные цели. Для решения данного вопроса совершенствуются существующие методы экстракции, исследуются новые способы интенсификации, проводится поиск растворителей с лучшей экстрагирующей способностью.

Одним из традиционных методов экстракции является мацерация. Однако экстрагирование с применением данного метода происходит только за счет молекулярной диффузии, что объясняет его низкую эффективность. Среди одного из перспективных способов интенсификации процесса экстракции – применение виброкавитационного гомогенизатора (ВКГ). Его использование позволяет сократить время экстрагирования до 15-30 мин, а также увеличить выход действующих веществ [2]. Открытие природных глубоких эвтектических растворителей послужило основой для изучения их экстрагирующих способностей [3], а также применения в качестве растворителей фармацевтической промышленности. Такие растворители характеризуются образованием жидкой эвтектической смеси компонентов, которые являются первичными метаболитами живых клеток. Предполагается, что в растительной клетке они представляют собой иную среду для растворения активных веществ, отличную от водной и липидной [4]. Отличительными особенностями таких растворителей являются низкая температура плавления, химическая и термическая стабильность, низкая летучесть, биоразлагаемость и др. [3].

В качестве объекта исследования используется растительное сырье – корни Аралии маньчжурской (*Aralia elata* var. *mandshurica* (Rupr. & Maxim.) J.Wen (1994)). Растение представляет интерес для производства лекарственных растительных препаратов в связи с доказанной адаптогенной активностью. В связи с этим на территории Российской Федерации зарегистрирована настойка аралии, производимая с использованием 70 % этилового спирта [5], который имеет ряд недостатков как растворитель, в том числе он является фармакологически неиндифферентным.

Использование виброкавитационного гомогенизатора совместно с природными глубокими эвтектическими растворителями ранее не исследовалось. Таким образом, **целью исследования** является оценка эффективности применения виброкавитационного гомогенизатора и природных глубоких эвтектических растворителей для экстракции аралозидов А, В, С. В процессе работы проводился качественный анализ с применением высокоэффективной тонкослойной хроматографии, а также относительная количественная оценка с помощью ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-детектированием.

**Материалы и методы.** Высушенное и измельченное сырье, полученное из питомника в Хабаровском крае Российской Федерации, смешивали с двумя составами природных глубоких эвтектических растворителей в соотношении 1:40 (таблица 1). Данные растворители были выбраны по результатам предыдущего исследования [6], состав с молочной кислотой был исключен из-за потенциального некротического действия при внутреннем применении. Приготовление растворителей осуществлялось в соответствии с методикой, описанной ранее [3].

**Таблица 1 – Составы природных глубоких эвтектических растворителей**

Шифр растворителя	Компонент 1	Компонент 2	Молярное соотношение	Содержание воды (%)
ND1	Холина хлорид ( $\geq 99$ %)	Яблочная кислота ( $\geq 99$ %)	1:1	-
ND2	Сорбит ( $\geq 99$ %)	Яблочная кислота ( $\geq 99$ %)	1:1	10

1. **Мацерация:** экстракция проводилась при 60 °С в течение 60 мин при непрерывном перемешивании (300 об/мин) на магнитной мешалке с нагревом (Labtech Daihan LMS-2003D, Южная Корея).

2. **Виброкавитационная экстракция:** сырье с экстрагентом предварительно выдерживалось в течение 15 мин. Затем помещалось в виброкавитационный гомогенизатор (лабораторный образец аппарата, разработанный в СПбГТУ(ТИ)) и обрабатывалось в течение 5 минут при 2700 об/мин (50 Гц).

Полученные вытяжки фильтровали, жидкая фаза (2,0 г) растворялась в воде (3 мл). Все образцы анализировались трижды. Также подвергались анализу смеси образцов, образцы растворителей.

2 мкл экстрактов, полученных с использованием виброкавитационного гомогенизатора анализировали методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ) с помощью HPTLC PRO SYSTEM (CAMAG AG, Швейцария). Также на пластину наносили раствор стандартного образца аралозид А (SNC International Co., Limited, Китай,  $\geq 99$  %). Для анализа использовалась система: этилацетат – метанол – вода – хлороформ в соотношении (15:40:22:9). Детектирование в видимом свете проводилась после обработки раствором серной кислоты в метаноле (1:10).

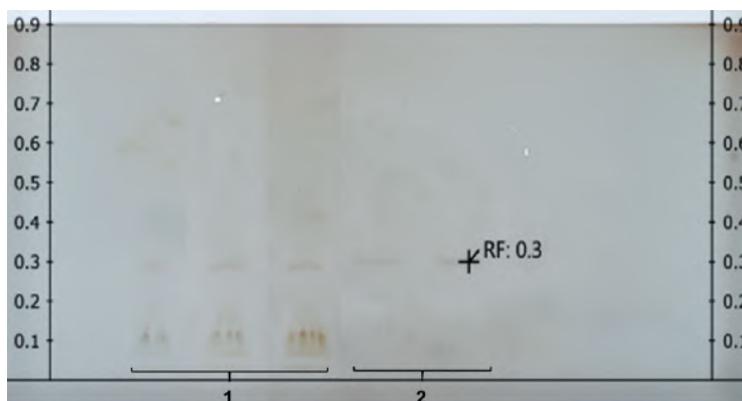
5 мкл анализировали методом обращенно-фазовой ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией в условиях, указанных в таблице 2.

**Таблица 2 – Условия проведения анализа УВЭЖХ-МС/МС**

Параметр	Значение параметра
Система УВЭЖХ	Dionex UltiMate 3000 (Thermo Fisher Scientific, Германия)
Масс-спектрометр (гибридный)	LTQ-Orbitrap Elite (Thermo Fisher Scientific, Германия)
Колонка	EC 150/2 Nucleoshell RP18 (фаза C18, 2 мм × 150 мм, 2,7 μм)
Объем пробы	5 мкл
Скорость потока	0,4 мл/мин
Температуры колонки	40 °С
Элюент А	формнат аммония (0,3 ммоль/л)
Элюент Б	ацетонитрил
Режим элюирования	Изократический режим до 5 % элюента Б – 2 мин Градиентный режим до 95 % элюента Б – 17 мин
Режим работы	позитивная, негативная ионизация
<i>Положительный режим ионизации</i>	
Напряжение ионного распыления	4,0 кВ
Температура капилляра	325 °С
<i>Негативный режим ионизации</i>	
Напряжение ионного распыления	3,8 кВ
Температура капилляра	275 °С

Обработка хроматографических данных проводилась с помощью программы Xcalibur (Thermo Fisher Scientific, Германия), MS Dial 4.9 (RIKEN CSRS/IMS, Япония).

**Результаты и обсуждение.** При ВЭТСХ-анализе экстрактов, полученных с использованием виброкавитационного гомогенизатора, был обнаружен аралозид А, что можно заметить на рисунке 1. Рассчитана величина  $R_f = 0,3$ . Однако необходимо отметить недостаток использования водного раствора природных глубоких эвтектических растворителей, что оставляет след при прохождении фронта летучего растворителя.



**Рисунок 1. Хроматограммы: 1 – экстракта, полученного с использованием холина хлорида-яблочной кислоты (1:1) и виброкавитационного гомогенизатора; 2 – стандартного образца аралозид А.**

**Система: этилацетат – метанол – вода – хлороформ в соотношении (15:40:22:9).**

**Детектирование в видимом свете после обработки раствором серной кислоты в метаноле (1:10)**

Аралозиды А, В и С являются маркерными биологически активными компонентами аралии, которые рекомендованы Российской и Белорусской фармакопеями для контроля качества лекарственных препаратов Аралии маньчжурской [7]. Количественный анализ основывался на интеграции соответствующих масс-хроматограмм (extracted ion chromatograms, XICs,  $m/z$  0.02) для  $m/z$  925.4796;  $m/z$  1057.5255 и  $m/z$  1087.5308, соответствующие [M-H]<sup>-</sup> ионы аралозидов А, В и С, соответственно, и интегрировали их характерные хроматографические пики у R 10,62; 10,63 и 10,34 соответственно (которые были определены на основе дополнительных спектров МС/МС) (рис. 2).

Аралозиды А, В, С имеют сходную структуру, следовательно можно ожидать, что они имеют подобную эффективность ионизации. Поэтому проводилось сравнение суммы интенсивности их сигналов в экстрактах, полученных с использованием метода мацерации и виброкавитационного гомогенизатора для двух природных глубоких эвтектических растворителей (рис. 3).

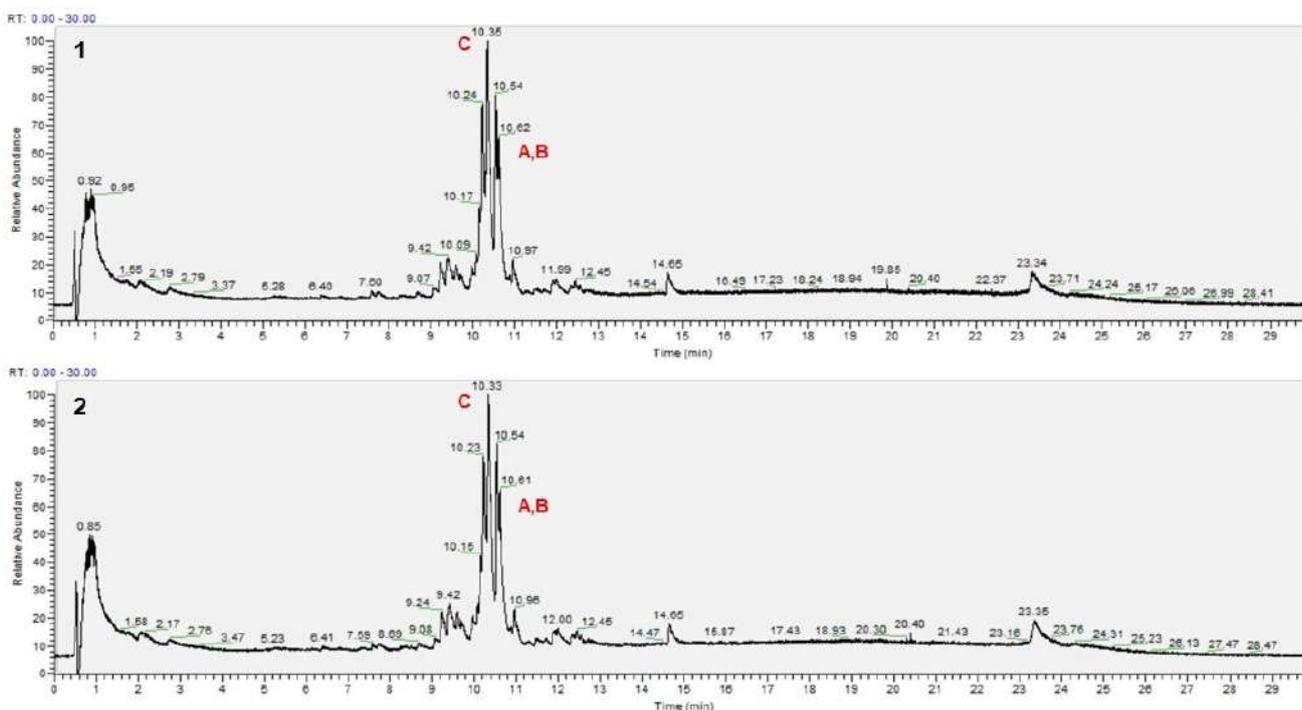


Рисунок 2. Хроматограммы полученных экстрактов на основе сорбита-яблочной кислоты (1:1+10 % воды): 1 – при помощи метода мацерации, 2 – с использованием виброкавитационного гомогенизатора; А,В,С – обозначение соответствующих аралозидов

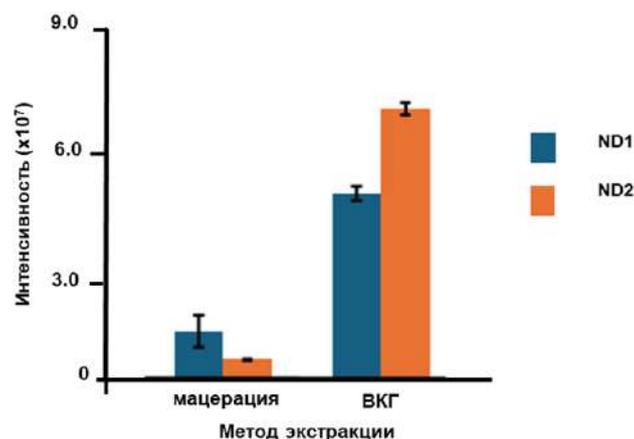


Рисунок 3. Сумма интенсивностей сигналов аралозидов А, В, С при различных методах экстракции с природными глубокими эвтектическими растворителями: ND1 – холин хлорид-яблочная кислота (1:1), ND2 – сорбит-яблочная кислота (1:1+10% воды) (ВКГ – виброкавитационный гомогенизатор)

Экстракция с использованием виброкавитационного гомогенизатора оказалась эффективнее, чем мацерация (рис. 3). Однако следует отметить, что относительное содержание суммы аралозидов в экстрактах, полученных методом мацерации в ND1 оказалось выше, чем в ND2, тогда как с использованием виброкавитационной экстракции эффективность противоположная.

Данное явление возможно связано с тем, что обработка сырья в виброкавитационном гомогенизаторе сочетает в себе ультразвуковое воздействие и механическое разрушение растительного материала с последующей интенсивной циркуляцией тонкой суспензии с экстрагентом. Вследствие механического разрушения части растительных клеток растворяются, метаболиты из них вымываются, что увеличивает выход экстракции. Диффузия целевых метаболитов через клеточные мембраны сопровождается растворением веществ из разрушенных клеточных тканей и ускоряется за счет увеличения поверхности межфазного контакта. Это приводит к существенно более быстрому насыщению растворителя активными соединениями и, следовательно, к значительной экономии времени и увеличению выхода экстракции.

**Выводы.** Впервые для экстракции биологически активных веществ были использованы природные глубокие эвтектические растворители и обработка в виброкавитационном гомогенизаторе. Качественный анализ полученных вытяжек показал наличие аралозида А. При сравнении результатов количественной оценки суммы аралозида А, В, С выход веществ оказался наибольшим в том случае, когда использовался виброкавитационный гомогенизатор и растворитель – сорбит с яблочной кислотой (1:1+10 % воды). Следует отметить, что механизм экстракции с использованием виброкавитационного гомогенизатора и природных глубоких эвтектических растворителей требует углубленного изучения.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

87.03.07 Роль отдельных областей знания в решении проблем окружающей среды и использования природных ресурсов

## ЛИТЕРАТУРА

1. Palma, M. Chapter 2. Extraction of Natural Products: Principles and Fundamental Aspects // Green Chemistry Series / eds. M.A. Rostagno, J.M. Prado. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2013. Chapter 2. Extraction of Natural Products. P. 58-88. DOI: 10.1039/9781849737579-00058
2. Сравнительный анализ перспективных методов экстрагирования для получения извлечений из семян пажитника сенного / С. С. Белокуров, Е. В. Флисюк, И. А. Наркевич [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019. N 8(3). С. 49-55. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-49-55
3. Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology / Y. Dai, J. Van Spronsen, G.-J. Witkamp [et al.] // Analytica chimica acta. 2013. Vol. 766. P. 61-68. DOI: 10.1016/j.aca.2012.12.019
4. Are natural deep eutectic solvents the missing link in understanding cellular metabolism and physiology? / Y. H. Choi, J. Van Spronsen, Y. Dai [et al.] // Plant physiology. 2011. Vol. 156. N 4. P. 1701-1705. DOI: 10.1104/pp.111.178426
5. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (Дата обращения: 07.02.2024)
6. Natural Deep Eutectic Solvents for the Extraction of Triterpene Saponins from *Aralia elata* var. *mandshurica* (Rupr. & Maxim.) J. Wen / A. A. Petrochenko, A. Orlova, N. Frolova, [et al.] // Molecules. 2023. Vol. 28. N 8. P. 3614. DOI: 10.3390/molecules28083614
7. The standardization of officinal medicinal plants used in the Eurasian Economic Union: comparison with other pharmacopoeias / A.O. Whaley, A.K. Whaley, E.L. Kovaleva [et al.] // Phytochemistry Reviews. 2023. P. 1-71. DOI: 10.1007/s11101-023-09887-8

## SUMMARY

### COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF DIFFERENT METHODS AND NATURAL DEEP EUTECTIC SOLVENTS FOR ARALOSIDES EXTRACTION

**Kaleta A.A.**, 3<sup>rd</sup> year post-graduate student (ORCID: 0000-0002-0979-2281, Researcher ID: ACM-8897-2022)

Scientific supervisor: **Shikov A.N.**, doctor of pharmacy, associate professor, professor of the department of technology of pharmaceutical formulations (ORCID: 0000-0003-4351-0695, Researcher ID: B-1804-2008)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** petrochenko.alyona@pharminnotech.com

The aim of this study is to assess the effectiveness of the application of vibrocavitation homogenizer and natural deep eutectic solvents for the extraction of aralosides A, B, C. Qualitative analysis with the use of high-performance thin-layer chromatography was carried out, as well as relative quantitative evaluation by ultra-high-performance liquid chromatography with-tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS). HPTLC analysis shows the presence of araloside A. The results of the quantitative method of the sum of aralosides A, B, C the yield was highest with vibrocavitation homogenizer and sorbitol-malic acid (1:1+10% of water) were used.

**Key words:** *vibrocavitation homogenizer, natural deep eutectic solvents, Aralia mandshurica, high-performance thin-layer chromatography, ultra-high-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry.*

## REFERENCES

1. Palma, M. Chapter 2. Extraction of Natural Products: Principles and Fundamental Aspects // Green Chemistry Series / eds. M.A. Rostagno, J.M. Prado. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2013. Chapter 2. Extraction of Natural Products. P. 58-88. DOI: 10.1039/9781849737579-00058
2. Comparative Analysis of Perspective Extragation Methods for Receiving Extractions from Fenugreek Seeds / S.S. Belokurov, E.V. Flisyuk, I.A. Narkevich [et al.] // Drug development & registration. 2019. Vol. 8. N 3. P. 49-55. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-49-55
3. Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology / Y. Dai, J. Van Spronsen, G.-J. Witkamp [et al.] // Analytica chimica acta. 2013. Vol. 766. P. 61-68. DOI: 10.1016/j.aca.2012.12.019
4. Are natural deep eutectic solvents the missing link in understanding cellular metabolism and physiology? / Y. H. Choi, J. Van Spronsen, Y. Dai [et al.] // Plant physiology. 2011. Vol. 156. N 4. P. 1701-1705. DOI: 10.1104/pp.111.178426
5. State register of medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Accessed 07.02.2024) (In Russ.)
6. Natural Deep Eutectic Solvents for the Extraction of Triterpene Saponins from *Aralia elata* var. *mandshurica* (Rupr. & Maxim.) J. Wen / A. A. Petrochenko, A. Orlova, N. Frolova, [et al.] // Molecules. 2023. Vol. 28. N 8. P. 3614. DOI: 10.3390/molecules28083614
7. The standardization of officinal medicinal plants used in the Eurasian Economic Union: comparison with other pharmacopoeias / A.O. Whaley, A.K. Whaley, E.L. Kovaleva [et al.] // Phytochemistry Reviews. 2023. P. 1-71. DOI: 10.1007/s11101-023-09887-8

## ОЦЕНКА БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАСТВОРИМОСТИ СУБСТАНЦИИ ЭТИЛТИБЕНЗИМИДАЗОЛА ФУМАРАТА

**Касымов И.Д.**, асп. 2 года обучения (ORCID: 0000-0001-6954-3810)

Руководитель: **Марченко А.А.**, канд. фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой промышленной технологии лекарственных препаратов (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

В рамках разработки лекарственной формы с модифицированным высвобождением на основе субстанции этилтибензимидазола фумарата (ЭТБИФ) в настоящей работе описано проведение и представлены результаты оценки биофармацевтической растворимости субстанции ЭТБИФ. Установлено влияние pH среды растворения на растворимость субстанции. Определена скорость растворения субстанции, а также максимальная степень высвобождения в зависимости от среды.

**Ключевые слова:** *этилтибензимидазол, биофармацевтическая растворимость.*

Важным этапом в разработке состава и технологии лекарственного препарата является изучение свойств активной фармацевтической субстанции (АФС), на основе которой ведётся разработка препарата. Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции даёт понимание того, какую лекарственную форму можно использовать и какие технологические подходы применимы к субстанции. Не менее важной является оценка биофармацевтической растворимости. Данные об этих свойствах позволяют классифицировать субстанцию в биофармацевтической классификационной системе (БКС), дают понимание того, как субстанция ведёт себя в физиологическом диапазоне значений pH, а также могут быть полезны при разработке теста «Растворение», если речь идет о твердой лекарственной форме [1-4].

**Целью** данной работы стала оценка биофармацевтической растворимости субстанции ЭТБИФ.

**Материалы и методы.** Объектом исследования стала субстанция этилтибензимидазола фумарата, синтезированная на кафедре органической химии ФГБОУ ВО СПбХФУ. Субстанция является актопротектором и синтетическим адаптогеном – стимулятором работоспособности неистощающего типа, обеспечивающих повышение физической работоспособности и ускоряющих процессы восстановления.

Для проведения теста было использовано следующее оборудование:

- Прибор для теста «Растворение» DT620 (ERWEKA GmbH, Германия)
- Шприцевые фильтры с диаметром пор 0,22 мкм, материал PTFE
- Автоматический дозатор одноканальный (TermoFisher, USA)
- pH-метр FiveEasy F20-Standard (Mettler-Toledo, Швейцария)
- Весы лабораторные электронные SE-224-C (Sartorius AG, Германия)
- Спектрофотометр СФ-2000 (ОКБ Спектр, Россия)

Приготовление буферных растворов:

- Раствор с pH 1,2: в 100 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты растворяют 2,52 г хлорида натрия, доводят раствор водой очищенной до объема 900,0 мл. Потенциометрически доводят pH раствора до 1,2 концентрированной хлористоводородной кислотой, затем доводят объем раствора до 1000,0 мл.

- Раствор с pH 4,5: 63,0 г натрия ацетата безводного растворяют в воде, прибавляют 90,0 мл уксусной кислоты разбавленной (30 %). Доводят pH до 4,5 потенциометрически уксусной кислотой разведенной 30 % и доводят объем раствора водой очищенной до 1000,0 мл.

- Раствор с pH 6,8: 8,97 грамм натрия фосфата двузамещенного двухводного растворяют в воде очищенной, потенциометрически доводят pH раствора до 6,8 концентрированной хлористоводородной кислотой, затем доводят объем раствора до 1000,0 мл.

Методика проведения теста. Испытание проводили с помощью прибора для теста «Растворение» DT620 (ERWEKA GmbH, Германия) с лопастной мешалкой. В каждый сосуд аппарата наливали 500 мл среды растворения (приготовленные заранее буферные растворы), включали перемешивающее устройство (150 об/мин) и термостатировали среды растворения до температуры  $37 \pm 0,5$  °C. Затем в колбу помещали навеску субстанции массой 500 мг, после чего сразу начинали отсчет времени. Отбор проб в количестве 5 мл проводили с помощью автоматического дозатора, пробы фильтровали через шприцевые фильтры в стеклянные флаконы. Периодичность отбора проб составляла 5, 15, 30, 60, 120, 240 и 360 минут. После отбора каждой пробы среда растворения восполнялась чистым буферным раствором. Испытание проводили в двух повторностях для каждой среды растворения.

Количественный анализ: в колбу на 100 мл помещали 1 мл из отобранной пробы, 5 мл 2 М раствора гидроксида натрия, 1 мл спирта этилового 96 %, доводили объем раствора водой очищенной до 100 мл. Добавление спирта и щёлочи было обусловлено тем, что стандартный раствор субстанции ЭТБИФ готовился растворением субстанции в этиловом спирте и в щелочной среде. В качестве растворов сравнения использовали растворы соответствующих буферов с добавлением спирта и щёлочи в аналогичных пробе количествах. Для проверки пригодности метода предварительно были

построены градуировочные графики для каждого буфера. Определение оптической плотности вели при длине волны 289 нм. Типичный спектр субстанции ЭТБИФ для наглядности представлен на рисунке 1.

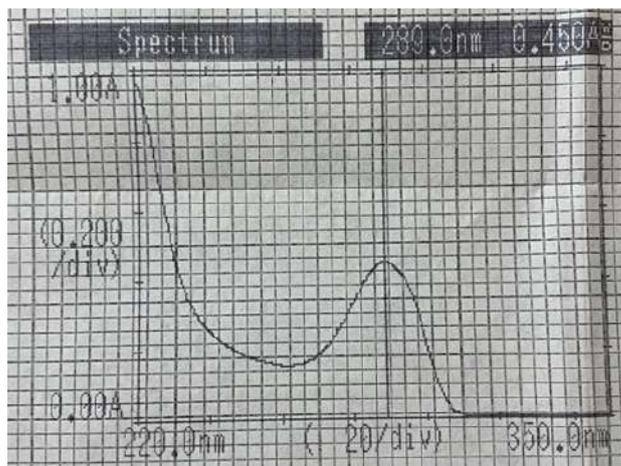


Рисунок 1. Спектр субстанции ЭТБИФ

Результаты и обсуждение. После снятия оптических плотностей с отобранных проб производили расчёт концентраций раствора по формуле:

$$C = \frac{C_0 * D * V}{D_0}$$

где  $C$  – концентрация раствора в пробе,  $C_0$  – концентрация стандартного раствора,

$V$  – учёт разбавления пробы,

$D_0$  – оптическая плотность стандартного раствора.

Далее производили пересчёт концентрации на массу растворившейся навески, и по отношению этой массы к начальной массе навески ЭТБИФ в колбе определяли степень высвобождения субстанции в соответствующий момент времени. По полученным данным были построены графики растворения субстанции:

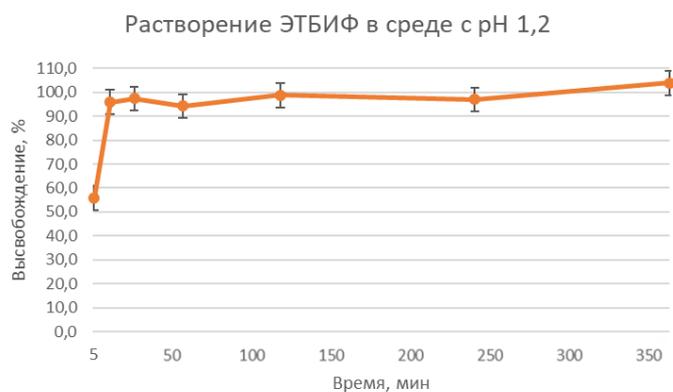


Рисунок 2. Кривая растворения субстанции ЭТБИФ в среде с pH 1,2

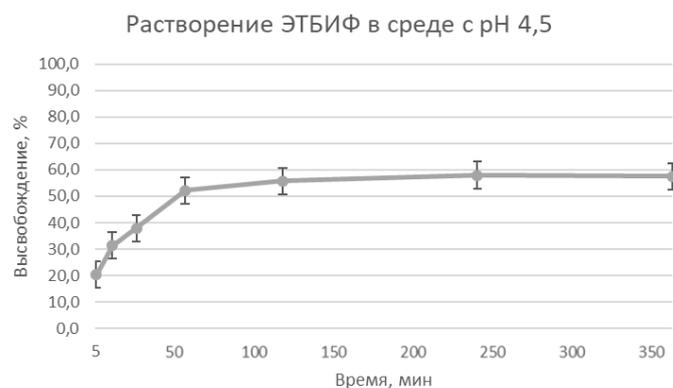


Рисунок 3. Кривая растворения субстанции ЭТБИФ в среде с pH 4,5

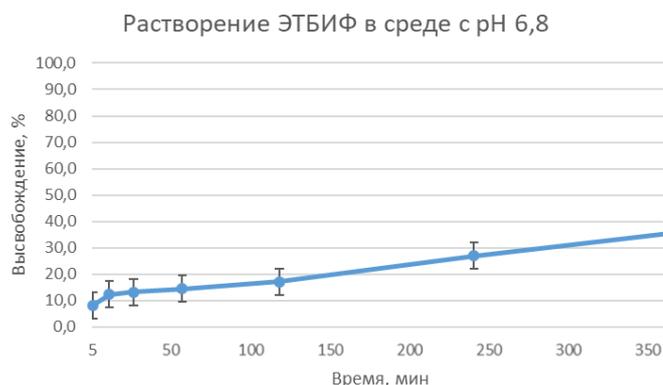


Рисунок 4. Кривая растворения субстанции ЭТБИФ в среде с pH 6,8

Согласно представленным графикам можно сделать вывод, что растворение субстанции ЭТБИФ обладает явной pH зависимостью: чем ниже значение pH, тем лучше происходит растворение субстанции. Кроме того, в среде с pH 1,2 высокая степень растворения субстанции (более 95 %) была достигнута уже через 15 минут, в то время как в более щелочных буферах по истечении времени теста (6 часов) удалось достичь только 60 % растворения субстанции в среде с pH 4,5 и 35 % в среде с pH 6,8. Из этого следует, что на основе данной субстанции перспективной является разработка лекарственного средства с модифицированным высвобождением. Например, для улучшения всасываемости ЛВ в кишечнике имеет смысл повышать растворимость субстанции в щелочных средах. Что касается воздействия кислой среды, здесь обоснованным является выбор матричной лекарственной формы для исключения образования избыточных локальных концентраций ЭТБИФ в среде желудка.

**Заключение.** В ходе работы была проведена оценка биофармацевтической растворимости субстанции ЭТБИФ. Установлено, что растворимость субстанции обладает pH зависимостью. Полученные данные могут быть использованы в разработке лекарственного средства с модифицированным высвобождением на основе субстанции ЭТБИФ.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения N 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России».

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пятигорская Н. В., Николенко Н. С., Кравченко А. Д. Изучение технологических свойств и биофармацевтической растворимости производного фенилтетрагидрохинолиндиона с TRPA1-антагонистической активностью // Фармация. 2022. Т. 71. N 3. С. 42–47. doi.org/10.29296/25419218-2022-03-07
2. Разработка методики проведения теста «Растворение» для таблеток 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия с пролонгированным высвобождением / Е. В. Флисюк, Ю. М. Коцур, И. А. Наркевич [и др.]// Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021 Т. 10. N 4. С. 146–154. doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-146-154
3. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов / И. Е. Сметова, Ю. М. Перова, И. А. Кондратьева [и др.] Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013 Т. 1. N 2. С. 50–61
4. Демина Н. Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. N 2. Р. 56–60

#### SUMMARY

#### EVALUATION OF THE BIOPHARMACEUTICAL SOLUBILITY OF THE SUBSTANCE ETHYLTHIOBENZIMIDAZOLE FUMARATE

**Kasymov I.D.**, 2 year postgraduate student (ORCID: 0000-0001-6954-3810)

Scientific supervisor: **Marchenko A.L.**, Candidate of Pharm. Science, associate professor, head of Department of IDT (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

As part of the development of a modified-release dosage form based on the substance ethylthio benzimidazole fumarate (ETBIF), this work describes the conduct and presents the results of an assessment of the biopharmaceutical solubility of the

substance ETBIF. The effect of the pH of the dissolution medium on the solubility of the substance has been established. The rate of dissolution of the substance, as well as the maximum degree of release, depending on the medium, is determined.

**Key words:** *ethylthiobenzimidazole, biopharmaceutical solubility.*

## REFERENCES

1. Pyatigorskaya N. V., Nikolenko N. S., Kravchenko A. D. Izuchenie tekhnologicheskikh svoystv i biofarmaceuticheskoy rastvorimosti proizvodnogo feniltetragidrohinalindiona s TRPA1-antagonisticheskoy aktivnost'yu // Pharmacy. 2022. Vol. 71. N 3. P. 42–47. doi.org/10/29296/25419218-2022-03-07 (In Russ.)
2. Development of the «Dissolution» Test Method for Tablets of Sodium 4,4<sup>2</sup>-(propanediamido)dibenzoate with Sustained Release. Drug development & registration / E.V. Flisyuk, J.M. Kotsur, I.A. Narkevich [et al.] // Drug development & registration. 2021. Vol. 10. N 4. P. 146–154. doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-146-154 (In Russ.)
3. Dissolution test and modern approaches to assessing the equivalence of drugs / I. E. Smekhova, Yu. M. Perova, I. A. Kondratyeva [et al.] // Drug development & registration. 2013. Vol. 1. N 2. P. 50–61 (In Russ.)
4. Demina N. B. Biopharmaceutical classification system as a tool for the development of design and technology of a dosage form // Drug development & registration. 2017. N 2. P. 56–60 (In Russ.)

УДК 54.084

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ГЕЛЕЙ

Кйба А.В., студ. 3 курса

Руководитель: Фокина А.И., канд. биол. наук, доцент  
ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет»

610000, Приволжский федеральный округ, Кировская область, г. Киров, ул. Московская, д.36, Российская Федерация  
E-mail: kiba.ana@yandex.ru

В статье представлен опыт развития теории и практики потенциометрического определения форм кислорода амперическим и потенциометрическим методом, оценка реализуемости новых методологических подходов для комплексного количественного определения антиоксидантной активности (АОА), основанных на механизмах химического действия антиоксидантов (АО) в организме. Полученные результаты исследования имеют значение, как для электроаналитической химии, так и для смежных областей медицины, биохимии, биофизики, фармации, в которых изучаются процессы свободно-радикального окисления и антиоксидантного действия.

**Ключевые слова:** *антиоксиданты, антиоксидантная активность, потенциометрия, свободнорадикальное окисление, активные формы кислорода, окислительный стресс.*

На протяжении многих лет биологическую роль образующихся в клетках окислителей видели лишь в их токсическом действии. С увеличением уровня окислителей в организме связывают развитие многих заболеваний человека, включая атеросклероз, цирроз печени, катаракту и другие [1–3]. Большинство используемых методик оценки свойств АО, а также термины и единицы измерения содержания АО не всегда универсальны и однозначны [4]. Вследствие этого возникает потребность формирования новых и совершенствования известных методик определения АО и характеристики их АОА в различных веществах, в особенности в объектах фармацевтического и косметического профиля наружного применения.

**Цель работы.** Разработать методику определения АОА объектов синтетического и растительного происхождения фармацевтического и косметического назначения.

**Задачи.** Провести анализ литературы по заданной теме, сформировать методику и оценить эффективность, истинность и универсальность сформированной методики.

Впервые термины «антиоксидант» и «антиоксидантная активность» были использованы в научной работе в 50-х годах прошлого столетия при изучении кинетики процессов окисления различных химических веществ [5]. Понятие «антиоксидант» встречается во многих отраслях науки и промышленности, вследствие чего определение термина «антиоксидант» может существенно различаться.

В настоящее время принято определение, которое предложили в своей книге [6] авторы Берри Холливелл и Джон Гаттерридж. Оно удачно объединяет вещества с различными механизмами действия и принято мировым научным сообществом: «антиоксидант – это любое вещество, которое, присутствуя в низких по сравнению с окисляемым субстратом концентрациях, существенно задерживает или ингибирует его окисление».

Действие АО реализуется на всех уровнях живой материи – от составляющих клеток до тканей организма. Система антиоксидантной защиты организма формируется преимущественно за счет собственной выработки АО (эндогенные АО), но в поддержании этой системы большое значение имеют также АО экзогенного происхождения. Источником их поступления являются продукты питания, биологически активные добавки (БАД), экстракты растительного сырья, а в последнее время стремительно развивается индустрия фармацевтических препаратов антиоксидантного действия.

Интерес к изучению антиоксидантных свойств различных объектов вызван рядом причин, связанных с потреблением живыми организмами молекулярного кислорода. Около 90 % вдыхаемого человеком молекулярного кислорода

вовлекается в метаболический путь, при котором энергия, образовавшаяся при окислении питательных веществ, запасается в митохондриях клеток в виде аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Этот процесс называется окислительным фосфорилированием и осуществляет энергетическое жизнеобеспечение клеток. Вместе с тем, наряду с жизненно необходимым для организма процессом, во всех живых организмах протекают реакции образования из молекулярного кислорода активированных кислородных метаболитов или активных форм кислорода (АКМ, АФК), таких как  $O_2^{\cdot-}$ ;  $HO^{\cdot}$ ;  $RO^{\cdot}$ ;  $H_2O_2$ ;  $ROO^{\cdot}$ ;  $^1O_2$ ;  $OCF$ ;  $NO^{\cdot}$ ;  $ONOO^{\cdot}$ ;  $NO_2^{\cdot}$  [7].

По данным Гельмута Эстербауэра [8] человек за 70 лет жизни потребляет 17000 кг молекулярного кислорода, за это время нарабатывается 800 – 1700 кг АКМ.

АКМ вовлекаются в два разнонаправленных глобальных, но постоянно протекающих биохимических процесса – катаболизме старых и синтезе новых молекул. Однако наличие активных процессов свободно-радикального окисления приводят к избыточному образованию АФК и протеканию соответствующих реакций, при которых АФК, будучи высоко реакционноспособными, приводит к состоянию, называемому «окислительным стрессом», который является важным фактором возникновения и развития многих заболеваний.

При рассмотрении действия АО в биологических средах с химической точки зрения превращения АО сводятся к трем механизмам [9, 10]:

1. реакции переноса электрона с АО на субстрат (реакция окисления АО);
2. реакции переноса атома водорода с АО на субстрат, которые в водных средах можно рассматривать как перенос протона, сопровождающийся переносом электрона (реакция окисления АО);
3. реакции переноса одной или нескольких пар электронов с образованием ковалентной связи по донорно-акцепторному механизму (реакция комплексообразования АО с ионами металлов переменной валентности).

В ходе проведенного анализа патентных и научно-технических источников информации и выявления источников, содержащих сведения о потенциометрическом определении форм кислорода амперическим и потенциометрическим методом не обнаружено. Однако при проведении дополнительного поиска были обнаружены сведения о методах определения интегрального показателя антиоксидантной/антирадикальной емкости (АОЕ – модельный окислитель нерадикальной природы/АРЕ – радикальной природы), характеризующихся признаками, тождественными всем существенным признакам заявленной методики [11].

**Материалы и методы.** Объектом исследования являются способы определения кислорода в растворе. Используются методы потенциометрии, мониторинга уровня растворенного кислорода с помощью анализатора растворенного кислорода (оксиметра). Схема установки для проведения измерений в условиях термостатирования представлена на рисунке 1.

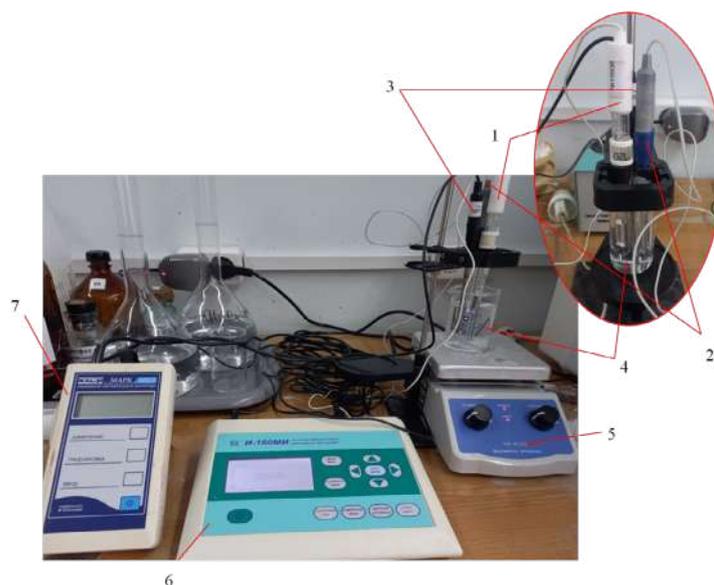


Рисунок 1. Схема установки для проведения измерений в условиях термостатирования:

- 1 – хлорсеребряный электрод, 2 – платиновый электрод, 3 – термометр, 4 – термостатируемая электрохимическая ячейка, 5 – магнитная терморегулируемая мешалка, 6 – pH-метр, 7 – оксиметр

**Результаты и обсуждение.** Определение форм кислорода в растворе амперическим и потенциометрическим методом включала в себя следующие этапы:

1. Установление градуировочной характеристики потенциометрического определения форм кислорода с добавлением разных аликвотных объемов пероксида водорода.

В исследованиях использован метод постоянной ионной силы, где в качестве электролита используется буферный раствор с высокой ионной силой и буферной емкостью. Принимая во внимание, что объекты исследования не относятся к сильным электролитам и их концентрации в растворе не превышают 0,5 мМ, соответственно при диссоциации дают в раствор несоизмеримо малые концентрации анионов и протонов. Тем самым в процессе проведения эксперимента в выбранных условиях ионная сила и pH остаются постоянными.

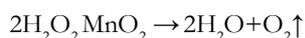
Были приготовлены 0,02 М растворы  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (27,2 г соли в 1 л дистиллированной воды) и  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (35,6 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в 1 л дистиллированной воды). В качестве окислителя был применен пероксид водорода (3 %)

В ячейку вносили 50 мл буферного раствора. С помощью терморегулируемой магнитной мешалки при постоянном перемешивании устанавливали температуру 37 °С. При достижении физиологической температуры и постоянного, не изменяющегося значения ЭДС (Е, мВ) вносили 1 мл раствора пероксида водорода порциями по 0,1 мл, фиксируя значения ЭДС после добавления каждой новой порции. Дополнительно были проведены измерения с добавлением в ячейку 0,1 мл, 0,5 мл, 1,0 мл, 5,0 мл. Измерения были проведены в трехкратной повторности.

На основе изучения зависимости изменения окислительно-восстановительного потенциала системы при введении пероксида водорода можно сделать вывод, что результаты не согласуются между собой и являются некорректными, т.е. методика прямого безреагентного потенциометрического определения форм кислорода не является эффективной. В связи с этим в дальнейшем были проведены еще несколько серий экспериментов с использованием различных реактивов и катализаторов.

2. Установление градуировочной характеристики потенциометрического определения форм кислорода с добавлением разных аликвотных объемов пероксида водорода в присутствии катализатора.

Во втором цикле экспериментов в систему вводили катализатор-восстановитель – оксид марганца (IV). Он является катализатором разложения пероксида водорода:



В ячейку вносили 75 мл буферного раствора. С помощью терморегулируемой магнитной мешалки при постоянном перемешивании устанавливали температуру 37 °С. При достижении физиологической температуры добавили точную навеску оксида марганца (IV). После достижения постоянного, не изменяющегося значения ЭДС (Е, мВ) внесли аликвотный объем раствора перекиси. Измеряли значения ЭДС и количество растворенного кислорода в растворе ( $\Gamma(\text{O}_2)$ ,  $\text{mg}/\text{dm}^3$ ) в течение 70 с.

#### *Изучение роли и влияния оксида марганца (IV)*

С целью изучения роли и влияния оксида марганца (IV) в реакции, протекающей в ячейке, были проведены серии экспериментов без добавления в систему оксида марганца (IV), а также с разными навесками оксида марганца (IV) и разными аликвотными объемами перекиси водорода.

#### *Измерения с точными навесками оксида марганца (IV)*

Для измерения количества растворенного кислорода в растворе в систему вносили 0,1 г оксида марганца (IV), аликвотные объемы перекиси водорода 0,1 мл и 1,0 мл. Для потенциометрического измерения – 0,01 г оксида марганца (IV), аликвотные объемы перекиси водорода 0,1 мл и 1,0 мл.

В ходе эксперимента изучена зависимость изменения окислительно-восстановительного потенциала и количества растворенного кислорода системы при введении в ячейку катализатора.

Результаты потенциометрических измерений не поддаются общей закономерности по сравнению с результатами амперических. В дальнейшем для проведения экспериментов было принято использовать метод амперического определения форм кислорода в растворе с помощью оксиметра.

3. Установление градуировочной характеристики определения форм кислорода амперическим методом.

Третий цикл экспериментов посвящен установлению градуировочной характеристики определения форм кислорода амперическим методом, а также изучению системы при добавлении антисептического геля при различных условиях.

#### *Установление градуировочной зависимости*

В ячейку вносили 50 мл буферного раствора. С помощью терморегулируемой магнитной мешалки при постоянном перемешивании устанавливали температуру 37 °С. При достижении физиологической температуры добавили 0,1 г оксида марганца (IV). После достижения постоянного, не изменяющегося значения ЭДС (Е, мВ) внесли аликвотный объем раствора перекиси – 0,1 мл, 0,5 мл, 1,0 мл, 1,5 мл, 2,0 мл. Измеряли количество растворенного кислорода в растворе ( $\Gamma(\text{O}_2)$ ,  $\text{mg}/\text{dm}^3$ ) в течение 70 с.

#### *Изучение системы при добавлении антисептического геля при различных условиях*

В дальнейшем были проведены эксперименты при добавлении в систему геля со спиртовым экстрактом ромашки, с массовой долей ксантановой камеди 1,0 %. Для этого в ячейку вносили 50 мл буферного раствора. Испытания проводили при комнатной температуре, в ячейку внесли 0,5 г геля, размешали, затем внесли 0,1 г оксида марганца (IV). После достижения постоянного, не изменяющегося значения ЭДС (Е, мВ) внесли аликвотный объем раствора перекиси. Измеряли количество растворенного кислорода в растворе ( $\Gamma(\text{O}_2)$ ,  $\text{mg}/\text{dm}^3$ ) в течение 70 с.

На основании полученных результатов целесообразность использования оксида марганца (IV) попало под сомнение, вследствие чего был проведен эксперимент, в ходе которого в систему с гелем не вносили данный реактив.

Градуировочная характеристика определения форм кислорода амперическим методом основывается на полученных результатах измерений, оформленных в виде графика (рис. 2).



Рисунок 2. Зависимость количества растворенного кислорода в растворе от объема пероксида водорода

Результаты изучения системы при добавлении антисептического геля при различных условиях можно представить в виде следующей зависимости (рис. 3).

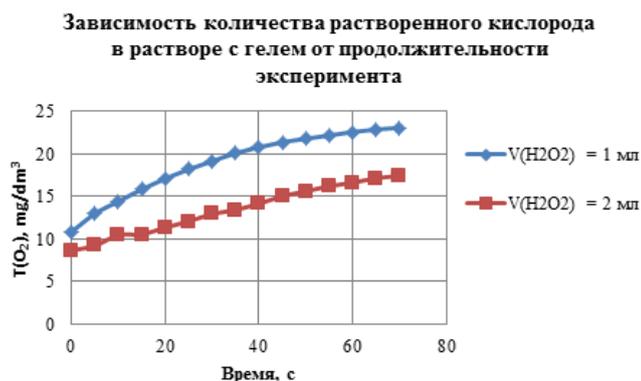


Рисунок 3. Зависимость количества растворенного кислорода в растворе с гелем от продолжительности эксперимента

На основании данного графика целесообразность использования оксида марганца (IV) попала под сомнение. Ниже приведены результаты дополнительного проведенного эксперимента (рис. 4).



Рисунок 4. Зависимость количества растворенного кислорода в растворе с гелем от продолжительности эксперимента (без добавления катализатора)

Таким образом, данные, полученные в экспериментах по исследованию целесообразности использования оксида марганца (IV) в качестве катализатора на модельных растворах, позволяют сделать вывод о том, что в системе, возможно, протекает реакция Фентона с ингибиторами пероксида водорода.

Стоит упомянуть, что реакция разложения пероксида водорода в присутствии катализаторов часто протекает по радикально-цепному механизму, при этом роль катализатора заключается в иницировании свободных радикалов. Так, в реакции Фентона идет реакция переноса электрона с иона металла на молекулу H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> с образованием восстановленного иона металла и очень неустойчивого анион-радикала [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>•-</sup>, который сразу же распадается на анион HO<sup>•</sup> и свободный гидроксильный радикал HO<sup>•</sup>. В свою очередь, радикал HO<sup>•</sup> очень активен. Если в системе есть органические соединения (ксантановая камедь, глицерин, этиловый спирт), то возможны их разнообразные реакции с гидроксильными радикалами. Так, ароматические соединения и оксикислоты окисляются, а непредельные соединения могут присоединить гидроксильные группы по двойной связи, а могут вступить в реакцию полимеризации [12].

Также вероятно, что добавление восстановителя (из геля) приводит к восстановлению оксида марганца (IV), вследствие чего восстановленная форма марганца ещё больше активизирует распад пероксида.

На основании вышесказанного было принято решение использовать другие реактивы.

4. Установление градуировочной характеристики определения форм кислорода амперическим методом в присутствии  $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ .

Данный цикл экспериментов проводился с использованием 0,01 г  $MnSO_4 \cdot 5H_2O$  и 0,001 г глутатиона – природное вещество, отвечающее за антиоксидантные свойства биологических объектов [13], при комнатной температуре.

#### Установление целесообразности использования $MnSO_4 \cdot 5H_2O$

В пробирке растворили небольшое количество  $MnSO_4 \cdot 5H_2O$  в дистиллированной воде. Внесли 0,1 мл  $H_2O_2$  и наблюдали за реакцией – раствор остался прозрачным, бесцветным. В пробирке растворили небольшое количество  $MnSO_4 \cdot 5H_2O$  в буферном растворе. Внесли 0,1 мл  $H_2O_2$  и наблюдали за реакцией – образовалась белая хлопьевидная муть, из-за чего в дальнейшем в качестве буферного раствора использовалась дистиллированная вода.

В дальнейшем в ячейку внесли 30 мл дистиллированной воды и 0,01 г  $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ . При постоянном перемешивании, дождавшись растворения соли, внесли 0,1 мл  $H_2O_2$ . Измеряли количество растворенного кислорода в растворе ( $\Gamma(O_2)$ ,  $mg/dm^3$ ) в течение 70 с. Провели аналогичный эксперимент, но с добавлением глутатиона в систему.

Результаты можно представить в виде графика (рис. 5).



Рисунок 5. Зависимость количества растворенного кислорода в растворе от продолжительности эксперимента

Тиолсодержащие компоненты являются центральными участниками многих биохимических реакций. Трипептид глутатион, содержащий глутаминовую кислоту, цистеин и глицин, является одним из основных участников внутриклеточных редокс-процессов. Показано, что глутатион участвует в процессах антиокислительной защиты, в регуляции клеточного цикла и генной экспрессии [12–13].

С участием тиольной группы цистеинового остатка глутатиона восстанавливаются многие окислители, образующиеся в организме, в том числе пероксид водорода и гидропероксиды липидов. Две молекулы восстановленной формы глутатиона (GSH) при окислении образуют глутатиондисульфид (GSSG) – окисленную форму глутатиона.

На основании полученных данных и теоретических предпосылок можно сделать вывод, что в электрохимической системе, состоящей из дистиллированной воды,  $MnSO_4 \cdot 5H_2O$  в качестве катализатора и  $H_2O_2$  в роли окислителя, глутатион не проявляет должного антиокислительного воздействия, а даже наоборот, способствует разложению пероксида водорода до свободного молекулярного кислорода в ячейке.

Несмотря на широкое использование редокс-пары GSSG/GSH в качестве индикатора изменений редокс-состояния биологической среды данный метод обладает рядом ограничений. Одним из основных можно выделить то, что значения концентраций GSH и GSSG могут быть модифицированы в течение времени из-за искусственного окисления GSH [14].

**Заключение.** Предложенные новые подходы, основанные на реальных механизмах действия АО в организме, к сожалению, не удовлетворяют ряду требований, от которых, в конечном итоге зависит распространение аналитических методик, а именно: простота реализации, доступность аппаратного оформления, «биологическое родство», экспрессность измерения.

Хоть полученные результаты исследования дали лишь предпосылки для предстоящей исследовательской работы, но все же они имеют значение, как для электроаналитической химии, так и для смежных областей медицины, биохимии, биофизики, фармации, в которых изучаются процессы свободно-радикального окисления и антиоксидантного действия.

Перспективы дальнейшего развития предложенной методологии могут быть связаны с поиском новых моделей окислителей радикальной и нерадикальной природы и других реагентов для исследования липофильных объектов.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

90.27.31 Измерения состава и физико-химических свойств веществ

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мартинович Г. Г., Черенкевич С. Н. Окислительно-восстановительные процессы в клетках: Монография. Мн.: БГУ, 2008. 159 с.
2. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: «АРТА», 2008. 284 с.
3. Зенков Н. К. Окислительный стресс. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. 343 с.
4. Wendel A. Enzymes acting against reactive oxygen // *Enzymes: Tools and Targets*. Basel: Karger. 1988. P. 161–167.
5. Эмануэль Н. М., Денисов Е. Т., Майзус З. К. Цепные реакции окисления углеводородов в жидкой фазе. М.: Наука, 1965. 375 с.
6. Ильина И. Г., Рудакова И. П., Самылина И. А. Антиоксиданты: фармацевтические и биохимические аспекты применения // *Фармация*. 2013. N 8. С. 15–18.
7. Кнунянца И. Краткая химическая энциклопедия. М.: Советская энциклопедия, 1961. Т. 1. 1263 с.
8. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL / H. Esterbauer, J. Gebicki, H. Puhl, G. Jurgens // *Free Radical Biology and Medicine*. 1992. Vol. 13. P. 341–390. doi.org/10.1016/0891-5849(92)90181-f
9. Huang D., Ou B., Prior R. L. The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays // *Journal Agricultural Food Chemistry*. 2005. Vol. 53. P. 1841–1856. doi.org/10.1021/jf030723c
10. Perron N. R., Brumaghim J. L.A Review of the Antioxidant Mechanisms of Polyphenol Compounds Related to Iron Binding // *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2009. Vol. 53. P. 75–100. doi.org/10.1007/s12013-009-9043-x
11. Брайнина Х. З., Иванова А. В. Способ определения оксидантной/антиоксидантной активности растворов: патент РФ 2235998. Заявл. N 2002130523/28. 14.11.2002. Опубл. 10.09.2004. Бюл. N 25.
12. Meister A., Anderson M. E. Glutathione // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1983. Vol. 52. P. 711–760. doi.org/10.1146/annurev.bi.52.070183.003431
13. Способ потенциометрического определения антиоксидантной/оксидантной активности с использованием комплексов металлов: патент РФ 2532406 / А. В. Иванова, Е. А. Герасимова, И. А. Кравец, А. И. Матерн. Заявл. N 2013113028/15. 22.03.13. Опубл. 10.11.14. Бюл. N 13.
14. Antioxidant Activity Evaluation Assay Based on Peroxide Radicals Generation and Potentiometric Measurement / Kh. Z. Brainina, E. L. Gerasimova, O. T. Kasaikina // *Analytical Letters*. 2011. Vol. 44. N 8. P. 1405 – 1415.

## SUMMARY

### METHODOLOGICAL APPROACHES FOR DETERMINING THE ANTIOXIDANT PROPERTIES OF GELS

**Kiba A.V.**, 3<sup>st</sup> year student

Supervisor: **Fokina A. I.**, Cand. of Biology Sciences, Associate Professor  
Vyatka State University

610000, Volga Federal District, Kirov Region, Kirov, Moskovskaya str., 36, Russian Federation

**E-mail:** kiba.ana@yandex.ru

The article presents the experience of developing the theory and practice of potentiometric determination of oxygen forms by the ampere and potentiometric method, assessing the feasibility of new methodological approaches for the complex quantitative determination of antioxidant activity (AOA) based on the mechanisms of chemical action of antioxidants (AO) in the body. The obtained research results are important both for electroanalytical chemistry and for related fields of medicine, biochemistry, biophysics, pharmacy, in which the processes of free radical oxidation and antioxidant action are studied.

**Key words:** *antioxidants, antioxidant activity, potentiometry, free radical oxidation, reactive oxygen species, oxidative stress.*

## REFERENCES

1. Martinovich G. G., Cherenkevich S. N. Redox processes in cells: Monograph. Mn.: BSU, 2008. 159 p. (In Russ.)
2. Menshchikova E. B., Zenkov N. K., Lankin V. Z. Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: «ARTA», 2008. 284 p. (In Russ.)
3. Zenkov N. K. Oxidative stress. M.: MAIK «Science/Interperiodics», 2001. 343 p. (In Russ.)
4. Wendel A. Enzymes acting against reactive oxygen // *Enzymes: Tools and Targets*. Basel: Karger. 1988. P. 161–167.
5. Emanuel N. M., Denisov E. T., Maizus Z. K. Chain reactions of hydrocarbon oxidation in the liquid phase. Moscow: Nauka, 1965. 375 p. (In Russ.)
6. Pyina I. G., Rudakova I. P., Samylyna I. A. Antioxidants: pharmaceutical and biochemical aspects of application // *Pharmacy*. 2013. N 8. P. 15–18 (In Russ.)
7. Knunyants I. Brief chemical encyclopedia. M.: Soviet Encyclopedia, 1961. Vol. 1. 1263 p. (In Russ.)
8. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL / H. Esterbauer, J. Gebicki, H. Puhl, G. Jurgens // *Free Radical Biology and Medicine*. 1992. Vol. 13. P. 341–390. doi.org/10.1016/0891-5849(92)90181-f
9. Huang D., Ou B., Prior R. L. The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays // *Journal Agricultural Food Chemistry*. 2005. Vol. 53. P. 1841–1856. doi.org/10.1021/jf030723c
10. Perron N. R., Brumaghim J. L.A Review of the Antioxidant Mechanisms of Polyphenol Compounds Related to Iron Binding // *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2009. Vol. 53. P. 75–100. doi.org/10.1007/s12013-009-9043-x

11. Brainina H. Z., A.V. Ivanova A. V. Method for determining the oxidant/antioxidant activity of solutions: patent RUS 2235998. Appl. 2002130523/28, 14.11.2002. Publ. 09.10.2004. Buyl. N 25. (In Russ.)
12. Meister A., Anderson M. E. Glutathione // Ann. Rev. Biochem. 1983. Vol. 52. P. 711–760. doi.org/10.1146/annurev.bi.52.070183.003431
13. A method for potentiometric determination of antioxidant/oxidant activity using metal complexes: patent RUS 2532406 / A. V. Ivanova, E. L. Gerasimova, I. A. Kravets Appl. 2013113028/15, 03.22.2013. Publ. 11.10.2014. Buyl. N 13 (In Russ.)
14. Antioxidant Activity Evaluation Assay Based on Peroxide Radicals Generation and Potentiometric Measurement / Kh. Z. Brainina, E. L. Gerasimova, O. T. Kasaikina, A. V. Ivanova // Analytical Letters. 2011. V. 44. N 8. P. 1405 – 1415

УДК 61:615.1

## РАЗРАБОТКА ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ФИЛАМЕНТОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ ТВЕРДОЙ ДИСПЕРСИЕЙ ФЕБУКСОСТАТА

Ковалева А.С., студ. 5 курса

Научный руководитель: **Смехова И.Е.**, докт. фарм. наук, доцент,  
профессор кафедры технологии лекарственных форм (ORCID: 0000-0002-0013-4784)  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация  
**E-mail:** anastasiya.kovaleva@spcru.ru

В ходе выполнения работы были подобраны условия для проведения теста «Растворение» для твердой дисперсии фебуксостата в виде филаментов, полученных методом экструзии горячего расплава. Был получен профиль высвобождения вещества из филаментов. Полученные результаты говорят о возможности применения твердой дисперсии фебуксостата для изготовления лекарственных форм.

**Ключевые слова:** *фебуксостат, филаменты, твердая дисперсия, тест «Растворение», подагра.*

За последние два десятилетия заболеваемость подагрой выросла более чем на 60 % и составляет в различных популяциях от 5 до 70 на 1 000 среди мужчин и 1 на 10 среди женщин [1]. Распространённость подагры среди взрослого населения колеблется в европейских странах от 0,9 % до 2,5 %, в США достигает 3,9 %. Заболеваемость в старческом возрасте – в 3 раза чаще, чем среди молодого населения [2].

Основное звено патогенеза подагры – повышенное образование мочевой кислоты, приводящее к ее накоплению в суставах в виде уратных кристаллов. Кристаллы моноурата натрия формируют в синовиальной жидкости и близлежащих тканях так называемые тофусы, которые выступают в качестве триггера острого подагрического артрита, запуская каскад иммунных реакций [2].

Важный компонент лечения подагры и гиперурикемии – уратснижающая терапия. Долгое время единственным доступным препаратом был ингибитор ксантиндегидрогеназы аллопуринол. Ввиду того, что были описаны серьезные токсические реакции при приеме препарата, а также того, что высшая доза аллопуринола не всегда приводила к целевому снижению уровня мочевой кислоты, потребовалась разработка нового препарата [3]. В 2009 году был зарегистрирован более селективный препарат – ингибитор ксантиноксидоредуктазы фебуксостат.

Фебуксостат – вещество, относящееся ко второму классу биофармацевтической классификационной системы (БКС), то есть, биодоступность его препаратов ограничивается скоростью растворения вещества в средах организма. Для увеличения растворимости предложено получение твердой дисперсии фебуксостата с полимером PVP VA 64 (сополимером поливинилпирролидона с винилацетатом), преобразованной методом экструзии горячего расплава в филаменты, из которых в дальнейшем возможно получение таблеток.

Одно из ключевых испытаний качества для твердых лекарственных форм (ЛФ) – тест «Растворение». Он позволяет судить о полноте высвобождения субстанции из ЛФ за определённый временной промежуток. Поэтому разработка методики испытания для филаментов фебуксостата, как полупродукта для получения таблеток, является актуальной и обязательной для подтверждения их качества.

**Цель работы:** разработка теста «Растворение» для филаментов из твердой дисперсии фебуксостата.

В рамках данной работы были поставлены следующие **задачи:** осуществить выбор метода и условий проведения теста «Растворение» для филаментов (подобрать аппарат, скорость вращения, среду растворения и ее объем), разработать методику определения количественного содержания фебуксостата в филаментах, а также количества высвободившегося вещества, построить кривые растворения, получить данные о кинетике растворения фебуксостата как вещества II класса БКС, представленного в виде твердой дисперсии.

**Материалы и методы.** В качестве объектов исследования были использованы полученные методом экструзии горячего расплава филаменты с концентрацией фебуксостата 20 %. Помимо активной фармацевтической субстанции (АФС) в состав расплава входит сополимер винилпирролидона с винилацетатом (полимер PVP VA 64). Для получения раствора стандартного образца была использована субстанция фебуксостата. Филаменты, использованные в исследовании,

были получены младшим научным сотрудником К.А. Гусевым в лаборатории аддитивных технологий на базе Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета.

При разработке методики за основу была взята методика теста «Растворение» для таблеток фебуксостата, приведенные в фармакопейной статье (ФС) [4]. Условия проведения испытания: аппарат «Лопастная мешалка», среда растворения – буферный раствор (фосфатный буфер с  $pH = 6,0$ , состав приведен ниже), объем среды растворения – 900 мл, скорость вращения – 75 об./мин, температура среды растворения ( $37 \pm 0,5$ ) °С, время растворения – 45 мин. Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % от заявленного количества фебуксостата.

Для получения буферного раствора в соответствии с ФС растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата в 800 мл воды, доводят  $pH$  раствора до  $6,00 \pm 0,05$  потенциметрически с помощью калия гидроксида раствора 5 %, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объем раствора водой до метки.

При проведении эксперимента был подобран иной состав буфера. В соответствии с данными Государственной фармакопеи Японии 18-го издания получали 0,05 М фосфатный буферный раствор ( $pH = 6,0$ ): к 50 мл 0,2М раствора дигидрофосфата калия добавляли 5,70 мл 0,2 М раствора гидроксида натрия и доводили водой очищенной до 200 мл.

В фармакопейной методике определение количества перешедшего в раствор вещества проводится методом ВЭЖХ. В качестве метода количественного определения для филаментов была предложена спектрофотометрия как один из наиболее доступных и простых в исполнении методов. Для определения возможности применения метода важно было выявить наличие характеристических показателей спектра (например, максимумов поглощения).

В результате анализа литературы было установлено, что вместо малодоступного и токсичного растворителя метанола, заявленного в ФС, возможно использование 0,1М раствора гидроксида натрия [5]. В дальнейшем при сравнении полученного спектра оказалось, что спектры фебуксостата, полученные как при растворении в метаноле ([6], рис. 1), так и при растворении в 0,1М растворе гидроксида натрия (рис. 2), идентичны, имеют два максимума поглощения при 215 нм и 315 нм.

Экспериментально определили, что при итоговой концентрации (после разведения исходного щелочного раствора с концентрацией 1 мг/мл в среде растворения (фосфатный буферный раствор с  $pH=6,0$ ) в пропорции 1:200), равной 5 мкг/мл, достигается допустимая оптическая плотность  $A \approx 0,35$ .

Таким образом, пришли к заключению, что метод спектрофотометрии подходит для количественного определения фебуксостата.

Испытание проводилось с использованием тестера растворения RC-6 (Guoming®, Китай). Определение оптической плотности проводилось с помощью спектрофотометра СФ-2000 (Россия) и соответствующего ему программного обеспечения для снятия спектров.

Пробы, полученные в результате теста «Растворение», дополнительно разводили в среде растворения: 2 мл профильтрованной пробы переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки средой растворения.

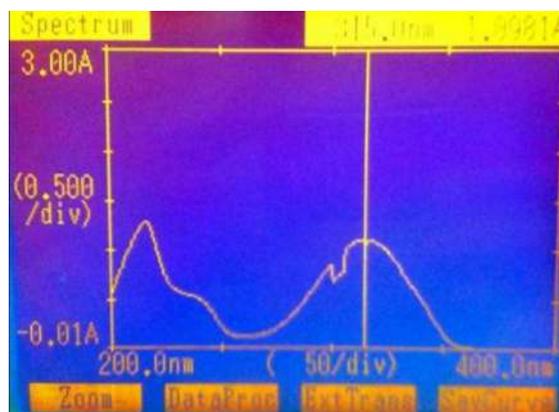


Рисунок 1. Спектр поглощения фебуксостата в метаноле [6]

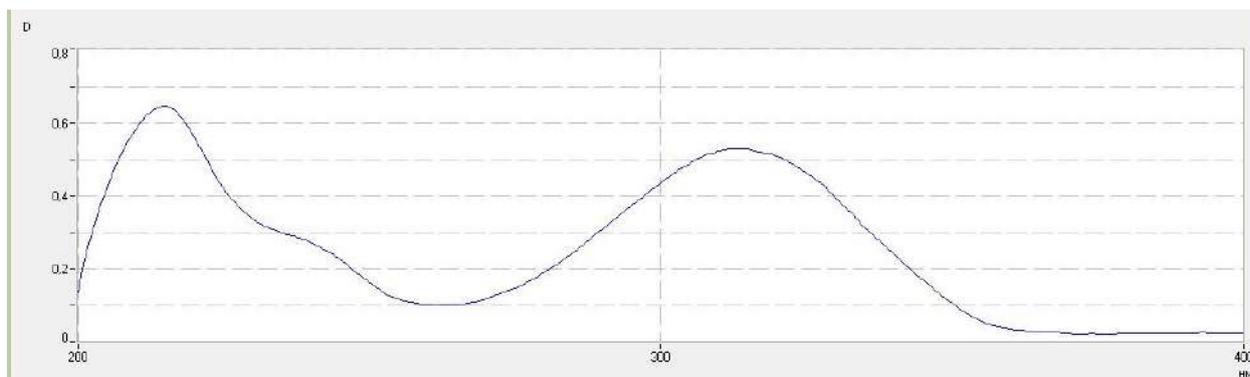


Рисунок 2. Спектр поглощения фебуксостата в фосфатном буферном растворе с  $pH 6,0$

При изучении спектров чистого полимера и филаментов, полученных по аналогичной методике, было установлено, что происходит наложение спектров поглощения полимера и АФС, таким образом, в спектре филаментов не прослеживается максимум при 215 нм (рис. 3). Поэтому в качестве аналитической длины волны для количественного определения фебуксостата была выбрана длина волны 315 нм.

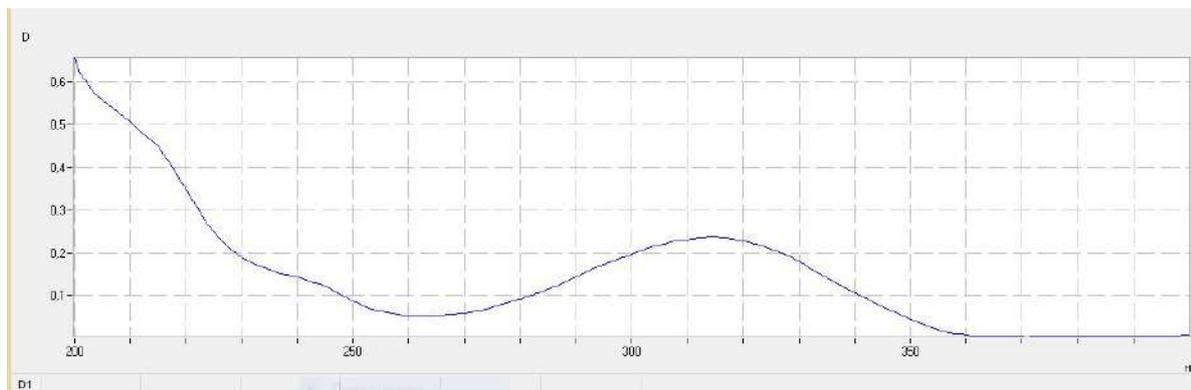


Рисунок 3. Спектр поглощения раствора филаментов фебуксостата в фосфатном буферном растворе с pH 6,0

Чистый полимер при длине волны 315 нм (в максимуме поглощения фебуксостата) на определение не влияет (рис. 4). Полученные значения оптической плотности получились пренебрежимо малыми и не включались в дальнейшие расчеты. При проведении теста «Растворение» навески полимера в количестве, эквивалентном таковому в испытуемых навесках филамента, были получены аналогичные результаты.

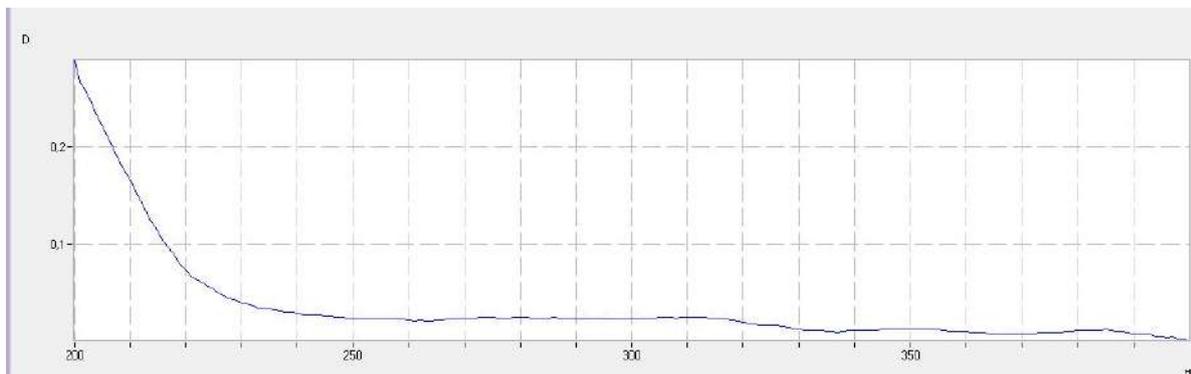


Рисунок 4. Спектр поглощения раствора полимера PVP VA 64 в фосфатном буферном растворе с pH 6,0

Масса навесок была подобрана так, чтобы заявленное содержание фебуксостата в филаментах (20 %) было близко к содержанию фебуксостата в таблетках в дозировке 80 мг.

Для количественного определения был приготовлен раствор стандартного образца (PCO) с концентрацией фебуксостата 4,8 мкг/мл.

Количество высвободившегося фебуксостата определяли по следующей формуле:

$$X = \frac{A * C_{ст} * 25 * 900 * 100}{A_{ст} * 2 * 10^6 * a},$$

где X – количество высвободившегося вещества в момент забора пробы, %;

A – оптическая плотность исследуемой пробы;

A<sub>ст</sub> – оптическая плотность PCO;

C<sub>ст</sub> – концентрация PCO, мкг/мл;

a – навеска филаментов, г;

25 – объем мерной колбы, мл;

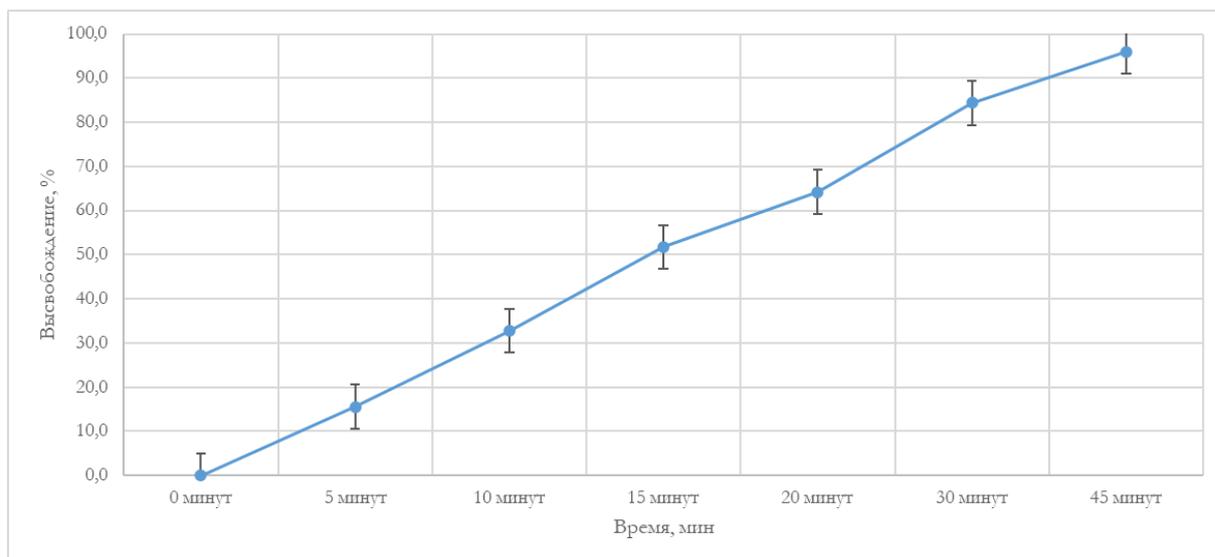
2 – объем мерной пипетки, мл;

900 – объем среды растворения, мл;

10<sup>6</sup> – коэффициент перевода мкг в г;

100 – коэффициент перевода в проценты.

Усредненный профиль высвобождения представлен на рисунке 5. По результатам проведенного теста было установлено, что к 45-й минуте количество высвободившегося вещества приближалось к 100 %, а соответствующее требованиям нормативной документации (ФС на таблетки фебуксостата) количество высвободившегося вещества (Q = 70 %) достигается в интервале между 20 и 30 минутами от начала эксперимента.



**Рисунок 5. Профиль высвобождения фебуксостата из филаментов**

Таким образом, в результате проведенного исследования была разработана методика теста «Растворение» для филаментов, представленных твердой дисперсией фебуксостата. Подобраны для проведения испытания аппарат («Лопастная мешалка»), скорость вращения мешалки (75 об/мин), объем и состав среды растворения (900 мл, фосфатный буферный раствор с pH=6,0), разработана методика количественного определения фебуксостата (спектрофотометрия, аналитическая длина волны  $\lambda = 315$  нм). Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что скорость высвобождения фебуксостата из твердой ЛФ как минимум соответствует требованиям ФС, а значит, применение филаментов является перспективным для изготовления из них других лекарственных форм, в том числе, таблеток.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.33 Биофармация

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

#### ЛИТЕРАТУРА

1. He Q. [et al.] Global, Regional, and National Prevalence of Gout From 1990 to 2019: Age-Period-Cohort Analysis With Future Burden Prediction // JMIR Public Health and Surveillance. 2023. Vol. 9. N 1. P. e45943.
2. Клинические рекомендации. Подагра. URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-podagra-utv-minzdravom-rossii/klinicheskie-rekomendatsii/> (Дата обращения 08.02.2024)
3. Барскова В. Г., Ильиных Е. В., Насонов Е. А. Фебуксостат новый препарат в терапии подагры // Научно-практическая ревматология. 2011. N 2. P. 52-58.
4. ФС Фебуксостат, таблетки. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/053/199/original/ФС\\_Фебуксостат\\_\\_таблетки\\_08.12.2020.docx?1607683123](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/053/199/original/ФС_Фебуксостат__таблетки_08.12.2020.docx?1607683123) (Дата обращения 08.02.2024)
5. Sudhir M. S., Nadh R. V. Simple and validated ultraviolet spectrophotometric method for the estimation of febuxostat in bulk and pharmaceutical dosage forms // Orient J Chem. 2013. Vol. 29. P. 1507-14.
6. Bagga P. [et al.] A simple UV spectrophotometric method for the determination of febuxostat in bulk and pharmaceutical formulations // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2011. Vol. 2. N 10. P. 2655-2659.

#### SUMMARY

#### DEVELOPMENT OF A DISSOLUTION TEST FOR FILAMENTS REPRESENTED BY A SOLID DISPERSION OF FEBUXOSTAT

Kovaleva A.S., 5<sup>th</sup> year student

Scientific supervisor: **Smekhova I.E.**, Doctor of Pharmacy, assistant professor, professor of the Department of Technology of Dosage Forms (ORCID: 0000-0002-0013-4784)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

**E-mail:** anastasiya.kovaleva@spcpu.ru

During the work, conditions were selected for the dissolution test for the solid dispersion of febuxostat in the form of filaments obtained by hot melt extrusion. A profile of the release of the substance from the filaments was obtained. The results obtained indicate the possibility of using a solid dispersion of febuxostat for the manufacture of dosage forms.

**Key words:** *febuxostat, filaments, solid dispersion, dissolution test, gout.*

## REFERENCES

1. He Q. et al. Global, Regional, and National Prevalence of Gout From 1990 to 2019: Age-Period-Cohort Analysis With Future Burden Prediction // JMIR Public Health and Surveillance. 2023. Vol. 9. N 1. P. e45943
2. Gout. Clinical recommendations. (approved by the Ministry of Health of Russia) URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-podagra-utv-minzdravom-rossii/klinicheskie-rekomendatsii/> (Accessed: 08.02.2024) (In Russ.)
3. Barskova V. G., Ilyinykh E. V., Nasonov E. L. Febuxostat is a new drug in the treatment of gout // Scientific and practical rheumatology. 2011. N 2. P. 52-58 (In Russ.)
4. FM Febuxostat, tablets. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/053/199/original/ФС\\_Фебуксостат\\_\\_таблетки\\_08.12.2020.docx?1607683123](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/053/199/original/ФС_Фебуксостат__таблетки_08.12.2020.docx?1607683123) (Accessed: 08.02.2024) (In Russ.)
5. Sudhir M. S., Nadh R. V. Simple and validated ultraviolet spectrophotometric method for the estimation of febuxostat in bulk and pharmaceutical dosage forms // Orient J Chem. 2013. Vol. 29. P. 1507-14
6. Bagga P. [et al.] A simple UV spectrophotometric method for the determination of febuxostat in bulk and pharmaceutical formulations // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2011. Vol. 2. N 10. P. 2655-2659

УДК: 615.45

### РАЗРАБОТКА ЛИПОСОМ КАК ИННОВАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПАЗОПАНИБА

Ковалева А.Р., студ. 4 курса, Авдоница Я.В., студ. 2 курса,  
Грибанов Г.А., студ. 2 курса, Шульченко А.К., студ. 2 курса

Руководители: Шпрах З.С., докт. фарм. наук, профессор кафедры фармации (ORCID: 0000-0003-3034-750X),  
Николаева Л.А., канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации (ORCID: 0000-0001-8003-8241)  
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2, Российская Федерация  
E-mail: anastasiakovaleva0610@gmail.com

В работе представлены результаты исследования 5 составов липосом пазопаниба. Изучены такие фармацевтико-технологические характеристики, как размер, индекс полидисперсности и заряд поверхности ( $\zeta$ -потенциал). Определена концентрация действующего вещества, пазопаниба, в липосомальной дисперсии методом спектрофотометрии. Выбран оптимальный состав липосом пазопаниба.

**Ключевые слова:** липосомы, пазопаниб, состав липосом, размер частиц, дзета-потенциал, спектрофотометрия.

Онкологические заболевания на протяжении многих лет занимают лидирующие позиции среди причин смертности населения. Для решения проблемы повышения качества фармацевтической помощи возможны два основных направления разработки лекарственных препаратов: поиск новых действующих веществ, что представляется трудоемкой и времязатратной задачей, и совершенствование лекарственных форм уже известных лекарственных средств.

Пазопаниб, пероральный многоцелевой ингибитор тирозинкиназы (ИТК), подавляет действие рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR) и других белков, вызывая нарушение ангиогенеза [1]. В настоящее время применяется для лечения рака почек, саркомы мягких тканей и других видов опухолей. Несмотря на высокую эффективность, плохая растворимость пазопаниба в воде (3,3 мг/л) и низкая биодоступность при приеме внутрь неизбежно приводят к неоптимальным фармакокинетическим показателям [1].

Разработка инновационной лекарственной формы пазопаниба, в первую очередь ставит целью повышение его биодоступности относительно пероральных лекарственных форм, а также снижение риска возникновения побочных эффектов.

Липосомы – одна из наиболее известных и перспективных наноразмерных систем доставки лекарственных средств, представляющая собой сферические структуры – везикулы, состоящие из одного или нескольких липидных бислоев [2]. В качестве липидной составляющей в состав липосом обычно входят фосфолипиды – в частности, яичный фосфатидилхолин. Для поддержания физико-химической стабильности в оболочку липосом может быть введен холестерин. В целях предупреждения опсонизации (адсорбции опсонин на поверхности) и последующего распознавания и захвата липосом клетками ретикуло-эндотелиальной системы, в состав вводят полимеры, такие как полиэлектролиты и полиэтилениколь (ПЭГ).

Благодаря такому строению во внутреннее водное пространство липосом могут быть включены гидрофильные молекулы, а в фосфолипидный бислой – гидрофобные, к которым относится пазопаниб.

**Цель работы** – разработка липосомальной лекарственной формы пазопаниба, в том числе выбор оптимального состава липосом и определение их фармацевтико-технологических характеристик: размера и индекса полидисперсности, заряда поверхности ( $\zeta$ -потенциала), а также концентрации действующего вещества в липосомальной дисперсии.

**Материалы и методы.** Получение липосом пазопаниба (действующее вещество) проводили методом гидратации тонкой липидной пленки [3]. В состав липосом включили такие компоненты, как яичный фосфатидилхолин (ЯФХ), холестерин и дистеароилфосфатидилэтаноламин, конъюгированный с полиэтилениколем (ДСФА-ПЭГ-2000). В качестве растворителей использовали хлороформ, ацетон, диметилсульфоксид (ДМСО) и этиловый спирт.

На первом этапе навески всех компонентов (пазопаниба, ЯФХ, холестерина и ДСФА-ПЭГ-2000) помещали в круглодонную колбу, прибавляли органический растворитель (смесь хлороформа и ацетона (2:1)) и перемешивали с помощью шейкера. После полного растворения липидов колбу присоединяли к роторному испарителю (Heidolph Hei-VAP Advantage, Heidolph, Германия) и на водяной бане при пониженном давлении проводили выпаривание органического растворителя при температуре выше  $T_{\text{пл}} \text{ ЯФХ}$  ( $40 \pm 2$ ) °С. После полного удаления органического растворителя на стенках колбы образовывалась тонкая плёнка фосфолипидов. После гидратации липидной пленки водой получали дисперсию мультислойных везикул, измельчение которой до больших однослойных везикул (БОВ) проводили путем последовательной экструзии через нейлоновые фильтры с диаметром пор 1,2 мкм (1 раз), 0,45 мкм (2 раза) и 0,22 мкм (3 раза).

Для оценки влияния экструзии на характеристики липосом измеряли размер, нм, и индекс полидисперсности липосом и  $\zeta$ -потенциал, мВ, с помощью прибора Zetasizer (Nanoseries Nano-ZS 3600, Malvern, Великобритания) до и после экструзии. Также проводили спектрофотометрическое определение концентрации пазопаниба в липосомальной дисперсии на регистрирующем спектрофотометре (Cary 100, Varian, Inc., Австралия).

**Результаты и обсуждение.** Критериями приемлемости для определения состава липосом выбраны: размер липосом (около 200 нм), индекс полидисперсности (PDI) около 0,2,  $\zeta$ -потенциал не более  $\pm 30$  мВ, а также концентрация пазопаниба в липосомальной дисперсии не менее 80 %. Поскольку действующее вещество, пазопаниб, – гидрофобное соединение, эффективность его включения в липосомы зависит от содержания в них яичного фосфатидилхолина. Поэтому при разработке состава одним из основных контролируемых нами параметров стало соотношение пазопаниб:ЯФХ.

В процессе работы мы исследовали 5 составов с различным соотношением компонентов. Липосомы 1-го и 2-го составов имели одинаковый состав мембраны (ЯФХ, холестерин и ДСФА-ПЭГ-2000 в соотношении 80:8:1), но различное массовое соотношение пазопаниб:ЯФХ – 1:49,8 и 1:97,0, соответственно. В ходе измерений обнаружены различия физических свойств полученных частиц: липосомы 1-го состава были на 30 % меньше и более гомогенными – обладали практически в 2 раза более низким PDI (таблица 1).

Липосомы 3-го, 4-го и 5-го составов различались соотношениями как пазопаниба к ЯФХ, так и ЯФХ к холестерину и ДСФА-ПЭГ-2000 (75:7,5:1; 87,5:8,75:1 и 100:10:1, соответственно). Данные, представленные в Таблице 1, показывают, что при этом размер липосом менялся незначительно (в пределах 7,5 %), а PDI снизился на 37 % между третьим и четвертым составом, а между пятым и четвертым – незначительно.  $\zeta$ -потенциал липосом всех составов был отрицательным и не превышал 30 мВ.

Составы 4 и 5 имели приемлемые значения таких параметров как размер частиц (203,8 нм и 192,8 нм, соответственно), индекс полидисперсности (0,269 и 0,229, соответственно) и  $\zeta$ -потенциал. На основании этих данных сделали вывод о том, что оптимальное соотношение пазопаниба к ЯФХ лежит в диапазоне от 1:59,3 до 1:68,8.

Концентрацию пазопаниба в липосомальной дисперсии определяли спектрофотометрически. Для это 1 мл липосомальной дисперсии растворяли в небольшом количестве ДМСО в колбе вместимостью 100 мл и доводили до метки этиловым спиртом (испытываемый раствор).

**Таблица 1 – Модельные составы липосом пазопаниба**

Состав	мг	Соотношение ЯФХ/ холестерин/ ДСФА-ПЭГ-2000	Соотношение пазопаниб/ЯФХ	Размер частиц <sup>1</sup>	PDI <sup>1</sup>	$\zeta$ -потенциал липосом, мВ <sup>1</sup>
1	ЯФХ	320	80:8:1	181,1	0,210	-14,63
	Холестерин	32				
	ДСФА-ПЭГ-2000	4				
2	ЯФХ	320	80:8:1	236,3	0,403	-12,6
	Холестерин	32				
	ДСФА-ПЭГ-2000	4				
3	ЯФХ	300	75:7,5:1	222,4	0,428	-21,03
	Холестерин	30				
	ДСФА-ПЭГ-2000	4				
4	ЯФХ	350	87,5:8,75:1	203,8	0,269	-8,6
	Холестерин	35				
	ДСФА-ПЭГ-2000	4				
5	ЯФХ	413	100:10:1	192,8	0,229	-15,53
	Холестерин	40				
	ДСФА-ПЭГ-2000	4				

Примечание: <sup>1</sup> среднее значение из 3 определений

Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны ( $309 \pm 2$ ) нм в кювете с толщиной оптического слоя 10 мм.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора стандартного образца (СО) пазопаниба, приготовленного путем растворения 25 мг пазопаниба в 25 мл этанола. Из полученного раствора отбирали 1 мл и переносили в колбу на 100 мл, доводили до метки этанолом.

Концентрацию пазопаниба в липосомальной дисперсии (мг/мл) рассчитывали по формуле:

$$x = \frac{A_1 \times a_0 \times V_1}{A_0 \times V_0},$$

где  $A_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора,  $a_0$  – масса навески СО, мг,  $V_1$  – объем испытуемого раствора, мл,  $A_0$  – оптическая плотность раствора СО,  $V_0$  – объем раствора СО, мл.

Предварительно мы показали, что спектр поглощения раствора пазопаниба в этиловом спирте в диапазоне от 200 нм до 400 нм имеет три максимума поглощения при длинах волн  $(216 \pm 2)$  нм,  $(270 \pm 2)$  нм и  $(309 \pm 2)$  нм (рис. 1, А).

В ходе работы исследовали влияние компонентов липосом на адсорбционную способность пазопаниба путем сравнения спектров поглощения ненагруженных («пустых») и содержащих действующее вещество липосом. На спектре «пустых» липосом четко виден пик в области максимума поглощения пазопаниба при длине волны  $(268 \pm 2)$  нм и отсутствие выраженных максимумов в диапазоне от 300 нм до 400 нм (рис. 1, Б). Таким образом, оптимальной длиной волны, при которой влияние поглощения вспомогательных веществ на спектральные характеристики пазопаниба минимально, является  $(309 \pm 2)$  нм.

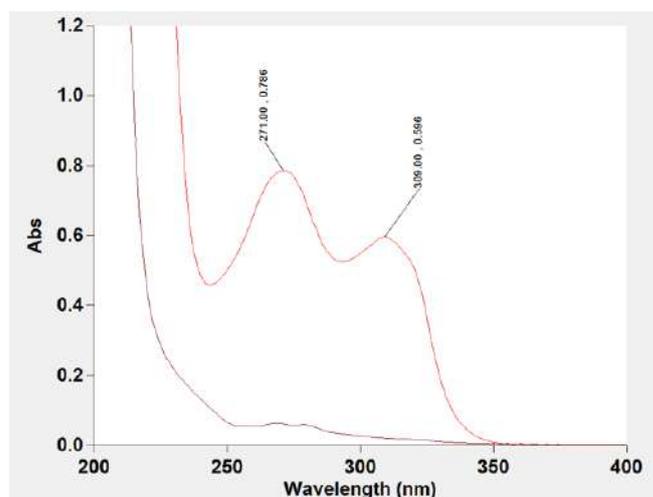


Рисунок 1. Электронные спектры поглощения

А – раствора пазопаниба в этиловом спирте (0,01 мг/мл); Б – раствора ненагруженных липосом

Для подтверждения возможности применения количественного спектрофотометрического определения пазопаниба в липосомах, приготовлена серия разведений пазопаниба в этаноле для контроля соблюдения закона Бугера-Ламберта-Бера.

На рисунке 2 видно, что зависимость величины оптической плотности от концентрации пазопаниба при длине волны  $309 \pm 2$  нм линейна и описывается уравнением  $y = 44,993x + 0,163$ , коэффициент корреляции ( $r = 0,999$ ).

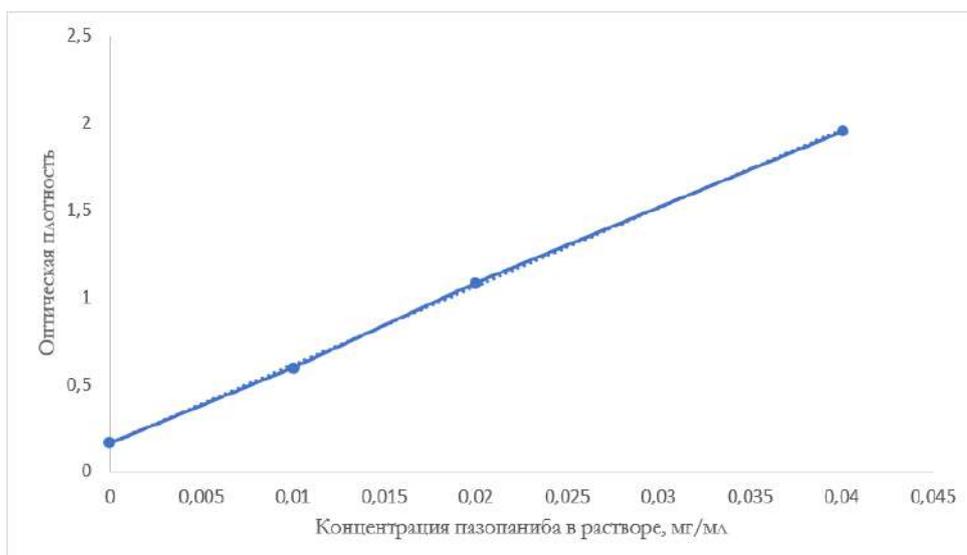


Рисунок 2. Оценка соблюдения закона Бугера-Ламберта-Бера спиртовых растворов пазопаниба при длине волны 309 нм

Концентрация пазопаниба в липосомальной дисперсии сильно различалась – для первого состава она составила 0,764 мг/мл, а для второго – всего 0,4076 мг/мл. Так же от состава к составу был замечен рост концентрации действующего

вещества в липосомальной дисперсии. Среди всех исследованных составов 4-й и 5-й имели приемлемое содержание пазопаниба – 80,51 % и 90,32 % соответственно, что подтвердило вывод об оптимальности соотношения пазопаниба к ЯФХ в диапазоне от 1:59,3 до 1:68,8.

**Таблица 2 – Результаты количественного определения пазопаниба в липосомальной дисперсии**

Состав	Оптическая плотность	Найдено пазопаниба	
		мг/мл	%
1	0,451	0,764	71,43
2	0,481	0,409	37,05
3	0,240	0,407	41,37
4	0,467	0,791	80,51
5	0,533	0,903	90,32

**Вывод.** На основании вышеописанных фактов был сделан вывод о том, что 5 состав обладает наилучшими свойствами, такими как малый размер частиц (192,8 нм), низкий индекс полидисперсности и наибольшая в ряду концентрация действующего вещества (0,9032 мг/мл или 90,32 %).

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств  
76.31.35 Фармхимия

### ЛИТЕРАТУРА

1. Pazopanib-laden lipid based nanovesicular delivery with augmented oral bioavailability and therapeutic efficacy against non-small cell lung cancer / S. J. Nadaf, S. G. Killedar, V. M. Kumbar [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. 2022. Vol. 628. P. 122287. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122287.
2. Липосомы как носители лекарственных средств: классификация, методы получения и применение / Н. И. Бурдаев, Л. А. Николаева, В. В. Косенко [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2023. Т. 13. N 2-1. С. 316-322. doi.org/10.30895/1991-2919-2023-508
3. Zhang H. Thin-Film Hydration Followed by Extrusion Method for Liposome Preparation // Methods in Molecular Biology. 2016. Vol. 1522. P. 17-22. doi.org/10.1007/978-1-4939-6591-5\_2.

### SUMMARY

#### DEVELOPMENT OF LIPOSOMES AS AN INNOVATIVE DOSAGE FORM OF PAZOPANIB

**Kovaleva A.R.**, 4<sup>th</sup> year student, **Avdonina J.V.**, 2<sup>th</sup> year student,  
**Gribanov G.A.**, 2<sup>th</sup> year student, **Shulchenko A.K.**, 2<sup>th</sup> year student  
Supervisors: **Shprakh Z.S.**, Doctor of Pharm. Sci. (ORCID: 0000-0003-3034-750X),  
**Nikolaeva L.L.**, Candidate of Pharm. Sci. (ORCID: 0000-0001-8003-8241)  
Sechenov First Moscow State Medical University  
8 Trubetskaya str., building 2, Moscow, 119991, Russian Federation  
**E-mail:** anastasiakovaleva0610@gmail.com

This paper presents the results of a study of 5 liposome compositions of pazopanib. Pharmaceutical and technological characteristics such as size, polydispersity index and surface charge ( $\zeta$ -potential) have been studied. The concentration of the active substance, pazopanib, in liposomal dispersion was determined by spectrophotometry. The optimal composition of pazopanib liposomes has been selected.

**Key words:** *liposomes, pazopanib, liposome composition, particle size, zeta potential, spectrophotometry.*

### REFERENCES

1. Pazopanib-laden lipid based nanovesicular delivery with augmented oral bioavailability and therapeutic efficacy against non-small cell lung cancer / S. J. Nadaf, S. G. Killedar, V. M. Kumbar [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. 2022. Vol. 628. P. 122287. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122287
2. Liposomes as drug carriers: classification, preparation methods, and medicinal use / N.I. Burdaev, L.L. Nikolaeva, V.V. Kosenko [et al.]. // Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation. 2023. Vol. 13. N 2-1. P. 316-322. doi.org/10.30895/1991-2919-2023-508 (In Russ.)
3. Zhang H. Thin-Film Hydration Followed by Extrusion Method for Liposome Preparation // Methods in Molecular Biology. 2016. Vol. 1522. P. 17–22. doi.org/10.1007/978-1-4939-6591-5\_2

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К РАЗРАБОТКЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК****Кораблева Д.И.**, студ. 4 курса (ORCID: 0009-0004-4623-2592)Руководители: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов (ORCID: 0000-0002-6864-6794), **Биткина Т.А.**, канд. фарм. наук, старший преподаватель кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов (ORCID: 0000-0002-6253-0213)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** darya.korableva@spcru.ru

Актуальность исследования обусловлена необходимостью более эффективного использования природных биологически активных соединений, необходимостью расширения ассортимента отечественных БАД с натуральными компонентами и замещения импорта. **Целью** исследования стал анализ особенностей и систематизация традиционных подходов к разработке биологически активных добавок (БАД), а также представление и обоснование нового разработанного подхода, особенность которого заключается в дополнительных фармакологических исследованиях продукта с целью понимания его функциональных характеристик и получения доказательной базы по его эффективности.

**Ключевые слова:** биологически активная добавка, разработка БАД, фармакологические исследования, БАД для повышения физической работоспособности.

Биологически активные добавки (БАД) – согласно Приказу Минздрава РФ № 117 от 15.04.97 «О порядке экспертизы и гигиенической сертификации биологически активных добавок к пище», обособлены от лекарственных средств в отдельную группу и представляют собой «концентраты биологически активных веществ, предназначенных для непосредственного приема или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона питания человека отдельными биологически активными веществами или их комплексами» [1].

Анализ фармацевтического рынка компанией DSM Group показывает: «При сравнении с сентябрём объём реализации биодобавок вырос на 10,9 % в стоимостном выражении и на 5,2 % в натуральных единицах измерения. Ёмкость российского рынка БАД в октябре составила 34,7 млн упак. на сумму 11,4 млрд руб. В октябре средневзвешенная цена упаковки БАД была равна 327,6 руб., что на 5,4 % выше, чем месяцем ранее. По итогам первых десяти месяцев 2023 г. коммерческий рынок БАД увеличился в рублях на 14,4 % относительно аналогичного периода 2022 г. и составил 101,3 млрд руб. В упаковках за этот же период ёмкость рынка выросла на 1,6 % – до 327,1 млн упак.» [2].

31 мая 2023 года правительство подписало постановление № 886 о маркировке БАД. Документ регулирует деятельность всех участников рынка: производителей, импортеров и розничных продавцов. По данным исследования Высшей школы экономики, доля нелегального оборота в России составляет более 50 %. Большое количество БАД производится неофициально или ввозится из-за границы незаконным путем. Такая продукция может быть опасна для здоровья [3]. Введение обязательной маркировки сделает рынок более прозрачным, что должно привести к снижению количества фальсификата. Покупатели смогут проверять происхождение товара, его состав, а также подавать обратную связь производителю, что повысит доверие к приобретаемому товару.

Исходя из всего вышесказанного, можно резюмировать, что рынок биологически активных добавок будет развиваться с приростом порядка 10-15 % в будущем году [4]. Соответственно разработка новых видов БАД является актуальной задачей.

В соответствии с требованиями МУК 2.3.2.721 производитель БАД должен обеспечить обоснование соответствия БАД заявленным медико-биологическим эффектам, срокам годности, показателям качества и безопасности продукции, требованиям по их соблюдению на этапах обращения, а также методам контроля. Производство биологически активных добавок к пище должно осуществляться в соответствии с нормативной и технической документацией и отвечать требованиям санитарных правил и норм.

Производству БАД должна предшествовать его регистрация в Роспотребнадзоре РФ, где осуществляется оценка условий производства, обеспечения качества и безопасности БАД, а также соответствие продукта требованиям, установленным в технической документации.

Классическая схема разработки БАД включает в себя следующие стадии: определение функциональной направленности продукта, определение потребностей населения, изучение доказательной базы, подбор активных компонентов и вспомогательных веществ, изучение свойств тандема действующих веществ и их взаимное влияние, создание рецептуры БАД, отработка рецептуры на производстве, апробация, создание нормативно-технической документации БАД (рис. 1).

Первая ступень «Определение функциональной направленности продукта» начинается с идеи создания продукта и определения его основных функциональных свойств. Для того, чтобы найти место БАД на рынке, необходимо сформировать понимание сегментации рынка по группам продуктов, в основе которой лежат определенные функции и характеристики БАД. Чем детальнее анализ сегментов, тем проще найти свободные рыночные ниши для развития компании [5].

Вторая ступень «Определение потребностей населения» состоит из анализа рынка, выявления целевых групп и их потребностей. Для этого стоит учитывать мотивы, которые побуждают человека купить товар или услугу. При формировании потребности покупатель проходит пять этапов: отсутствие (неосознание) проблемы, осознание проблемы и поиск ее решений, сравнение возможных предложений, выбор товара, заключение сделки. Таким образом, важно понимать как будет реализовываться БАД (аптеки, специализированные организации, продуктовые магазины и т.д.), кто является конечным потребителем и как привлечь его внимание и повысить заинтересованность к продукту [6].

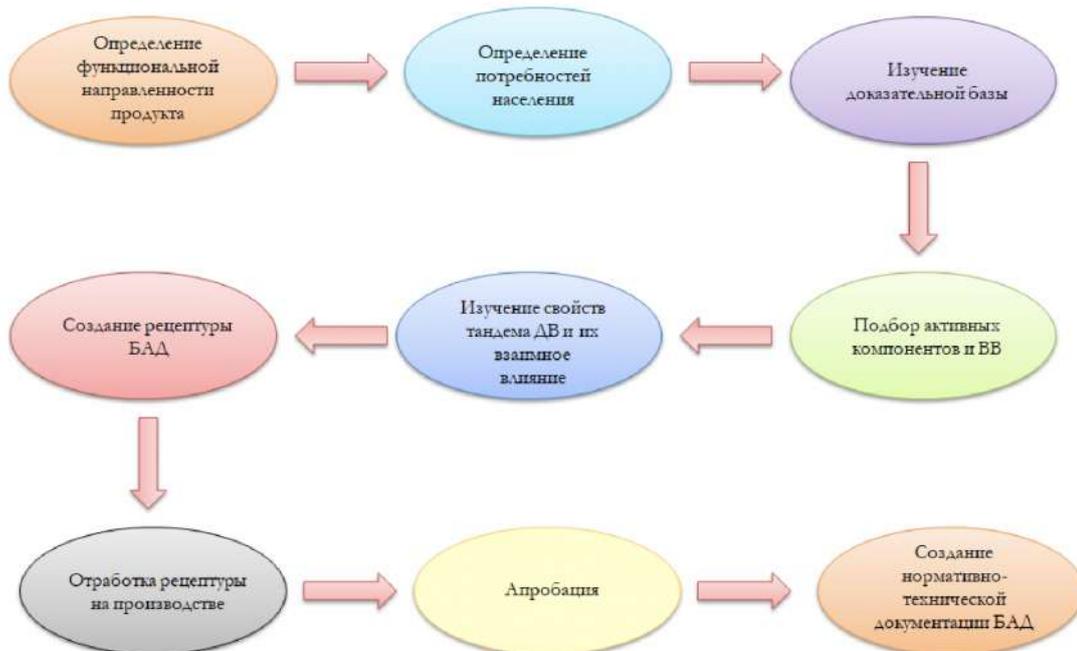


Рисунок 1. Диаграмма последовательности этапов при классической схеме разработки БАД

Третья ступень «Изучение доказательной базы» предполагает поиск научных исследований и написание литературного обзора по направленности действия, возможным активным и вспомогательным компонентам, существующим ближайшим аналогом выбранной БАД.

Четвертая ступень «Подбор активных компонентов и вспомогательных веществ» является одной из наиболее сложных и важных. Так как БАД разрабатываются с целью решения конкретной задачи (восполнение определенных макро- и микроэлементов в организме, профилактика авитаминоза и др.), важно правильно подобрать активные компоненты и их химическую форму для обеспечения оптимальной биодоступности и минимизации побочных реакций. Немаловажным этапом является подбор вспомогательных веществ, поскольку они могут оказывать влияние на активность компонентов и зависят в том числе от того, кто выступает конечным потребителем, поскольку важно учесть такие особенности как возраст потребителя, восприимчивость организма к отдельным группам веществ, образ жизни (например, вегетарианство) и т.д., что повысит число потенциальных потребителей.

Пятая ступень «Изучение свойств тандема действующих веществ и их взаимное влияние» представляет собой разработку лекарственной формы и подбор вспомогательных веществ. Под разработкой лекарственной формы подразумевается процесс переработки активного вещества в готовый к использованию препарат, который имеет определенные состав и технологические характеристики. Разработка лекарственных форм направлена на оптимизацию усвоения как можно большего процентного содержания действующего вещества БАД, она ведется в соответствии с принципами приготовления и составления препаратов. На данной стадии важно учесть особенности активных компонентов и определить, в каком отделе ЖКТ они должны высвободиться, также необходимо предусмотреть удобство приема БАД и стабильность компонентов в разных лекарственных формах.

Шестая ступень «Создание рецептуры БАД» заключается в определении суточных норм потребления БАД, ориентировочную стоимость курса и его продолжительность. Потребление БАД в малом временном отрезке является малоэффективным. Активные компоненты не успевают накапливаться в организме, что может привести к отсутствию какого-либо эффекта. Это необходимо учитывать при выборе количества дозированных единиц в упаковке и в рекомендациях по применению.

Седьмая ступень «Отработка рецептуры на производстве» необходима для понимания технической возможности производства продукта на конкретной производственной площадке. На этом этапе может быть проведена окончательная корректировка состава БАД. После отработки рецептуры на производстве возможен переход к разработке технической документации БАД и его регистрации.

Восьмая ступень «Апробация» состоит из исследований фармакодинамики, эффективности, токсичности и проявления побочных эффектов препарата. Для этого проводят испытания с учетом положений, закрепленных МУК 2.3.2.721-98 [7], методики исследований содержатся в ГОСТ 34623-2019 [8] и руководстве Р 4.1.1672-03 [9]. Перед выпуском в обращение товаров этой группы производитель или импортер должен подтвердить их безопасность и эффективность. Перед началом апробации должна быть разработана доклиническая модель и выбраны виды животных для получения необходимых предварительных данных по безопасности и эффективности БАД. В этой связи большое внимание уделяется отбору систем тестирования и моделей животных, позволяющих получить наиболее достоверные прогнозы.

Девятая ступень «Создание нормативно-технической документации БАД» заключается в разработке документации для регистрации и производства БАД. После отработки технологического процесса, рецептуры и наработки образцов

для регистрации, мы можем перейти к регистрации БАД, необходимой для возможности реализации продукта на территории стран таможенного союза. В России оборот БАД регулируется ТР ТС 021 [10], в котором установлены требования к безопасности всех пищевых продуктов. Изготовители и импортеры обязаны проводить государственную регистрацию БАД, т.к. они являются одним из видов специализированной продукции. После проведения лабораторных исследований на соответствие БАД санитарно-гигиеническим требованиям и анализа технической документации Роспотребнадзором выдается свидетельство о государственной регистрации.

Ниже приведена диаграмма Ганта (рис. 2) для визуализации затрачиваемого времени на каждую из стадий для проекта, который предположительно начнется 1 января 2024 года.

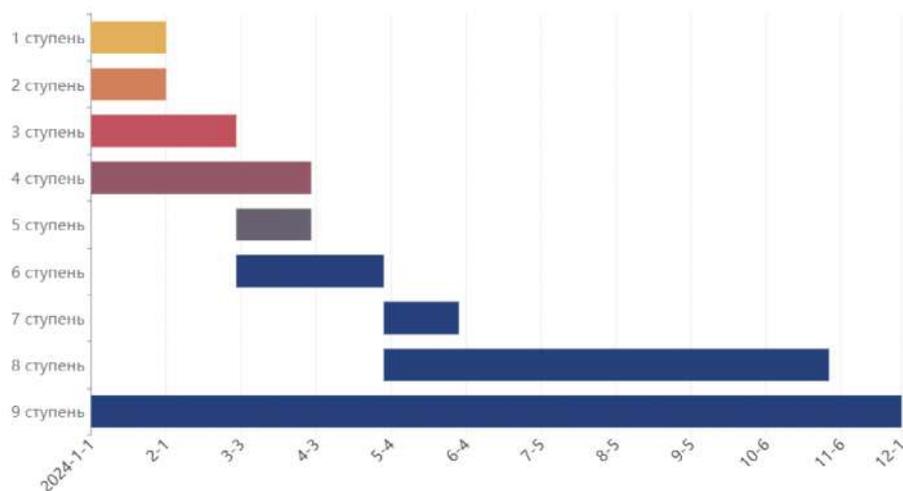


Рисунок 2. Диаграмма Ганта разработки БАД

Основным преимуществом традиционной схемы разработки БАД является унифицированная многими компаниями последовательность действий. Однако в плане эффективности БАД она базируется в основном на литературных обзорах и не предполагает предварительных исследований на лабораторных животных и людях. Таким образом, в случае отсутствия прогнозируемой эффективности БАД и несоответствия характеристик прогнозируемым, возможны потери значительного количества времени или выход на рынок не конкурентоспособного продукта.

В связи с вышеизложенным была разработана схема разработки БАД, которая включает проведение фармакологических испытаний на лабораторных животных и определяется следующей последовательностью этапов: определение функциональной направленности продукта, определение потребностей населения, изучение доказательной базы, подбор активных компонентов и вспомогательных веществ, изучение свойств тандема действующих веществ и их взаимное влияние, создание предварительной рецептуры БАД, фармакологические испытания в лабораторных условиях, отработка рецептуры на производстве, апробация, создание нормативно-технической документации БАД, регистрация БАД (рис. 3).

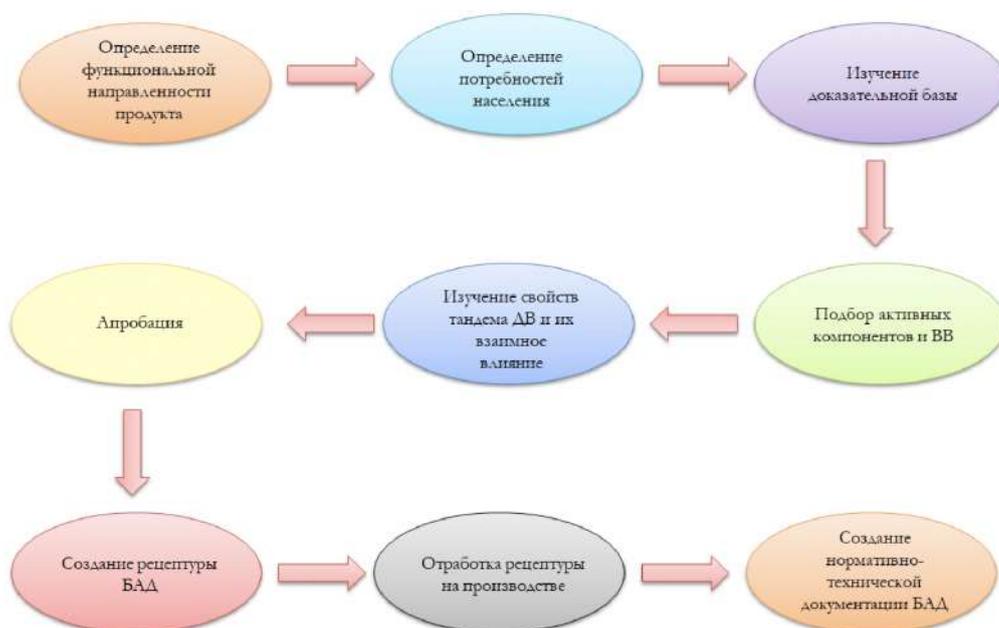


Рисунок 3. Диаграмма последовательности этапов разработки БАД для повышения работоспособности

Данная схема была апробирована в рамках разработки БАД, предназначенной для восполнения макро- и микроэлементов и повышения работоспособности.

После подбора активных компонентов и вспомогательных веществ, а также разработки лекарственной формы были проведены скрининговые исследования на лабораторных мышах. Для подтверждения фармакологической активности и выявления побочных действий во время скрининговых исследований были проведены тесты на вынужденное плавание, мониторинг веса подопытных животных в течение всего срока приема БАД, а также анализ органов после месячного приема. Тесты вынужденного плавания проводились до приема БАД, после начала приема в течение двух недель и после приема в течение месяца.

Скрининговые фармакологические исследования позволили выявить наиболее перспективные образцы, вследствие чего стали основанием для выбора окончательной рецептуры БАД и начальной доказательной базой эффективности продукта. Следующей стадией данного этапа планируется проведение испытаний в течение трех месяцев и использования ряда тестов для более глубокого анализа влияния приема разработанного БАД на работоспособность.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств

61.45.01 Общие вопросы

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

## ЛИТЕРАТУРА

1. О порядке экспертизы и гигиенической сертификации биологически активных добавок к пище: приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 апреля 1997 г. N 117 (дата обновления: 01.01.2011) // Гарант. URL: <https://base.garant.ru/4101220/> (Дата обращения: 28.01.2024)

2. DSM group. Фармацевтический рынок России. URL: <https://dsm.ru/docs/analytics/october23.pdf> (Дата обращения 26.01.2024)

3. Внедрение маркировки БАДов: что ожидает участников рынка. URL: [https://newretail.ru/persony/vnedrenie\\_markirovki\\_badov\\_chno\\_ozhidaet\\_uchastnikov\\_rynka/](https://newretail.ru/persony/vnedrenie_markirovki_badov_chno_ozhidaet_uchastnikov_rynka/) (Дата обращения 01.02.2024)

4. Чебанов С. БАД: обзор рынка и прогноз конкурентной среды. URL: [https://new-retail.ru/marketing/bad\\_obzor\\_rynka\\_i\\_prognoz\\_konkurentnoy\\_sredy9495/](https://new-retail.ru/marketing/bad_obzor_rynka_i_prognoz_konkurentnoy_sredy9495/) (Дата обращения 20.01.2024)

5. Ташлыкова Е.А. Алгоритм сегментации от цели // Экономика и бизнес: теория и практика. 2023. Vol. 5-3 (99). С. 121-126. URL: <http://economyandbusiness.ru/wp-content/uploads/2023/06/Ekonomika-i-biznes-5-3.pdf> (Дата обращения: 15.01.2024).

6. Квачахия Л. А. Тенденции формирования рынка биологически активных добавок в России // АНИ: экономика и управление. 2021. Т. 1 (34). С. 170-172. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44851892> (Дата обращения: 14.01.2024).

7. МУК 2.3.2.721-98. 2.3.2. Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище. Методические указания: утвержден Главным государственным санитарным врачом РФ от 15 октября 1998 года // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99273/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99273/) (Дата обращения: 01.02.2024)

8. ГОСТ 34623-2019. Продукция пищевая специализированная, биологически активные добавки к пище. Метод определения проантоцианидинов: дата введения 2020-06-01 // Кодекс: электрон, фонд правовой и норматив.-техн. информ. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200170148> (Дата обращения 01.02.2024)

9. Р 4.1.1672-03. Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище: дата введения 2003-06-30 // Кодекс: электрон, фонд правовой и норматив.-техн. информ. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200034795> (Дата обращения 02.02.2024)

10. ТР ТС 021/2011. О безопасности пищевой продукции: с изм. от 25.11.2022 // Кодекс: электрон, фонд правовой и норматив.-техн. информ. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902320560> (Дата обращения 02.02.2024)

## SUMMARY

### OPTIMIZATION OF DEVELOPMENT APPROACHES BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES

**Korableva D.I.**, 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0004-4623-2592)

Scientific supervisors: **Basevich A.V.**, Ph.D. in Pharmacy, Associate Professor of the Department of PTLP (ORCID:0000-0002-6864-6794), **Bitkina T.A.**, Ph.D., St. prep. of the Department PTLP (ORCID: 0000-0002-6253-0213)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

**E-mail:** darya.korableva@spcpu.ru

The purpose of the study was to analyze the features and systematization of traditional approaches to the development of biologically active additives (dietary supplements), as well as to present and substantiate a new developed approach, the feature of which is additional pharmacological studies of the product in order to understand its functional characteristics and obtain an evidence base for its effectiveness.

**Key words:** *dietary supplement, dietary supplement development, pharmacological research, dietary supplements for improving physical performance.*

## REFERENCES

1. On the procedure for examination and hygienic certification of biologically active food additives: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 117 dated 15 April 1997 (date of update: 01.01.2011) // Garant. Available at: <https://base.garant.ru/4101220/> (Accessed: 28.01.2024). (In Russ.)
2. DSM group. Pharmaceutical market of Russia. Available at: <https://dsm.ru/docs/analytics/october23.pdf> (Accessed: 26.01.2024). (In Russ.)
3. Introduction of dietary supplements labeling: what awaits market participants? Available at: [https://newretail.ru/persony/vnedrenie\\_markirovki\\_badov\\_chno\\_ozhidaet\\_uchastnikov\\_rynka/](https://newretail.ru/persony/vnedrenie_markirovki_badov_chno_ozhidaet_uchastnikov_rynka/) (Accessed: 01.02.2024). (In Russ.)
4. Chebanov S. BAD: market overview and forecast of the competitive environment URL: [https://new-retail.ru/marketing/bad\\_obzor\\_rynka\\_i\\_prognoz\\_konkurentnoy\\_sredy9495/](https://new-retail.ru/marketing/bad_obzor_rynka_i_prognoz_konkurentnoy_sredy9495/) (Accessed: 20.01.2024). (In Russ.)
5. Tashlykova E.A. Segmentation algorithm from the target // Economics and business: Theory and Practice. 2023. Vol. 5-3 (99). P. 121-126. Available at: <http://economyandbusiness.ru/wp-content/uploads/2023/06/Ekonomika-i-biznes-5-3.pdf> (Accessed: 15.01.2024). (In Russ.)
6. Kvachakhia L. L. Trends in the formation of the dietary supplements market in Russia // Azimuth of Scientific Research: Economics and Administration. 2021. N 1 (34). P. 170-172. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44851892> (Accessed: 14.01.2024). (In Russ.)
7. MG 2.3.2.721-98. 2.3.2. Food products and food additives. Determination of the safety and effectiveness of biologically active food additives. Methodological guidelines: approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on 15 October 1998 // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99273/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99273/) (Accessed: 28.01.2024). (In Russ.)
8. GOST 34623-2019. Specialized food products, biologically active food additives. Method of determination of proanthocyanidins: date of introduction 2020-06-01 // Kodeks: elektron, fond pravovoj i normativ-tekhn. inform. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200170148> (Accessed 01.02.2024). (In Russ.)
9. G 4.1.1672-03 Guidelines for quality control and safety of biologically active food additives: date of introduction 2003-06-30 // Kodeks: elektron, fond pravovoj i normativ-tekhn. inform. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200034795> (Accessed: 02.02.2024). (In Russ.)
10. TR CU 021/2011 On food safety: as amended on 25.11.2022 // Kodeks: elektron, fond pravovoj i normativ-tekhn. inform. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/902320560> (Accessed: 02.02.2024). (In Russ.)

УДК 61.615.322

### ПРИМЕНЕНИЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИСАХАРИДЫ, В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Макарова Д.Ю., маг. 2 года обучения (ORCID: 0000-0003-3484-5565)

Руководитель: Новикова Е.К., канд. фарм. наук, старший преподаватель (ORCID: 0000-0002-2602-0697)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: makarova.darya@spcru.ru

Представлена характеристика растительных полисахаридов. Проанализирован российский фармацевтический рынок фитопрепаратов, содержащих полисахариды, которые используются для лечения заболеваний дыхательных путей.

**Ключевые слова:** полисахариды, заболевания дыхательных путей, фитопрепараты.

Использование лекарственных средств на основе растительного сырья является важной составляющей терапии заболеваний дыхательной системы в силу своих преимуществ: доступность, невысокая стоимость, накопительный эффект и безопасность при применении [1]. Одним из симптомов воспалительного процесса дыхательных путей считается кашель, который является физиологическим защитным рефлексом организма, очищающим дыхательные пути от инородных агентов [2]. В качестве эффективных лекарственных средств для лечения заболеваний дыхательной системы могут применяться растительные препараты, содержащие полисахариды [3].

С течением времени интерес к более детальному изучению полисахаридов как веществ, обладающих высокой биологической активностью, значительно возрос. Безопасность, полисахаридов экономичность, стабильность, гидрофильность, биосовместимость, склонность к адаптации для конкретных целей позволяют выпускать лекарственные препараты и разрабатывать новые [4].

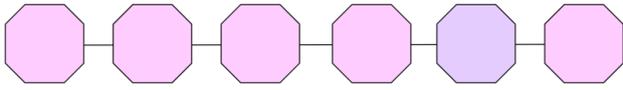
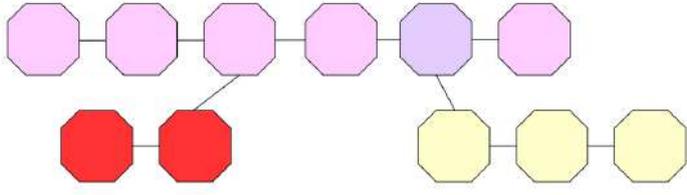
На российском фармацевтическом рынке можно выделить несколько видов обогащенного полисахаридами сырья, из которых получают лекарственные препараты для терапии заболеваний дыхательной системы: листья подорожника большого и ланцетного, корни и трава алтея [5].

Всё вышесказанное аргументирует востребованность темы обзорной работы и определяет цель: обоснование актуальности применения фитопрепаратов в терапии заболеваний дыхательных путей.

**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.** Полисахариды представляют собой высокомолекулярные соединения, образующиеся в результате конденсации более 10 моносахаридов и их производных, соединенных между собой O-гликозидными связями. Классификация полисахаридов представлена в таблице 1 [6].

**Таблица 1 – Классификация растительных полисахаридов**

I. По природе моносахаридов и их производных	Гомополисахариды	Состоят из моносахаридных остатков одинаковой структуры
	Гетерополисахариды	Состоят из моносахаридных остатков различной структуры
II. По функциям в растении	Резервная	Является энергетическим резервом тканей растения
	Структурная	Выполняет опорную функцию растения
	Защитная	Предохраняет растение от высыхания
III. По структуре цепи	Линейная (представлена на рис. 1)	 <p style="text-align: center;"><b>Рисунок 1. Линейная структура полисахаридов</b></p>
	Разветвленная (представлена на рис. 2)	 <p style="text-align: center;"><b>Рисунок 2. Разветвленная структура полисахаридов</b></p>
IV. По кислотности	Нейтральная реакция	-
	Кислая реакция	Обусловлена наличием уроновых кислот

Методы качественного и количественного анализа основаны на физико-химических свойствах полисахаридов. Качественный анализ проводится методом осаждения полученного извлечения 96 % этиловым спиртом [7]. Количественное определение полисахаридов проводят согласно ОФС.1.2.3.0019 «Определение сахаров спектрофотометрическим методом», в которой выделяют 3 метода, основанных на измерении оптической плотности окрашенных растворов, образующихся при взаимодействии испытуемых растворов с антроновым реактивом (метод 1), орциновым реактивом (метод 2) и пикриновым реактивом (метод 3) [8,9].

Полисахариды – незаменимые макромолекулами, присутствующие практически во всех живых организмах и выполняющие необходимые для жизнедеятельности функции. Все большее внимание уделяется им в связи с тем, что они имеют широкий спектр биологических и фармакологических свойств. Особое внимание стоит обратить на лекарственные средства на основе растительного сырья, направленные на лечение заболеваний дыхательной системы в силу их распространенности в современном мире [4,10]. Наиболее часто можно услышать лекарственные препараты из следующего вида сырья: корни алтея (алтея лекарственного – *Althaea officinalis* L. и алтея армянского – *Althaea armeniaca* Ten.) и трава алтея лекарственного (*Althaea officinalis* L.); листья подорожника большого (*Plantago major* L.) и ланцетного (*Plantago lanceolata*).

Алтей лекарственный и алтей армянский – многолетние травянистые растения семейства Мальвовые, чьи препараты оказывают обволакивающее, смягчающее, отхаркивающее и противовоспалительное действие. В таблице 2 представлены лекарственные средства из корней и травы алтея [5].

**Таблица 2 – Лекарственные средства из корней алтея**

№	Торговое наименование	МНН	Форма выпуска
1	Мукалтин	Алтея лекарственного травы экстракт	Таблетки диспергируемые
2	Алтея сироп	Алтея корней экстракт	Сироп
3	Микстура от кашля для детей сухая	Алтея корней экстракт + Аммония хлорид + Натрия бензоат + Натрия гидрокарбонат + Солодки корней экстракт	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь, для детей
4	Алтея корни	Алтея корни	Корни измельченные
5	Грудной сбор №1	Алтея корни + Душицы обыкновенной трава + Мать-и-мачехи обыкновенной листья	Сбор измельченный
6	Грудной сбор №3	Алтея корни + Аниса обыкновенного плоды + Солодки корни + Сосны обыкновенной почки + Шалфея лекарственного листья	Сбор измельченный

Подорожник ландцетный и большой – растения семейства Подорожниковые, способствующие смягчению кашля и уменьшению приступов частоты кашля. В таблице 3 представлены лекарственные препараты из листьев подорожника большого и ландцетного [5].

**Таблица 3 – Лекарственные средства из листьев мать-и-мачехи**

№	Торговое наименование	МНН	Форма выпуска
1	Подорожника сироп	Подорожника ландцетного листьев экстракт	Сироп
2	Эудальцин	Аскорбиновая кислота + Мальвы лесной цветков экстракт + Подорожника ландцетовидного листьев экстракт	Сироп
3	Подорожника большого листья	Подорожника большого листья	Листья измельченные

Исходя из таблиц 2 и 3 можно сделать вывод, что основными формами выпуска данных лекарственных препаратов являются сборы, сиропы и таблетки.

**Заключение.** Представлена характеристика растительных полисахаридов в качестве биологически активных веществ для дальнейшей разработки лекарственных препаратов. Проанализирован российский фармацевтический рынок растительных препаратов, содержащих полисахариды, которые используются для лечения заболеваний дыхательных путей.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 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. URL: <https://journals.eco-vector.com/RCF/article/view/6906/5540> (Дата обращения: 14.02.2024) 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. URL: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6849> (Дата обращения: 14.02.2024) doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-34-39
3. Возможности фитопрепаратов в лечении пациентов с острым кашлем / В. М. Свистушкин [и др.] // Медицинский совет. 2021. N 18. С. 56-61. URL: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6533> (Дата обращения: 14.02.2024) doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-56-61
4. Mohammed A. S. A., Naveed M., Jost M. 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. URL: [https://www.researchgate.net/publication/348870060\\_Polysaccharides\\_Classification\\_Chemical\\_Properties\\_and\\_Future\\_Perspective\\_Applications\\_in\\_Fields\\_of\\_Pharmacology\\_and\\_Biological\\_Medicine\\_A\\_Review\\_of\\_Current\\_Applications\\_and\\_Upcoming\\_Potentialities](https://www.researchgate.net/publication/348870060_Polysaccharides_Classification_Chemical_Properties_and_Future_Perspective_Applications_in_Fields_of_Pharmacology_and_Biological_Medicine_A_Review_of_Current_Applications_and_Upcoming_Potentialities) (Дата обращения: 14.02.2024) doi.org/10.1007/s10924-021-02052-2
5. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (Дата обращения: 27.02.2024)
6. Polysaccharides of Crude Herbal Drugs as a Group of Biologically Active Compounds in the Field of Modern Pharmacognosy: Physicochemical Properties, Classification, Pharmacopoeial Analysis / D. O. Bokov [et al.] // Systematic Reviews in Pharmacy. 2020. Vol. 11. N 6. P. 206-212. URL: [https://www.researchgate.net/profile/Dmitry-Bokov/publication/342466949\\_Polysaccharides\\_of\\_Crude\\_Herbal\\_Drugs\\_as\\_a\\_Group\\_of\\_Biologically\\_Active\\_Compounds\\_in\\_the\\_Field\\_of\\_Modern\\_Pharmacognosy\\_Physicochemical\\_Properties\\_Classification\\_Pharmacopoeial\\_Analysis/links/5ef5c5e692851c52d6fddc59/Polysaccharides-of-Crude-Herbal-Drugs-as-a-Group-of-Biologically-Active-Compounds-in-the-Field-of-Modern-Pharmacognosy-Physicochemical-Properties-Classification-Pharmacopoeial-Analysis.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Dmitry-Bokov/publication/342466949_Polysaccharides_of_Crude_Herbal_Drugs_as_a_Group_of_Biologically_Active_Compounds_in_the_Field_of_Modern_Pharmacognosy_Physicochemical_Properties_Classification_Pharmacopoeial_Analysis/links/5ef5c5e692851c52d6fddc59/Polysaccharides-of-Crude-Herbal-Drugs-as-a-Group-of-Biologically-Active-Compounds-in-the-Field-of-Modern-Pharmacognosy-Physicochemical-Properties-Classification-Pharmacopoeial-Analysis.pdf) (Дата обращения: 14.02.2024) doi.org/10.31838/srp.2020.6.32
7. Макарова Д. Ю., Новикова Е. К. Обнаружение полисахаридов в корнях *Polygonatum officinale* // XXVI Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием): тезисы докладов, Нижний Новгород, 18–20 апреля 2023 года / Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского. – Нижний Новгород: Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 2023. С. 484 URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50817156> (Дата обращения: 14.02.2024)
8. Макарова Д. Ю., Новикова Е. К., Александрова Л. Ю. Методология поверхности отклика в количественном определении полисахаридов в корнях купены лекарственной // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2023. Т. 22. N 4. С. 208-213. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=59850944> (Дата обращения: 14.02.2024) doi10.37903/vsgma.2023.4.28
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023: сайт. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (Дата обращения: 14.02.2024)
10. Макарова Д. Ю. Перспективы использования корней купены лекарственной // Молодая фармация – потенциал будущего: итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников,

студентов и аспирантов с международным участием. Сборник материалов конференции, Санкт-Петербург, 01 марта – 11 апреля 2023 года. – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. С. 1095-1098. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54266439> (дата обращения 14.02.2024)

## SUMMARY

### THE USE OF PHYTOPREPARATIONS, CONTAINING POLYSACCHARIDES, IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES

**Makarova D.Yu.**, graduate 2<sup>d</sup> student (ORCID: 0000-0003-3484-5565)

Scientific advisers: **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, 197376, Russian Federation

**E-mail:** makarova.darya@spcpcu.ru

The characteristic of plant polysaccharides is presented. The Russian pharmaceutical market of phytopreparations containing polysaccharides, which are used to treat diseases of the upper respiratory tract, is analyzed.

**Key words:** *polysaccharides, respiratory tract diseases, herbal medicines.*

## REFERENCES

1. Prospects for phytopreparations (botanicals) use in modern pharmacology / T. V. Sambukova [et al.] // Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2017. Vol. 15. N 2. P. 56-63. Available at: <https://journals.eco-vector.com/RCF/article/view/6906/5540> (Accessed: 14.02.2024) doi.org/10.17816/RCF15256-63 (In Russ.)
2. Management of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract with cough / S. V. Morozova [et al.] // Medical Council. 2022. Vol. 16. N 8. P. 34–39. Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6849> (Accessed: 14.02.2024) doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-34-39 (In Russ.)
3. Possibilities of phytopreparations in treatment of patients with acute cough / V. M. Svistushkin [et al.] // Medical Council. 2021. N 18. P. 56-61. Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6533> (Accessed: 14.02.2024) doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-56-61 (In Russ.)
4. Mohammed A. S. A., Naveed M., Jost M. 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. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/348870060\\_Polysaccharides\\_Classification\\_Chemical\\_Properties\\_and\\_Future\\_Perspective\\_Applications\\_in\\_Fields\\_of\\_Pharmacology\\_and\\_Biological\\_Medicine\\_A\\_Review\\_of\\_Current\\_Applications\\_and\\_Upcoming\\_Potentialities](https://www.researchgate.net/publication/348870060_Polysaccharides_Classification_Chemical_Properties_and_Future_Perspective_Applications_in_Fields_of_Pharmacology_and_Biological_Medicine_A_Review_of_Current_Applications_and_Upcoming_Potentialities) (Accessed: 14.02.2024) doi.org/10.1007/s10924-021-02052-2
5. State register of medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (Accessed: 27.02.2024). (In Russ.)
6. Polysaccharides of Crude Herbal Drugs as a Group of Biologically Active Compounds in the Field of Modern Pharmacognosy: Physicochemical Properties, Classification, Pharmacopoeial Analysis / D. O. Bokov [et al.] // Systematic Reviews in Pharmacy. 2020. Vol. 11. N 6. P. 206-212. Accessed: [https://www.researchgate.net/profile/Dmitry-Bokov/publication/342466949\\_Polysaccharides\\_of\\_Crude\\_Herbal\\_Drugs\\_as\\_a\\_Group\\_of\\_Biologically\\_Active\\_Compounds\\_in\\_the\\_Field\\_of\\_Modern\\_Pharmacognosy\\_Physicochemical\\_Properties\\_Classification\\_Pharmacopoeial\\_Analysis/links/5ef5c5e692851c52d6fddc59/Polysaccharides-of-Crude-Herbal-Drugs-as-a-Group-of-Biologically-Active-Compounds-in-the-Field-of-Modern-Pharmacognosy-Physicochemical-Properties-Classification-Pharmacopoeial-Analysis.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Dmitry-Bokov/publication/342466949_Polysaccharides_of_Crude_Herbal_Drugs_as_a_Group_of_Biologically_Active_Compounds_in_the_Field_of_Modern_Pharmacognosy_Physicochemical_Properties_Classification_Pharmacopoeial_Analysis/links/5ef5c5e692851c52d6fddc59/Polysaccharides-of-Crude-Herbal-Drugs-as-a-Group-of-Biologically-Active-Compounds-in-the-Field-of-Modern-Pharmacognosy-Physicochemical-Properties-Classification-Pharmacopoeial-Analysis.pdf) (Available at: 14.02.2024) doi.org/10.31838/srp.2020.6.32
7. Makarova D. Yu., Novikova E. K. Obnaruzhenie polisaharidov v kornyah *Polygonatum officinale* // XXVI Vserossiyskaya konferenciya molodyh uchyonyh-himikov (s mezhdunarodnym uchastiem): tezisy dokladov, Nizhny Novgorod, 18–20 April 2023 / Nacional'nyj issledovatel'skij Nizhegorodskij gosudarstvennyj universitet im. N.I. Lobachevskogo. – Nizhny Novgorod: Nacional'nyj issledovatel'skij Nizhegorodskij gosudarstvennyj universitet im. N.I. Lobachevskogo, 2023. P. 484. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50817156> (Accessed: 14.02.2024). (In Russ.)
8. Makarova D. Ju., Novikova E. K., Aleksandrova L. Ju. Metodologija poverhnosti otklika v kolichestvennom opredelenii polisaharidov v kornjah kupeny lekarstvennoj // Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2023. Vol. 22. N 4. P. 208-213. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=59850944> (Accessed: 14.02.2024) doi10.37903/vsgma.2023.4.28. (In Russ.)
9. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV ed. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (Accessed: 14.02.2024). (In Russ.)
10. Makarova D. Ju. Perspektivy ispol'zovaniya kornej kupeny lekarstvennoj // Young Pharmacy – Potential of the Future: Conference Proceedings of the XIII All Russian Scientific Conference of School Pupils, Students and Postgraduates with International Participation, Saint-Petersburg, 01 March – 11 April 2023, Saint-Petersburg: SPCPU, 2023. P. 1095-1098. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54266439> (Accessed: 14.02.2024). (In Russ.)

## ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ И СОДЕРЖАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА НА ПРОЦЕСС ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ

Малков С.Д., студ. 5 курса, Зарифи К.О., студ. 5 курса

Руководитель: **Коцур Ю.М.**, канд. фарм. наук, старший преподаватель кафедры технологии лекарственных форм  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация  
**E-mail:** sergej.malkov@spcpcu.ru

В данной работе изучено влияние технологии получения и содержания холестерина на процесс окисления липидных наночастиц. Были получены липидные наночастицы с различным содержанием холестерина и проанализированы продукты их окисления через 3 и 7 суток с помощью УФ-спектрометрии. Сделаны выводы о влиянии холестерина на стабильность липидных наночастиц.

**Ключевые слова:** *липидные наночастицы, холестерин, продукты окисления липидов, УФ-спектрометрия.*

Липидные наночастицы в последние несколько десятилетий активно используются в качестве носителей различных фармацевтических субстанций, как гидрофильных, так и гидрофобных [1]. Такие частицы могут быть использованы в качестве носителей лекарственных средств как для топических и инъекционных форм, так и для пероральных и других [2-6]. Кроме того, липидные наночастицы могут быть использованы для таргетной доставки лекарственных средств, что также повышает актуальность исследования особенностей методов получения липидных наночастиц.

Одними из основных продуктов окисления соевого фосфатидилхолина являются конъюгированные диены и кето-диены, для которых характерны максимумы поглощения  $233 \pm 2$  нм и  $274 \pm 2$  нм соответственно [7]. Окисление может привести к нежелательному ухудшению свойств и разрушению липидных наночастиц как носителей лекарственных средств.

В связи с этим, целью данной работы является изучение влияния технологии получения и содержания холестерина на процесс окисления липидных наночастиц. Согласно поставленной цели, были определены следующие задачи:

- приготовить липидные наночастицы (без активной фармацевтической субстанции) методами упаривания растворителя, а также гидратации тонкой липидной пленки;
- приготовить растворы для последующей спектрофотометрии;
- определить влияние холестерина и используемой технологии получения на динамику окисления липидных наночастиц путем сравнения полученных спектров по продуктам окисления;
- оценить влияние технологии получения липидных наночастиц на их стабильность.

**Материалы и методы.** Для приготовления липидных наночастиц были использованы субстанция холестерина, соевый фосфатидилхолин марки Lipoid S100 (Lipoid GmbH, Германия), спирт этиловый 95 % (Россия). В стеклянные стаканы помещали по 0,5 г Lipoid S100 и холестерин согласно составам, приведенным в таблице 1, и растворяли в 10 мл спирта этилового 95 %. Для интенсификации процесса растворения использовали ультразвуковую ванну – 5 минут без нагревания.

**Таблица 1 – Составы растворов для получения липидных наночастиц**

№ состава	1	2	3	4	5	6
Lipoid S100	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Холестерин	0,05	0,125	0,214	0	0,05	0,125
Спирт этиловый 95 %	10 мл					

К составам 1, 2, 3 добавили по 10 мл воды очищенной и установили на ультразвуковую ванну при нагревании 70 °С до полного удаления этанола.

Составы 4, 5, 6 переносили на чашки Петри, помещали в вакуум-сушильный шкаф и упаривали растворитель при температуре 25-30 °С при остаточном давлении 0,06-0,08 бар. После полного удаления растворителя к полученным тонким пленкам прибавляли по 50 мл воды очищенной, помещали в ультразвуковую ванну и гомогенизировали в течение 30 минут при комнатной температуре.

Далее из каждого полученного состава готовили водные растворы с концентрацией фосфатидилхолина 0,1 мг/мл и снимали спектры зависимости оптической плотности от длины волны для полученных растворов в области ультрафиолетового спектра излучения сразу же после получения, через 3 суток (72 часа) и через 7 суток (168 часов). Измерения проводились относительно чистого растворителя (воды очищенной) на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ Спектр, Россия).

**Результаты и обсуждения.** Были получены спектры зависимости оптической плотности от длины волны для шести исследуемых составов, на которых можно наблюдать влияние технологии изготовления на стабильность полученных липосом. При рассмотрении спектров для составов 1, 2, 3 (рис. 1) и составов 4, 5, 6 (рис. 2), было отмечено, что липидные наночастицы, полученные методом упаривания растворителя, оказались менее стабильными, чем наночастицы, полученные методом гидратации тонкой липидной пленки.

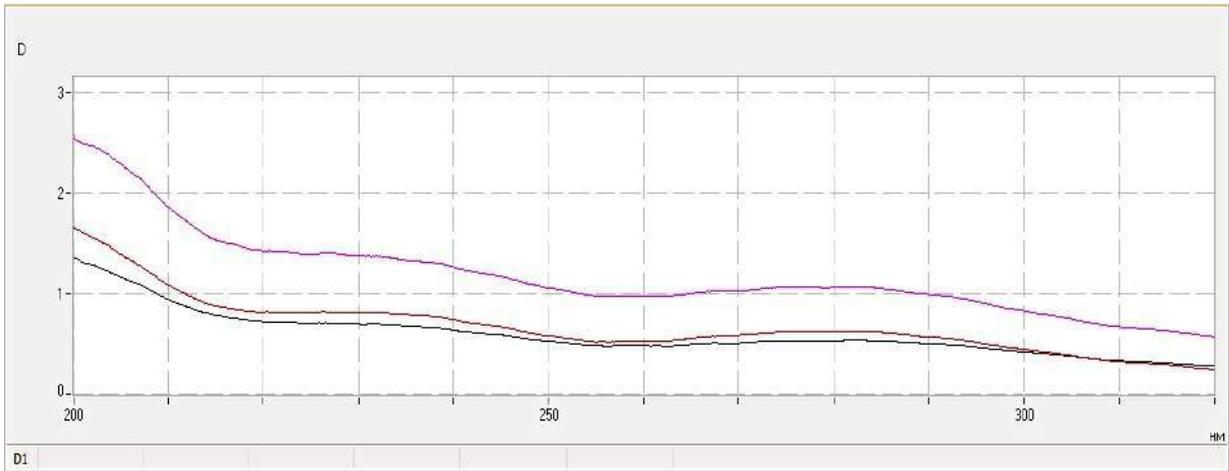


Рисунок 1. Спектр зависимости оптической плотности от длины волны липидных наночастиц, полученных методом упаривания растворителя (снизу вверх: состав 1, состав 2, состав 3)

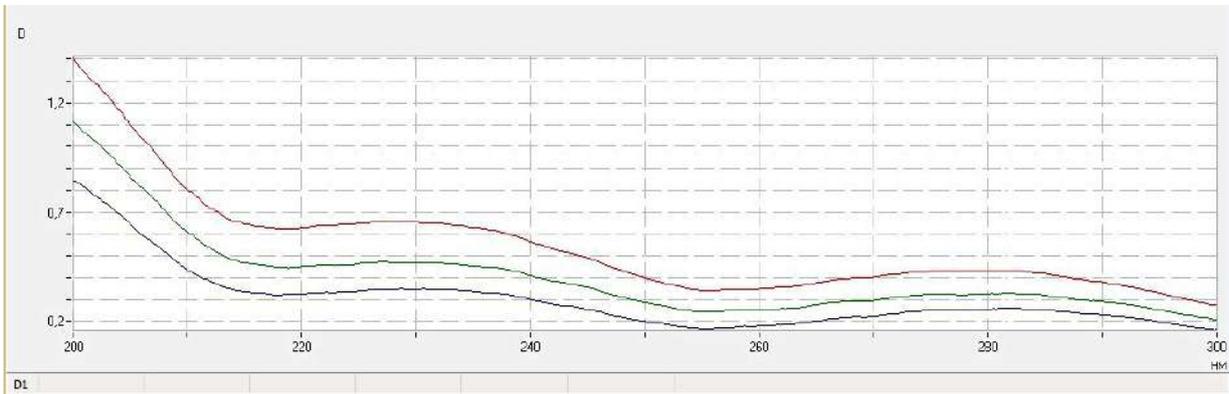


Рисунок 2. Спектр зависимости оптической плотности от длины волны липидных наночастиц, полученных методом гидратации липидной пленки (снизу вверх: состав 4, состав 5, состав 6)

Также для всех шести составов была оценена динамика изменения оптической плотности наиболее характерных продуктов окисления фосфатидилхолина как основного структурного компонента наночастиц (рис. 3, 4) – диеновых конъюгатов с характерным максимумом поглощения при длине волны 233 нм и кетодиенов с характерным максимумом поглощения при длине волны 274 нм. Оценка оптической плотности при данных длинах волн производилась сразу же после приготовления наночастиц, затем через 3 и 7 суток после их изготовления. Отмечено, что увеличение концентрации холестерина приводит к увеличению окисления структурных липидов и уменьшает стабильность полученных липидных наночастиц.

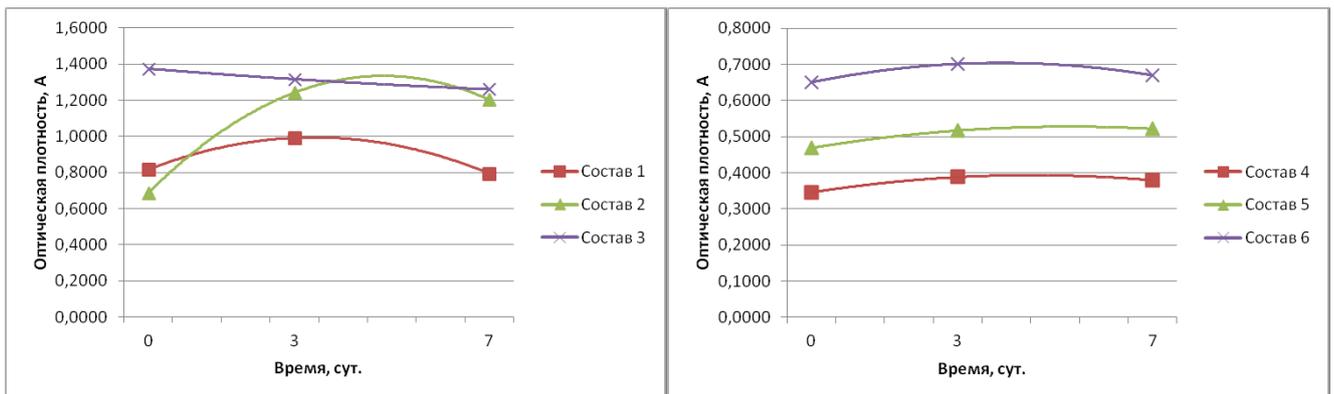


Рисунок 3. Изменение оптической плотности во времени при длине волны 233 нм

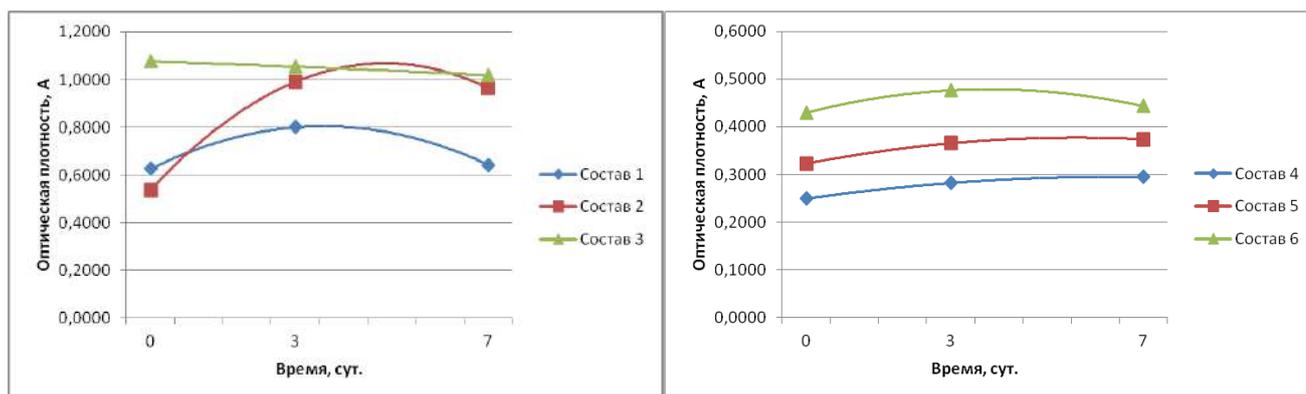


Рисунок 4. Изменение оптической плотности во времени при длине волны 274 нм

Проведенный анализ показал, что метод гидратации тонкой липидной пленки позволяет получать более стабильные липидные наночастицы, чем метода упаривания растворителя. При этом увеличение процентного содержания холестерина в составе наночастиц приводит к повышению интенсивности их окисления в течение первых 3 суток. Таким образом, липидные наночастицы с относительно высокой концентрацией холестерина требуют добавления антиоксидантов в состав для обеспечения требуемой стабильности.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

76.31.33 Биофармация

### ЛИТЕРАТУРА

1. Yingchoncharoen P., Kalinowski D. S., Richardson D. R. Lipid-based drug delivery systems in cancer therapy: what is available and what is yet to come // *Pharmacological reviews*. 2016. Vol. 68. N 3. P. 701-787
2. Patel D. K., Kesharwani R., Kumar V. Lipid Nanoparticle Topical and Transdermal Delivery: A Review on Production, Penetration Mechanism to Skin // *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2019. Vol. 9. N 4. P. 148-153. doi.org/10.5530/ijpi.2019.4.28
3. Hou X. [et al.] Lipid nanoparticles for mRNA delivery // *Nature Reviews Materials*. 2021. Vol. 6. N 12. P. 1078-1094. doi.org/10.1038/s41578-021-00358-0
4. Xu L. [et al.] Lipid nanoparticles for drug delivery // *Advanced NanoBiomed Research*. 2022. Vol. 2. N 2. – P. 2100109. doi.org/10.1002/anbr.202100109
5. Okur N. Ü., Siafaka P. I., Gökçe E. H. Challenges in oral drug delivery and applications of lipid nanoparticles as potent oral drug carriers for managing cardiovascular risk factors // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2021. Vol. 22. N 7. P. 892-905. doi.org/10.2174/1389201021666200804155535
6. Lingayat V. J., Zarekar N. S., Shendge R. S. Solid lipid nanoparticles: a review // *Nanoscience and Nanotechnology Research*. 2017. Vol. 4. N 2. P. 67-72. doi.org/10.12691/nnr-4-2-5
7. Иницированное окисление фосфатидилхолиновых липосом с включенными в них функциональными нутрицевтиками / Н. Н. Сажина, А. С. Антипова, М. Г. Семенова, Н. П. Пальмина // *Биоорганическая химия*. 2019. Т. 45. N 2. С. 193-201. doi.org/10.1134/S0132342319010147.

### SUMMARY

#### THE RESEARCH OF THE EFFECT OF CHOLESTEROL PRODUCTION TECHNOLOGY AND CONTENT ON THE OXIDATION OF LIPID NANOPARTICLES

Malkov S.D., 5<sup>th</sup> year student, Zarifi K.O., 5<sup>th</sup> year student

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: sergej.malkov@spcpcu.ru

In this work, the influence of the technology of production and concentration of cholesterol on the oxidation of lipid nanoparticles was studied. Lipid nanoparticles with different concentrations of cholesterol were obtained and the products of their oxidation were analyzed after 3 and 7 days using UV spectrometry. Conclusions are drawn about the effect of cholesterol on the stability of lipid nanoparticles.

**Key words:** *lipid nanoparticles, cholesterol, lipid oxidation products, UV spectrometry.*

## REFERENCES

1. Yingchoncharoen P., Kalinowski D. S., Richardson D. R. Lipid-based drug delivery systems in cancer therapy: what is available and what is yet to come // *Pharmacological reviews*. 2016. Vol. 68. N 3. P. 701-787
2. Patel D. K., Kesharwani R., Kumar V. Lipid Nanoparticle Topical and Transdermal Delivery: A Review on Production, Penetration Mechanism to Skin // *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2019. Vol. 9. N 4. P. 148-153. doi.org/10.5530/ijpi.2019.4.28
3. Hou X. [et al.] Lipid nanoparticles for mRNA delivery // *Nature Reviews Materials*. 2021. Vol. 6. N 12. P. 1078-1094. doi.org/10.1038/s41578-021-00358-0
4. Xu L. [et al.] Lipid nanoparticles for drug delivery // *Advanced NanoBiomed Research*. 2022. Vol. 2. N 2. – P. 2100109. doi.org/10.1002/anbr.202100109
5. Okur N. Ü., Siafaka P. I., Gökçe E. H. Challenges in oral drug delivery and applications of lipid nanoparticles as potent oral drug carriers for managing cardiovascular risk factors // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2021. Vol. 22. N 7. P. 892-905. doi.org/10.2174/1389201021666200804155535
6. Lingayat V. J., Zarekar N. S., Shendge R. S. Solid lipid nanoparticles: a review // *Nanoscience and Nanotechnology Research*. 2017. Vol. 4. N 2. P. 67-72. doi.org/10.12691/nnr-4-2-5
7. Initiated Oxidation of Phosphatidylcholine Liposomes with Some Functional Nutraceuticals / N. N. Sazhina, A. S. Antipova, M. G. Semenova, N. P. Palma // *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 45. N 2. P. 193-201. doi.org/10.1134/S0132342319010147 (In Russ.)

УДК 615.032

### ИНТРАНАЗАЛЬНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Медведева С.С., студ. 4 курса

Руководитель: Пивоварова Н.С., канд. фарм. наук, 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@spcru.ru

В статье представлена краткая характеристика интраназального пути введения лекарственных препаратов, его преимущества по сравнению с альтернативными способами системной доставки лекарств и рассмотрены интраназальные средства системного действия.

**Ключевые слова:** *интраназальное введение, спреи, аэрозоли, капли в нос, интраназальные формы.*

Исторически, интраназальное введение чаще всего использовалось для доставки лекарственных препаратов, предназначенных для лечения заболеваний носа, синусов и верхних дыхательных путей, то есть для оказания местного действия. Однако с течением времени и развитием медицины, интраназальные формы распространились и на другие классы лекарственных средств, благодаря тому, что в носовой полости может происходить активное всасывание лекарственных веществ в кровоток.

Назальное введение лекарств используется в качестве альтернативного пути для обеспечения системной доступности лекарств, ограниченных для внутривенного введения. Удобство и простота использования современных интраназальных форм стали мощным стимулом к созданию системных лекарственных средств для интраназального применения.

Другие альтернативные способы системной доставки – трансдермальный, ректальный, буккальный – имеют ряд очевидных преимуществ по сравнению с традиционным пероральным и парентеральным введением. Тем не менее, нельзя не учитывать их недостатки. Так, у трансдермальных форм ограничены возможности доставки липофильных формул, к тому же для этого пути введения характерна невысокая скорость достижения пиковой концентрации препарата в плазме. Всасывание ректальных форм зависит от глубины введения в прямую кишку, а их применение ограничивает невысокий комплаенс. Буккальные и сублингвальные формы могут быть связаны с рядом неудобств, в частности, с необходимостью соотношения их применения с приёмом пищи. А вот интраназальные препараты с системным действием, обладая очевидной простотой и удобством применения, лишены недостатков, свойственных другим системным средствам с альтернативной доставкой.

Доставка лекарства через нос имеет ряд преимуществ, среди которых быстрое наступление фармакологического эффекта, возможность обхода гематоэнцефалического барьера, снижение вероятности возникновения побочных эффектов, а также быстрый и неинвазивный способ введения.

Самыми распространёнными и доступными интраназальными средствами системного действия сегодня являются капли в нос. Однако наряду с простотой производства и применения для них характерна сложность дозирования: количество препарата, поступающего внутрь в форме интраназальных капель, сложно контролировать, что особенно опасно в случае применения сильнодействующих средств. Этому недостатка лишены дозированные спреи и аэрозоли, которые, так же, как и капли в нос, отличаются компактностью, удобством и простой применения, но при этом могут дозироваться с точностью от 25 мкл.

Спреи – лекарственная форма, представляющая собой раствор, эмульсию или суспензию, высвобождение действующих веществ которых происходит за счёт давления воздуха, создаваемого с помощью механического распылителя

насосного типа или при сжатии полимерной упаковки, обеспечивающей высвобождение содержимого в виде дисперсии твёрдых или жидких частиц в воздухе, размер которых соответствует пути введения.

Спреи представляют собой однофазные (жидкость) или двухфазные (жидкость и твёрдое вещество или жидкость) системы.

В зависимости от способа/пути введения и применения различают:

- спреи для наружного применения;
- для местного применения (для применения в полости рта, назальные, ушные);
- трансдермальные – спреи, предназначенные для контролируемой доставки действующего вещества в системный кровоток путём пассивной диффузии через неповрежденную кожу.

Аэрозоли – лекарственная форма, представляющая собой раствор, эмульсию или суспензию действующих веществ, находящуюся под давлением пропеллента в герметичной упаковке (аэрозольный баллон), снабжённой клапанно-распылительной системой, обеспечивающей высвобождение содержимого в виде дисперсии твёрдых или жидких частиц в газе, размер которых соответствует пути введения.

Аэрозоли представляют собой двухфазные (газ и жидкость) или трёхфазные (газ, жидкость и твёрдое вещество или жидкость) системы. Двухфазные аэрозоли состоят из раствора фармацевтической субстанции в сжиженном пропелленте с добавлением растворителей, обеспечивающих растворимость фармацевтических субстанций. Трёхфазные аэрозоли состоят из суспензии или эмульсии фармацевтических субстанций и пропеллента.

В зависимости от способа/пути введения и применения различают:

- аэрозоли для наружного применения;
- для местного применения (назальные, ушные, для нанесения на слизистую оболочку полости рта, подъязычные);
- для ингаляций;

Из-за схожести подачи препарата многие, даже специалисты, путают эти лекарственные формы. Однако между ними есть принципиальные отличия, которые необходимо понимать и использовать при выборе лекарственной формы.

Основным принципиальным отличием аэрозоля от спрея является то, что подача препарата из баллона производится за счет создания в нем избыточного давления, а извлечение происходит посредством открывания клапана. При использовании спрея подача препарата производится за счет его механического выдавливания поршнем микронасоса, при этом давление во флаконе равно атмосферному. Важным моментом в конструкции является то, что при перемещении поршня в исходное положение полость, из которой выдавливается лекарственное средство, заполняется новой порцией. Это служит жидкостным затвором, препятствуя попаданию воздуха внутрь флакона, т.е. лекарственное средство во флаконе не контактирует с внешней средой, флакон герметично закрыт.

По своим характеристикам лекарственные формы спрей и аэрозоль достаточно близки. Однако они отличаются минимальным размером распыляемых частиц: аэрозоль – мелкодисперсное распыление со средним размером частиц 2-5 мкм, спрей – размер частиц всегда больше 5 мкм. Также спрей, обладая преимуществами аэрозольной упаковки, лишен недостатков, связанных с применением флаконов под повышенным давлением и использованием пропеллентов в качестве газа-носителя, как то: сравнительно высокая стоимость, сложность, опасность, возможность взрыва баллона при ударе или хранении в неправильном температурном режиме, высокая воспламеняемость, пожаро- и взрывоопасность, неудобство при транспортировке, отрицательное влияние хладонов на озоновый слой земли.

Таким образом, можно сделать вывод, что интраназальные препараты с системным действием имеют преимущества перед другими способами системной доставки лекарственных препаратов. Назальное введение в медицине, ассоциирующиеся исключительно с местными лекарственными препаратами – это устаревшее представление. Сегодня интраназальное введение может использоваться как для местного лечения носовых заболеваний, так и для системного введения лекарственных препаратов, с помощью таких доступных назальных средств системного действия, как спреи и аэрозоли.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.39 Готовые лекарственные формы

76.29.54 Оториноларингология

УДК 665.5

### ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ВОСТРЕБОВАННОСТЬ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Медведева М.Д., студ. 4 года обучения, Фирсова А.А., студ. 4 года обучения, Фролова А.А., студ. 4 года обучения

Руководитель: Новикова Е.К., канд. фарм. наук, ст. преподаватель (ORCID: 0000-0002-2602-0697)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: mariya.medvedeva@spspu.ru

Аргументирована актуальность использования эфирных масел на основе лаванды узколистной, можжевельника обыкновенного и абрикоса обыкновенного. Проведен товароведческий анализ и установлено количественное содержание эфирного масла в сырье.

**Ключевые слова:** эфирное масло, лекарственное растительное сырье, лечебные косметические средства, можжевельник обыкновенный, лаванда узколистная, абрикос обыкновенный.

Современный рынок лечебных косметических средств невозможно представить без средств растительного происхождения, которые оказывают антисептическое, бактерицидное, регенерирующее действие. В результате использования улучшается общее состояние кожи, уменьшаются покраснения, шелушения, происходит глубокое обновление кожных покровов. В своем составе они содержат монотерпеновые углеводороды, органические кислоты, сложные эфиры, витамины, которые дают возможность разработки лечебных косметических средств.

Использование эфирных масел получило широкое распространение еще в древности. Последние десятилетия характеризуются повышенным интересом к эфирным маслам в качестве лечебно-профилактических средств. Эфирные масла используются как в чистом виде, например для ароматерапии, так и в составе других лечебно-косметических средств. Практически все эфиромасличные растения одновременно являются лекарственными и находят применение, как в народной, так и в официальной медицине, ароматерапии, ветеринарии. Эфирные масла обладают широким спектром свойств: противовоспалительным, антиоксидантным, регенерирующим, тонизирующим и т.д.

**Целью** данного исследования является анализ выбранного сырья, которое является потенциальным источником для получения эфирного масла для потребностей лечебно-косметической промышленности.

**Задачи** работы:

- 1) провести товароведческий анализ сырья;
- 2) провести количественный анализ эфирного масла из выбранного сырья;
- 3) установить химический состав эфирных масел на основе литературных данных.

По результатам анализа DSM Group за 2022 год российская косметика более востребована на фармрынке, чем зарубежная, отечественные косметические средства занимают более 76,4 % от натурального объема реализации. При этом рынок разделен практически пополам по показателям продаж в рублевом эквиваленте, однако в сторону импортной продукции наблюдается перевес. В сегментах лечебной и косметики «масс-маркет» наблюдается лидерство российских брендов, а в селективной косметике – зарубежных.

Рассматриваемое сырье достаточно распространено на территории России, лаванда узколистная возделывается в Крыму на значительных площадях уже почти сто лет, можжевельник обыкновенный в лесной и лесостепной зонах европейской части, Западной и частично Восточной Сибири, абрикос обыкновенный культивируется на Кавказе и в южных районах европейской части. Использование анализируемого сырья перспективно и актуально с экономической точки зрения.

В качестве объекта исследования были использованы высушенные плоды (шишко-ягоды) дикорастущих кустарников можжевельника обыкновенного – *Juniperus communis* L., сем. кипарисовых – *Cupressaceae*.

Выход летучего масла из ягод можжевельника зависит от географического положения растения, степени спелости и возраста, а также метеорологических условий (температура, продолжительность солнечного света, продолжительность фотопериода). Средний выход масла варьировался от 0,5 до 2,5 %. Наибольшее количества эфирного масла обнаружено в плодах можжевельника обыкновенного (1,5–3,0 %). В плодах можжевельника содержится до 42 % сахаров, до 2,6 % органических кислот (яблочной, уксусной, муравьиной), до 2 % эфирного масла, состоящего из пинена, терпинеола, кадинена и других тритерпеноидов, флавоновые гликозиды, смолы, воск, спирт, инозит, пигменты и другие вещества.

Биологическая активность шишкоягод *J. communis* L. в значительной мере обусловлена эфирным маслом. Известно, что состав эфирного масла, даже внутри одного вида подвержен значительной вариабельности, что связано в первую очередь с экологическими особенностями произрастания растения. По результатам анализа химического состава эфирного масла шишкоягод из разных регионов России в каждом были обнаружены следующие компоненты:  $\alpha$ -пинен, камфен,  $\beta$ -пинен, о-цимен,  $\alpha$ -лимонен, Терпинен-4-ол,  $\alpha$ -терпинеол, Лонгифолен,  $\beta$ -карйофиллен. Эфирное масло плодов *J. communis* L. обладает антибактериальным и фунгицидным действием в отношении ряда микроорганизмов, таких как *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Были использованы высушенные цветы лаванды узколистной – *Lavandula angustifolia*, сем. яснотковых – *Lamiaceae*.

Эфирное масло лаванды используется в парфюмерно-косметической промышленности при производстве духов, туалетной воды, шампуней, дезодорантов и мыла. Масло проявляет широкий спектр фармакологического действия, в том числе спазмолитическое, седативное, антигипертензивное, антисептическое и противовоспалительное, что обуславливает его ценность в фито- и ароматерапии. Основными компонентами эфирного масла *L. angustifolia* являются сложные эфиры монотерпенов, в том числе линалолацетат, массовая доля которого составляет более 40 % от общего содержания, и линалоол. В эфирном масле присутствуют монотерпены (лимонен, сабинен,  $\alpha$ -,  $\beta$ -пинен,  $\beta$ -мирцен), сесквитерпены (копаен, сантален), производные терпенов (борнеол, нерол, камфора, 1,8 – цинеол, ледол), нетерпеновые соединения (бутилизобутират, гексилацетат, гексилбутират, уксусная кислота, валериановая кислота, масляная кислота). Компонентный состав и содержание летучих соединений *L. angustifolia* свидетельствуют о высоком качестве ее эфирного масла и пригодности его использования в косметической промышленности.

Были использованы косточки абрикоса обыкновенного – *Prunus armeniaca*, вид из секции Абрикос – *Armeniaca*, рода Слива – *Prunus*, сем. розовые – *Rosaceae*.

Плоды абрикоса содержат большое количество железа, калия, кальция, фосфора, магния и других элементов. Кроме того, содержатся органические вещества: пектины, b-каротин, аминокислоты (глутаминовая, лейцин, аланин, тирозин, фенилаланин и др.), а также витамины группы B, аскорбиновая кислота, сахара (глюкоза, сахароза).

Жирно-кислотный состав абрикосового масла изучался методом газовой хроматографии полученных метиловых эфиров соответствующих жирных кислот. С этой целью навеску масла предварительно кипятили на водяной бане в колбе с обратным холодильником в присутствии спирта метилового и ацетила хлорида. Избыток растворителя отгоняли, остаток растворяли в гексане и вносили пробу микрошприцем в газовый хроматограф. В качестве сорбента использовали 10 % Реоплекс 400 на инертоне, температура колонки – 180°, температура испарителя – 250°, детектора – 250°. Скорость газа-носителя (азота) 40 мл/мин. В результате исследований в изучаемом объекте найдено: метиловых эфиров кислоты пальмитиновой – 8,24 %, пальмито-олеиновой – 1,65 %, стеариновой – 1,65 %, олеиновой – 72,0 %, линолевой – 16,46 %.

Эфирное масло косточек абрикоса оказывает противовоспалительное, регенерирующее, тонизирующее, омолаживающее действие, способствует восстановлению упругости и эластичности кожи, нормализует работу сальных желез. Обладает высокой биологической активностью, замедляет процессы старения. Применяется для профилактики морщин. Хорошо впитывается, глубоко проникая и питая кожу до самых глубоких слоев.

В качестве материалов были использованы: цветы лаванды узколистной, шишкоягоды можжевельника обыкновенного и косточки абрикоса обыкновенного.

Был проведен товароведческий анализ сырья методами, описанными в Государственной Фармакопее XV издания.

Фракционный состав. Для определения фракционного состава были использованы сита с диаметром отверстий 2; 1; 0,5; 0,25 мм. Испытание проводилось в течение 5 мин.

Зола общая. Для определения точную навеску ЛРС помещают в тигель и нагревают до сгорания вещества, затем прокаливают при температуре 600 °С до постоянной массы с последующим охлаждением в эксикаторе.

Влажность. Для определения было использовано специальное оборудование для автоматического определения влажности «ЭВЛАС-2М».

Экстрактивные вещества. Точную навеску ЛРС настаивают в течение 1 часа в соответствующем растворителе в плоскодонной колбе с закрытой пробкой, затем кипятят в течение 2 часов с последующим охлаждением и фильтрованием вытяжки через бумажный фильтр и выпариванием досуха. Сушку проводят в сушильном шкафу при температуре 105 °С до постоянной массы с последующим охлаждением в эксикаторе.

Для определения экстрактивных веществ в качестве растворителя для лаванды узколистной и можжевельника обыкновенного была использована вода очищенная, для косточек абрикоса обыкновенного – 10 % этиловый спирт.

Количественное определение эфирного масла проводилось прибором для определения содержания эфирного масла по методике 1 (метод Гинзберга), изложенной в Государственной Фармакопее XV издания (ОФС.1.5.3.0010).

При получении качественного, эффективного и безопасного лекарственного средства большую роль играет качество и подлинность используемого ЛРС. Товароведческий анализ позволяет определить подлинность и чистоту используемого сырья.

Результаты товароведческого анализа сырья приведены в таблице 1.

**Таблица 1 – Результаты товароведческого анализа**

Испытание		Лаванда узколистная	Можжевельник обыкновенный	Косточки абрикоса обыкновенного
Фракционный состав, %	Размер сита, мм			
	0,25	1,66	28,46	0,8
	0,5	-	-	62
	1,0	15,95	48,68	30
	2,0	82,39	22,87	-
Зола общая, %		5,88	3,50	2,67
Влажность, %		7,52	6,60	1,58
Экстрактивные вещества, %		31,17	27,25	46,74

Результаты количественного определения эфирных масел приведены в таблице 2.

**Таблица 2 – результаты количественного определения эфирных масел**

Лекарственное растительное сырье	Результат, %	Требования НД, %	НД	Используемый экстрагент
Плоды можжевельника обыкновенного	0,71	Не менее 0,5	ФС.2.5.0028.15	Вода очищенная
Цветы лаванды узколистной	2,70	-	ОФС.1.5.3.0010	Вода очищенная
Косточки абрикоса обыкновенного	12,20	-	ОФС.1.5.3.0010	10 % этиловый спирт

По результатам проведенной работы были выделены потенциальные источники получения эфирного масла для лечебно-косметической промышленности.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.47.31 Эфирные масла

61.47.35 Косметика

**РАЗРАБОТКА СТИМУЛОЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ  
ДЛЯ ДОСТАВКИ РИБАВИРИНА NOSE-TO-BRAIN****Михел И.Б.**, асп. 1 года обучения (ORCID: 0000-0002-2866-0049),**Петрусевич Д.А.**, студ. 5 курса (ORCID: 0009-0005-2283-6372)Руководитель: **Бахрушина Е.О.** канд. фарм. наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии  
(ORCID: 0000-0001-8695-0346)

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

119048, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

**E-mail:** mikheliosif@gmail.com

В последние несколько лет была доказана эффективность рибавирина в лечении глиобластом – при введении интраназально по механизму nose-to-brain. Улучшить биодоступность рибавирина возможно с помощью интраназальных стимулочувствительных систем, образующих гель на слизистой полости носа. В исследовании изучали термочувствительные, pH-чувствительные и ионселективные полимеры в различных комбинациях и концентрациях, подбираемых по современной концепции фармацевтической разработки QbD. Благодаря объективной оценке по выбранным критическим параметрам, был обоснован оптимальный состав композиции: желатиновая камедь 0,5 %, полоксамер 124 2 %, вода очищенная, содержащая рибавирин в концентрации 100 мг/мл, который был протестирован в исследовании *in vivo*. В ходе исследований на крысах-самцах, был доказан механизм проникновения АФИ nose-to-brain за счет концентрирования препарата в обонятельных луковицах и головном мозге.

**Ключевые слова:** *рибавирин, стимулочувствительные системы, nose-to-brain доставка, противоопухолевое действие, интраназальное введение.*

Рибавирин – 1-(β-D-Рибофуранозил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид – с момента разработки в 1972 году он используется в медицинской практике в качестве противовирусного агента для перорального (терапия хронического гепатита), парентерального (при геморрагической лихорадке с почечным синдромом) или наружного применения (инфекциях кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусами *Herpes simplex* 1 и 2 типов в составе комплексной терапии) [1].

Начиная с прошлого десятилетия ведется активное изучение возможности применения рибавирина в качестве противоопухолевого агента. Считается, что механизмы противоопухолевого действия рибавирина опосредуются несколькими путями, включая внеклеточно регулируемые протеинкиназы (ERK) в пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК), эукариотический фактор инициации трансляции 4E (eIF4E), митоген-активируемая протеинкиназа, взаимодействующая с протеинкиназой 1 (MNK1), инозин-5'-монофосфатдегидрогеназа и усилитель гомолога zeste 2 (EZH2) [2, 3]. Кроме того, к другой особенности рибавирина относится возможность его использования в терапии опухолей головного мозга (глиомы, менингиомы, астроцитомы и др.).

Механизм доставки препаратов из носа в мозг (nose-to-brain) становится наиболее актуальной перспективой для применения рибавирина в лечении опухолей головного мозга. Всасывание препарата осуществляется через обонятельный и тройничный черепно-мозговые нервы. При попадании препарата на окончания черепно-мозговых нервов, иннервирующих носовую полость, происходит транспорт активного фармацевтического ингредиента (АФИ) напрямую в головной мозг, минуя гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [4]. По пути доставки из носа в мозг возможно достижение максимальной концентрации лекарственного препарата в головном мозге при неинвазивном введении за счет отсутствия эффекта первого прохождения АФИ через печень. Несмотря на преимущества механизма доставки nose-to-brain имеются также существенные недостатки носовой полости, как входных ворот для доставки лекарственных препаратов. Сложная геометрия носовой полости, мукоцилиарный клиренс, энзиматическая деградация АФИ под действием локальных ферментов, быстрое удаление препарата с поверхности слизистой не позволяют полностью эффективно использовать классические жидкие формы для доставки противоопухолевых агентов из носа в мозг.

С начала 2000-х годов ведется активная разработка новых интраназальных систем доставки лекарственных препаратов, позволяющих компенсировать проблемы интраназальной доставки. Одним из наиболее многообещающих способов нивелирования перечисленных недостатков является разработка стимулочувствительных (*in situ*) систем. *In situ* системы представляют собой инновационные системы направленной доставки лекарственных препаратов. В своем первоначальном состоянии имеют вид маловязких жидкостей, но при воздействии различных стимулов (температура, значение pH, ионный состав места аппликации, влага, смена растворителя, воздействие УФ-излучения) претерпевают фазовый переход и образуют гелеобразную структуру. Таким образом увеличивается вязкость конечной лекарственной формы (ЛФ), а также и время пребывания ЛФ на поверхности слизистой [5].

В процессе разработки инновационных лекарственных препаратов одним из основных факторов является построение правильной последовательности работ и дизайна исследования. При отсутствии дизайна исследования или неверном его построении замедляется процесс разработки и, следовательно, возникает увеличение затрат исследователей. Проблемы, возникающие при разработке возможно решать посредством использования концепции Quality by Design (QbD) на всех этапах разработки сложных стимулочувствительных систем доставки. Концепция QbD, в отличие от традиционного однофакторного анализа, включает в себя оценку рисков и предлагает планирование дизайна эксперимента [6].

**Целью** данного исследования является разработка инновационной интраназальной системы доставки рибавирина, позволяющей противостоять мукоцилиарному клиренсу носовой полости для улучшения биодоступности АФИ с включением парадигмы QbD в процесс разработки.

Для проведения испытаний использовались *in situ* полимеры с различными стимулами гелеобразования: термореверсивные полимеры – Poloxamer 407 (Pol407) (Kolliphor® P407, BASF, Германия); pH-чувствительные полимеры – хитозан 200 кДа (SigmaChem. Co., США), Carbopol®971 (Lubrizol, Бельгия); ион-селективные – геллановая камедь (Molecularmeal, Китай), ксантановая камедь (Vanzan NFC, Vanderbilt Minerals, США), гуаровая камедь (Molecularmeal, Китай), пектин (Molecularmeal, Китай); мукоадгезивные полимеры – ГПМЦ (Ashland, США), Poloxamer 124 (Kolisolv® P124 Geismar, BASF, Германия), поливиниловый спирт (Prime Chemicals Group, Китай); другие – фосфатный буфер (PBS).

Для оценки качества изготовленных *in situ* гелей были выбраны следующие показатели: способность к гелеобразованию *in situ*, полнота удерживания на *in vitro* модели носовой полости, кинематическая вязкость, показатель pH, факел распыления.

С целью ускорения процесса разработки была внедрена концепция дизайна исследования QbD. В парадигму дизайна входит выбор критических показателей качества (CQA), критических параметров состава (CMA) и критических параметров процесса (CPP) (таблица).

**Таблица – Перечень критических параметров при разработке**

CQA	CMA	CPP
Стимул гелеобразования	Концентрация гелеобразователя	Стерилизация
Вязкость раствора	Дополнительный ингредиент	Время перемешивания
Вязкость геля <i>in situ</i>	Вид растворителя	Скорость диспергирования
Стабильность вязкости раствора после стерилизации	Концентрация АФИ	Время диспергирования
Факел распыления		
pH		
Удерживания на <i>in vitro</i> модели		

Введение рибавирина осуществляли в концентрации 100 мг/мл в составы, прошедшие первичный скрининг по критическим параметрам.

В исследовании использовано 27 аутобредных крыс (27 самцов), массой 270-330 грамм по 3 животных на одну временную точку (временные точки эвтаназии после введения: 0 мин, 15 мин, 30 мин, 1 час, 2 часа, 5 часов, 8 часов, 12 часов, 24 часа. Каждой особи вводили состав полимеров, нагруженный рибавирином (100 мг/мл), объемом 15 мкл в каждую ноздрю. Проводился анализ плазмы крови, обонятельных луковиц и головного мозга исследуемых животных.

В общей сложности было проанализировано 48 составов композиций для интраназального введения с различными комбинациями полимеров и с их различными концентрациями. Параметрами исключения состава из исследования были: невозможность образовать гель в условиях *in vitro* носовой полости, недостаточное удерживание на *in vitro* модели (менее 70 %), высокая вязкость состава (>0,12 Па\*s), не физиологичный уровень pH (<5,5 и >7,5), узкий факел распыления (<6 см) или непроходимость через шприц-спрей.

Проведенные исследования показали, что составы на основе ион-селективных полимеров являются наиболее приемлемыми для проведения дальнейших испытаний *in vivo*. Геллановая камедь в концентрации 0,5 % дала оптимальные результаты по всем исследуемым показателям. Несмотря на отличные показатели геллановой камеди как монокомпонентного состава, были возможности улучшить конечную матрицу за счет добавления poloxamer 124 (2 %). При проведении подобной манипуляции удалось достичь улучшения показателей качества на 15-20 %. Другим составом с конкурентоспособными показателями являлась композиция состава геллановая камедь 0,5 % и PBS 15 %, где все показатели улучшились на 13 %.

Оптимальная композиция полимеров на основе геллановой камеди и poloxamer 124 была выбрана для дальнейшего анализа *in vivo* на крысах. Данные доклинических исследований доказали присутствие механизма транспорта nose-to-brain за счет концентрирования рибавирина в обонятельной луковице и головном мозге. Максимум концентрации в головном мозге и обонятельной луковице был достигнут через 5 часов после введения препарата в носовую полость. Концентрация АФИ в плазме крови была значительно ниже, чем в других исследуемых биообъектах.

В результате проведенных работ была разработана стимулочувствительная система доставки рибавирина, позволяющая повысить биодоступность препарата при интраназальном введении. Проведенные *in vitro* и *in vivo* исследования, выполненные с целью анализа разработанной матрицы для доставки рибавирина в головной мозг, доказали присутствие механизма транспорта АФИ из носа в мозг.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

## ЛИТЕРАТУРА

1. Witkowski J. T. [et al.] Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides // Journal of medicinal chemistry. 1972. Vol. 15. N 11. P. 1150–1154. doi.org/10.1021/jm00281a014
2. Volpin F. [et al.] Use of an anti-viral drug, Ribavirin, as an anti-glioblastoma therapeutic // Oncogene. 2017. Vol. 36. N 21. P. 3037–3047. doi.org/10.1038/onc.2016.457
3. Casaos J. [et al.] Ribavirin as a potential therapeutic for atypical teratoid/rhabdoid tumors // Oncotarget. 2018. Vol. 9. N 8. P. 8054–8067. doi.org/10.18632/oncotarget.23883
4. Colombo G. [et al.] Brain distribution of ribavirin after intranasal administration // Antiviral Research. 2011. Vol. 92. N 3. P. 408–414. doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.09.012
5. Bakhrushina E. O. [et al.] *In situ* Intranasal Delivery Systems: Application Prospects and Main Pharmaceutical Aspects of Development (Review) // Drug development & registration. 2021. Vol. 10. N 4. P. 54–63. doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-54-63
6. Смехова И. Е. [и др.] Применение подхода Quality-by-Design для обоснования состава и технологии двухкомпонентных суппозиторий // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т. 11. N 4. С. 142-149. doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-142-149

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF A STIMULI-RESPONSIVE SYSTEM FOR NOSE-TO-BRAIN DELIVERY OF RIBAVIRIN

Mikhel I.B., PhD student 1<sup>st</sup> year (ORCID: 0000-0002-2866-0049),

Petrusevich D.A., stud. 5<sup>th</sup> year (ORCID: 0009-0005-2283-6372)

Supervisor: Bakhrushina E.O., PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology (ORCID: 0000-0001-8695-0346)

The First Moscow State Medical University named after I.M.Sechenov (Sechenov University)

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

**E-mail:** mikheliosif@gmail.com

In recent years, ribavirin has been shown to be effective in the treatment of glioblastoma when administered intranasally via the nose-to-brain mechanism. It is possible to improve the bioavailability of ribavirin by using intranasal stimulus-sensitive systems that form a gel on the nasal mucosa. The study investigated thermosensitive, pH-sensitive and ion-selective polymers in different combinations and concentrations selected according to the current QbD pharmaceutical development concept. Based on objective evaluation of the selected critical parameters, the optimal composition of gellan gum 0.5 %, poloxamer 124 2 %, purified water containing ribavirin at a concentration of 100 mg/mL was established and tested in an *in vivo* study. In studies in male rats, the mechanism of nose-to-brain penetration of API was demonstrated by concentrating the drug in the olfactory bulbs and brain.

**Key words:** *ribavirin, stimuli-responsive systems, nose-to-brain delivery, antitumor effect, intranasal administration.*

## REFERENCES

1. Witkowski J. T. [et al.] Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides // Journal of medicinal chemistry. 1972. Vol. 15. N 11. P. 1150–1154. doi.org/10.1021/jm00281a014
2. Volpin F. [et al.] Use of an anti-viral drug, Ribavirin, as an anti-glioblastoma therapeutic // Oncogene. 2017. Vol. 36. N 21. P. 3037–3047. doi.org/10.1038/onc.2016.457
3. Casaos J. [et al.] Ribavirin as a potential therapeutic for atypical teratoid/rhabdoid tumors // Oncotarget. 2018. Vol. 9. N 8. P. 8054–8067. doi.org/10.18632/oncotarget.23883
4. Colombo G. [et al.] Brain distribution of ribavirin after intranasal administration // Antiviral Research. 2011. Vol. 92. N 3. P. 408–414. doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.09.012
5. Bakhrushina E. O. [et al.] *In situ* Intranasal Delivery Systems: Application Prospects and Main Pharmaceutical Aspects of Development (Review) // Drug development & registration. 2021. Vol. 10. N 4. P. 54–63. doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-54-63
6. Smekhova I. E. [et al.] Application of Quality-by-Design Approach to Justify the Composition and Technology of Two-component Suppositories // Drug development & registration. 2022. Vol. 11. N 4. P. 142-149. doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-142-149 (In Russ.)

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ,  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ  
ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

Мокрецова А.А., студ. 4 курс (ORCID: 0009-0008-8732-0205)

Руководитель: Каухова И.Е., докт. фарм. 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: anna.mokrecova@spcpu.ru

Приведены результаты исследования по разработке технологии сухого экстракта листьев крапивы в качестве фармацевтической субстанции, содержащей производные хлорофилла, для получения метилфеофорбида А, интермедната в технологии лекарственных препаратов для фотодинамической терапии злокачественных новообразований. Данные препараты широко используются для диагностики онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** листья крапивы двудомной, производные хлорофилла, методы экстракции, сухой экстракт, метилфеофорбид А, фотодинамическая терапия, онкологические заболевания.

В последние годы отмечается резкий рост числа онкологических заболеваний. Одной из причин является то, что злокачественные новообразования стали чаще выявлять, в том числе и на ранних стадиях. Для диагностики и лучевой терапии онкологических заболеваний очень широко применяется фотодинамическая терапия. В основе технологии фотосенсибилизирующих препаратов лежит выделение из сырья хлорофилла, демецеллирование его до образования феофитина и метилирование феофитина метанолом, приводящее к получению метилфеофорбида А. До недавнего времени сырьем в технологии метилфеофорбида А являлась биомасса зеленой микроводоросли *Spirulina Platensis*, которая произрастает в Японии и США. Однако в настоящее время поставки сырья практически прекратились и поэтому необходимым является заменить импортное сырье в технологии производства метилфеофорбида А на отечественное доступное, масштабно произрастающее в Российской Федерации.

Одним из таких видов сырья может являться Крапива двудомная (*Urtica dioica* L.) – многолетнее травянистое растение. Относится к семейству Крапивные – *Urticaceae* Juss. В России произрастает в европейской части и Западной Сибири, занесена в Восточную Сибирь и на Дальний Восток, где широко распространилась. Листья крапивы содержат гликозид уртицин, дубильные вещества, органические кислоты (лимонную, молочную, муравьиную, фумаровую, хинную, павелевую, янтарную), протопорфирин, копропорфирин, кверцетин, ситостерин, гистамин, воск, витамины: В2, В3, или пантотеновую кислоту, К, Е, С, значительное количество каротиноидов:  $\beta$ -каротин, ксантофилл, ксантофиллаэпоксид, виолаксантин и хлорофилл. Крапива применяется в официальной и народной медицине многих стран. Лекарственное сырье – листья крапивы – обладает гипогликемическим, седативным, анальгетическим, противовоспалительным, кровоостанавливающим, мочегонным и утеротоническим действием; способствует выведению солей мочевой кислоты; обладает простатотропным действием.

**Целью** настоящего исследования является разработка технологии сухого экстракта листьев крапивы двудомной как перспективной фармацевтической субстанции, содержащей хлорофилл.

В качестве сырья использовали листья крапивы двудомной, заготовленной во второй половине июня и первой неделе июля (в вегетативной фазе) 2023 года в Тверской области. Входной контроль растительного сырья показал соответствие по показателям качества требованиям ГФ РФ 15 изд.

Сырье, высушенные листья крапивы двудомной, измельчали до размера частиц 3-5 мм. Для получения сухого экстракта, обогащенного хлорофиллом, проводили экстракцию 96 % спиртом в соотношении 1:10. Метод экстракции – ультразвуковая экстракция в течение 15 минут при электрических колебаниях (30-50 Гц). Полученный экстракт упаривали в вакууме до 1/5 исходного объема и сушили в вакуум-сушильном шкафу при температуре  $60 \pm 2$  °С до остаточной влажности, не превышающей 5 %.

В полученном сухом экстракте определяли показатели качества в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0021 «Экстракты» ГФ РФ 15 изд. Качественный анализ полученного экстракта проводили методом спектрофотометрии, УФ-спектры исследуемого образца экстракта имеют два четко выраженных максимума при длинах волн 415 и 665 нм. Подобный вид характерен для спектра феофитина А – производного хлорофилла А. Количественное определение производных хлорофилла в сухом экстракте из листьев крапивы двудомной проводили спектрофотометрическим методом при длине волны  $665 \pm 2$  нм. Содержание производных хлорофилла в пересчете на феофитин составил  $2,41 \pm 0,12$  %. Потеря в массе при высушивании – не более 5 %. Результаты исследований представлены в таблице.

**Таблица – Показатели качества сухого экстракта листьев крапивы**

Наименование показателя	Метод определения	Норма	Экспериментальные данные
Описание	ГФ РФ Визуальный	Аморфный порошок от серовато-желтого до светло-коричневого цвета без характерного запаха	
Потеря в массе при высушивании, %	ГФ РФ	Не более 5,0	$1,20 \pm 0,04$

Наименование показателя	Метод определения	Норма	Экспериментальные данные
Подлинность	УФ-спектроскопия	УФ-спектр раствора должен иметь 2 максимума поглощения при длине волны 415 и 665 нм	УФ-спектр раствора имеет 2 максимума поглощения при длине волны 415 и 665 нм
Количественное определение суммы производных хлорофилла, в пересчете на феофитин, %	Спектрофотометрия	Не менее 2,0	2,41±0,12 %.

Сухой экстракт как фармацевтическая субстанция должен обладать соответствующими функциональными характеристиками.

Для определения технологических свойств сухого экстракта были определены следующие показатели качества: сыпучесть – 2,65±0,08 г/с, угол естественного откоса – 27 ± 1.7 град, насыпной объем – 0,74±0,03 г/см<sup>3</sup>.

**Заключение.** В результате проведенного исследования разработана технология сухого экстракта листьев крапивы и показана возможность его использования как фармацевтической субстанции, содержащей производные хлорофилла, в производстве лекарственных средств для диагностики и фотодинамической терапии злокачественных опухолей. Проведено исследование по изучению технологических показателей сухого экстракта, показано, что он обладает низкими технологическими свойствами.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

УДК 615.32+615.07

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СУБСТАНЦИЯ, СУХОЙ ЭКСТРАКТ БОРЩЕВИКА СОСНОВСКОГО, В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Морозов М.А.<sup>1</sup>, студ. 4 курс (ORCID: 0009-0001-6153-9881), Кунакова Л.А.<sup>2</sup>, учен. 11 класса  
Руководитель: Каухова И.Е.<sup>1</sup>, докт. фарм. наук, профессор (ORCID: 0000-0002-0896-6956)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Общеобразовательная школа «Школа № 485»

196135, Санкт-Петербург, Авиационная ул., д.38, Российская Федерация

**E-mail:** mark.morozov@spcru.ru

Разработана технология сухого экстракта листьев борщевика Сосновского и показана возможность его использования в качестве фармацевтической субстанции в производстве лекарственных препаратов для терапии злокачественных новообразований. Определены показатели качества сухого экстракта и установлено, что экстракт содержит в значительных количествах производные хлорофилла.

**Ключевые слова:** листья борщевика Сосновского, производные хлорофилла, методы экстракции, сухой экстракт, метилфеофорбид А, фотодинамическая терапия, онкологические заболевания.

Для диагностики онкологических заболеваний широко применяются фотосенсибилизирующие лекарственные препараты. В основе технологии препаратов лежит получение полупродукта метилфеофорбида А из сырья, содержащее хлорофилл. По промышленной технологии получения метилфеофорбида А сырьем является биомасса зеленой микроводоросли *Spirulina Platensis*, поставляемая из Японии и США. Однако в современных условиях поставки сырья затруднены и актуальным представляется изучение возможности замены его на отечественное природное сырье.

С этой целью был проведен анализ растений, имеющих мощные зеленые листья. По данному критерию было обращено внимание на борщевик Сосновского. Борщевик Сосновского – крупное травянистое растение семейства зонтичных высотой до 3-4 метров с толстым прямостоячим стеблем пурпурно-зеленого или пурпурного цвета и большими ярко-зелеными листьями. Данное растение является инвазивным видом и уже представляет опасность для экосистем, с ним ведутся активные меры борьбы – обрезка цветков, сжигание борщевика, обработка гербицидами (глифосат или глюфосинат аммония), агротехнические мероприятия (вспашка, подрезка корней), рубка корней вручную, использование укрывных материалов, затопление территории, что приводит к ухудшению экологии. Вместе с тем, он содержит различные группы БАВ: 20 – 25 % углеводов, около 10 % сахаров, до 16 % белков, до 14 % каротина, 17 аминокислот, дубильные вещества, эфирные масла, глутамин, витамины С и Р, фолиевую кислоту, полисахариды, вещества кумаринового ряда, макро- и микроэлементы, производные хлорофилла. Кроме того, учитывая выявленное наличие цитотоксических свойств в борщевике Сосновского, перспективным направлением исследований фармакологических свойств

извлечений из борщевика Сосновского может являться оценка их цитостатической активности в отношении линий опухолевых клеток.

Поэтому актуальным представляется рассмотрение возможности использования борщевика Сосновского в фармацевтической отрасли.

Целью работы являлась разработка технологии сухого экстракта листьев борщевика Сосновского как перспективной фармацевтической субстанции, содержащей производные хлорофилла.

В качестве сырья использовали листья борщевика Сосновского, заготовленные во второй половине июня и первой неделе июля 2023 года в Тверской области.

Входной контроль сырья показал соответствие по показателям качества требованиям ОФС.1.5.1.0003 «Листья» ГФ РФ 15 изд., предъявляемыми к лекарственному растительному сырью.

Лекарственное сырье, высушенные листья борщевика Сосновского, измельчали до размера частиц 3-5 мм. При разработке технологии сухого экстракта в качестве экстрагента для направленного извлечения хлорофилла был выбран 96 % этиловый спирт. Гидромодуль экстракции 1:10. Для интенсификации процесса извлечения БАВ применяли ультразвуковую экстракцию с частотой 30-35 Гц в течение 15 минут. Для получения сухого экстракта растворитель удаляли под вакуумом и сушили в вакуум-сушильном шкафу при температуре  $60 \pm 2$  °С до остаточной влажности, не превышающей 5 %. Полученные 3 серии сухих экстрактов измельчали до размера частиц 0,5–1,0 мм. В результате получили порошок от серовато-желтого до светло-коричневого цвета без характерного запаха.

В полученном сухом экстракте определяли показатели качества в соответствии с требованиями ОФС «Экстракты» ГФ РФ 15 изд. Подлинность определяли методом УФ-спектроскопии. УФ-спектры исследуемых образцов сухого экстракта имели два четко выраженных максимума при длинах волн 415 и 665 нм. Подобный спектр характерен для спектра феофитина А – производного хлорофилла А. Количественное определение производных хлорофилла проводили методом спектрофотометрии при длине волны  $665 \pm 2$  нм. В качестве раствора сравнения использовали 96 % спирт. Содержание производных хлорофилла в сухом экстракте из листьев борщевика Сосновского в пересчете на феофитин составляло  $5,32 \pm 0,22$  %. Потеря в массе при высушивании, не более 5 %. Результаты определения показателей качества сухого экстракта борщевика Сосновского представлены в таблице.

**Таблица – Показатели качества сухого экстракта листьев борщевика Сосновского**

Наименование показателя	Метод определения	Норма	Экспериментальные данные
Описание	ГФ РФ Визуальный	Порошок от серовато-желтого до светло-коричневого цвета без характерного запаха	
Потеря в массе при высушивании, %	ГФ РФ	Не более 5,0	$2,30 \pm 0,05$
Подлинность	УФ-спектроскопия	УФ-спектр раствора должен иметь 2 максимума поглощения при длине волны 415 и 665 нм	УФ-спектр раствора имеет 2 максимума поглощения при длине волны 415 и 665 нм.
Количественное определение суммы производных хлорофилла, в пересчете на феофитин, %	Спектрофотометрия	Не менее 5,0	$5,32 \pm 0,12$ %.

В целях дальнейшего масштабирования технологии были определены такие технологические показатели качества сухого экстракта, как сыпучесть –  $2,85 \pm 0,08$  г/с, угол естественного откоса –  $23,00 \pm 0,04$  град, насыпной объем –  $0,64 \pm 0,03$  г/см<sup>3</sup>.

**Заключение.** В результате проведенных исследований разработана технология сухого экстракта листьев борщевика Сосновского и показана перспективность его использования как фармацевтической субстанции, содержащей производные хлорофилла, в производстве полупродукта метилфеофорбида А в технологии препаратов для диагностики и фотодинамической терапии злокачественных опухолей. Кроме того, установленная возможность использования борщевика Сосновского в качестве лекарственного сырья в производстве лекарственных средств позволит уменьшить объемы борьбы с его масштабной инвазией и, как следствие, улучшить состояние окружающей среды.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА ФИКСИРУЮЩИХ ФИТОПЛЕНОК ПОД ЗУБНЫЕ ПРОТЕЗЫ

Перова Д.И., студ. 4 курса

Руководитель: Пивоварова Н.С., канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0003-3020-8526)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: darya.perova@spcpu.ru

В статье представлены основные сведения о пленках лекарственных, в том числе о достоинствах и недостатках этой формы. Приведены данные о вспомогательных веществах, вводимых в состав пленок. Предложен состав пленок, которые предназначены для прикрепления зубных протезов и заживления ран в полости рта.

**Ключевые слова:** лекарственные пленки, фитопленки, Государственная Фармакопея, технология, вспомогательные вещества.

Стоматологические пленки являются одной из набирающих популярность на рынке лекарственной формой. Большинство имеют похожее терапевтическое действие – заживление ран на поверхности десен и слизистых оболочках ротовой полости. В статье приведены сведения о составах фитопленок, которые предназначены для прикрепления зубных протезов и заживления ран в полости рта. Пленки – твердая дозированная лекарственная форма (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.

Впервые в нашей стране пленки как лекарственная форма появились в 60-х годах XX века, причем область их применения ограничивалась офтальмологической практикой. На зарубежном фармацевтическом рынке пленки официально представлены в 1970 году в качестве замены быстрорастворимых таблеток. 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» [1]. Однако уже в XIV и в XV издании Государственной фармакопее пленки выделены в отдельную ОФС.1.4.1.0035.

Несмотря на то, что пленки относительно новая лекарственная форма, они производятся на различных предприятиях, приведенных в таблице 1.

Таблица 1 – 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 в перечне ЖНВЛП
Рабесторм	Силденафил	Пленки, диспергируемые в полости рта	АО «ИБСА Биохимический институт»	Швейцария	
Динамико Форвард	Силденафил	Пленки, диспергируемые в полости рта	Тева	Израиль	

Как уже было сказано, пленки различны по способу применения, при этом все они имеют следующие достоинства и недостатки, представленные в таблице 2.

Таблица 2 – 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 наличия медицинских навыков	
Легкое удаление с поверхности нанесения	

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 [2].

В технологии пленок перспективно использование лекарственного растительного сырья. Фито пленки – аппликационные лекарственные формы, содержащие очищенные комплексные извлечения из лекарственного растительного сырья с широкими показаниями к применению [3].

Фито пленки представляют собой гидрофильные системы, которые при контакте 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.

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. [3]

При производстве пленок из биодegradуемых материалов в качестве пленкообразующей основы (матрицы) используют биоразлагаемые полимерные материалы синтетического и природного происхождения, которые способны образовывать полимерную основу, которая не взаимодействует 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 биоразлагаемый для лекарственных пленок, получаемый путем совместной полимеризации акриламида, N-поливинилпирролидона и этилакрилата в водном растворе и другие [4].

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.

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.

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. Пленки, полученные таким способом, обладают рядом преимуществ: они однородны, прозрачны, эластичны, пленки достаточно тонкие (12–100 мкм). 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.

В разработке фито пленок с экстрактами бадана и липы использован метод отливания пленок в виде раствора. После этого пленки подвергались сушке.

При разработке пленок необходимо, чтобы комбинация основных и вспомогательных веществ отвечала следующим требованиям: иметь высокую адгезионную способность, не нарушать анатомо-физиологических свойств, пролонгировать действие БАВ, обеспечивая точность дозирования и постоянство концентрации в течение продолжительного времени, не выделять токсичных продуктов в процессе биодеструкции.

**Материалы и методы.** С учётом требований определены составы пленок и приготовлены различные варианты водных поливочных растворов. В качестве пленкообразователей выбраны: карбоксиметилцеллюлоза натрия (Na-КМЦ) и альгинат натрия. В состав включены глицерин и сорбит для улучшения эластичности. Терапевтический эффект обеспечивают фитоэкстракты бадана и липы. Сушка пленок осуществлялась в силиконовых формах при температуре 28 °С, 48 часов. После сушки проводилась оценка по следующим показателям: описание, прозрачность, эластичность, однородность, однородность массы единицы ЛП, растворение, рН.

**Результаты.** Перед введением фитоэкстрактов бадана и липы в пленки, был проведен товароведческий анализ сырья, качественное и количественное определение веществ.

Бадан относится к многолетним травянистым растениям. Проведя товароведческий анализ получены следующие результаты: Влажность – 12 % (требование: не более 14 %); зола общая – 2 % (требование: не более 4 %); Измельченность сырья – частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм, – 3 % (требование – не более 5 %); частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм, – 2 % (требование – не более 5 %).

Также был проведен товароведческий анализ липы: влажность – 7 % (требование: не более 13 %); зола общая – 5 % (требование: не более 10 %).

Введение фитоэкстрактов бадана и липы в лекарственные пленки или же гели для прикрепления зубных протезов является актуальным. За счет долгой носки зубных протезов, привыкания к ним образуются раны, эрозии, воспаляются десны. И постоянное полоскание может быть неудобным средством снятия неприятных ощущений в ротовой полости. Поэтому нанесение геля или же приклеивание пленки на десну, содержащих экстракт бадана и липы, может способствовать снятию воспаления, заживлению ран и прикреплению зубных протезов.

Плѐнки на основе Na-КМЦ имели неровную поверхность и имели склонность к агрегации в центре формы, теряя при этом около 50 % в диаметре. Принято решение использовать дополнительный компонент PVM (сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида), который используется производителями гелей для фиксации зубных протезов. Проблема с агрегацией была решена, но пленки стали слишком липкие для прикрепления к десне, что может в дальнейшем причинять неудобства для потребителя.

Плѐнки на основе альгината натрия имели ровную поверхность, без пузырей, при соприкосновении с водой их липкость увеличивается, время растворения пленок – 35 минут, рН равен 5,5. Пленки на основе альгината натрия не имеют склонности к агрегации.

Содержание каждого компонента определяли путем сравнительной характеристики с другими продуктами, для достижения липкости, соответствия показателям качества и полному высвобождению действующих веществ. Содержание экстрактов указывается в пересчете на сухой остаток.

Для получения данных о времени высвобождения действующих веществ (экстрактов) из пленки проведен тест «Растворение» с помощью спектрофотометрического метода. Пленка диаметром 2 см была погружена во вращающуюся корзинку, опущена в среду растворения в объеме 300 мл. Были определены контрольные точки – 10, 15, 20, 30 и 45 минут. Далее с помощью спектрофотометра был построен график зависимости длины волны от поглощения, выбранный диапазон длин волн 200 нм-400 нм. При 260 нм и 280 нм наблюдаются пики. Можно предположить, что время высвобождения 20-30 минут.

Предложен состав пленок фиксирующих на основе альгината натрия, с добавлением вспомогательных веществ и фитоэкстрактов бадана и липы. Анализ некоторых показателей качества показывает, что данное средство для крепления протезов обеспечивает необходимый фиксирующий эффект.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

76.29.55 Стоматология и челюстно-лицевая хирургия

### 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. doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-2-124-132.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. 2. 2018: сайт. URL: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol2/229/> (Дата обращения: 26.01.2024)
3. Мизина П.Г. Фито пленки в фармации и медицине // Фармация. 2000. N 5,6. С. 38-40.
4. Ерофеева Л. Н. Лекарственные пленки. История и современность // Университетская наука: взгляд в будущее: материалы Международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета, Курск, 2 февраля 2018 года. – Курск: ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, 2018. С. 52–27.

### SUMMARY

#### DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF FIXING PHYTOFILMS FOR DENTAL PROSTHESES

**Perova D.I.**, 4<sup>th</sup> student year, Bachelor's degree

Supervisor: **Pivovarova N.S.**, Candidate of Pharmacy, Associate Professor (ORCID: 0000-0003-3020-8526)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

**E-mail:** darya.perova@spcpu.ru

The article presents basic information about films of medicinal, including the advantages and disadvantages of this form. The data on auxiliary substances introduced into the composition of films are given. The composition of films, which are intended for denture attachment and wound healing in the oral cavity, is proposed.

**Key words:** *medicinal films, phytofilms, State Pharmacopoeia, technology, auxiliary substances.*

### REFERENCES

1. Kishchenko V. M. [et al.] Films in Russian medicine and cosmetology: Development history, classification, technology // Pharmacy & Pharmacology. 2020. Vol. 8. N 2. P. 124-132. doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-2-124-132 (In Russ.)
2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. 2018. Available at: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol2/229/> (Accessed: 26.01.2024). (In Russ.)
3. Mizina P.G. Phytofilms in pharmacy and medicine // Pharmacia. 2000. N 5,6. P. 38-40. (In Russ.)
4. Erofeeva L. N. Lekarstvennyye plenki. Istoriya i sovremennost' // Universitetskaya nauka: vzglyad v budushchee: materialy Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii, posvyashchennoj 83-letiyu Kurskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta, Kursk, 2 Februrary 2018. – Kursk: FGBOU VO KGMU Minzdrava Rossii, 2018. P. 52–27. (In Russ.)

**ОБЗОР К РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА  
ДЛЯ АКТИВАЦИИ РОСТА ВОЛОСЯНЫХ ФОЛЛИКУЛ НА ОСНОВЕ ХВОЦА ПОЛЕВОГО**

Пушкарёва А.К., студ. 4 курса

Руководитель: **Пивоварова Н.С.**, канд. фарм. наук, 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:** alisa.pushkareva@spcru.ru

Исследована статистика проблем, основанная на ослаблении волосяных фолликул. Изучен клеточный состав волосяного фолликула, также особенности роста волос. Показаны лечебные свойства хвоща полевого и перспективы создания лечебно-косметического средства для активации роста волос на основе данного растения.

**Ключевые слова:** *лекарственное растительное сырьё, космецевтика, хвощ полевой, флавоноиды, экстракт, фолликулы, волосы.*

По результатам различных опросов, около 75 % населения всего мира имеет определенные проблемы с волосами такие как: перхоть, себорея, а также истощение и ослабление стержня волоса – часто волосы ломаются, секутся или вовсе выпадают.

Виной могут стать стягивающие прически, тугие парики или, что вероятнее, дефицит витаминов, микроэлементов, нарушение кровоснабжения и работы нервных окончаний возле волосяных фолликулов. 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.

Пользователей все сильнее интересует многофункциональность продукта, что способствовало развитию такого направления, как космецевтика. В эту группу входят товары, сочетающие в себе свойства и лечебного, и эстетического характера. С помощью космецевтики можно лечить выпадение волос, пигментацию кожи, угри, устранять симптомы естественного старения и т.д. Поиск различных способов восстановления, питания, укрепления и увлажнения волос – одна из актуальных проблем в данной сфере на сегодняшний день.

Эффективное и безопасное использование уходовых и лечебных средств для волос, равно как их разработка, невозможно без знания того, как устроен и как живет волос. Этим занимается наука о волосах и волосистой части кожи головы – трихология. Она изучает морфологию и физиологию волос, разрабатывает теоретические и практические методики лечения волос и кожи головы.

Жизнедеятельность волосяного фолликула напрямую связана с функционированием сальных желез и кровообращением. Если фолликул недополучает питательные элементы, он постепенно истончается, ослабевает, продуцирует тонкий и слабый волос, а затем прекращает свою работу. Чтобы разбудить его потребуются немало усилий.

Волосяной фолликул – это корень волоса с окружающими его тканями, которые формируют наружное и внутреннее корневые влагалища и волосяно-железистый комплекс (сальная и потовая железы; мышца, поднимающая волос; кровеносные сосуды и нервные окончания). Люди рождаются с определенным количеством таких фолликулов, величина эта генетически запрограммирована.

В основании фолликула, и дерме, находится волосяной сосочек – соединительно-тканное образование, содержащее сосуды. Он обеспечивает питание и ростовую активность волосяного фолликула. Каждый волосяной фолликул имеет собственную иннервацию и мускулатуру. Благодаря мышцам и нервным окончаниям волосяной фолликул обладает тактильной чувствительностью, позволяющей ему совершать едва заметные движения.

Когда соответствующий мускул – мышца, поднимающая волос, – сокращается от страха или под влиянием холода, волосы приподнимаются и сжимают кожу, образуя на ней пузырьшки или так называемую «гусиную кожу». Кровеносные сосуды, окружающие волосяной фолликул и волосяной сосочек, снабжают их всеми веществами, необходимыми для размножения клеток и роста волос.

Каждый волосяной фолликул является независимым образованием со своим собственным ростовым циклом. В разных фолликулах циклы эти не синхронны, иначе у нас выпадали бы все волосы одновременно, тогда как этот процесс протекает постепенно и незаметно.

Фолликул имеет разнообразный клеточный состав, включая специализированные (зрелые) и неспециализированные клетки:

- специализированные клетки: меланоциты (вырабатывают пигмент меланин в фазе анагена), фибробласты (синтезируют белки внеклеточного матрикса – коллаген, фибронектин), кератиноциты (синтезируют кератин), железистые клетки-себоциты (выделяют кожное сало);
- неспециализированные: стволовые клетки и клетки-предшественники (находятся на ранних этапах созревания и расположены в области bulge, внутри луковицы и в базальном слое эпидермиса).

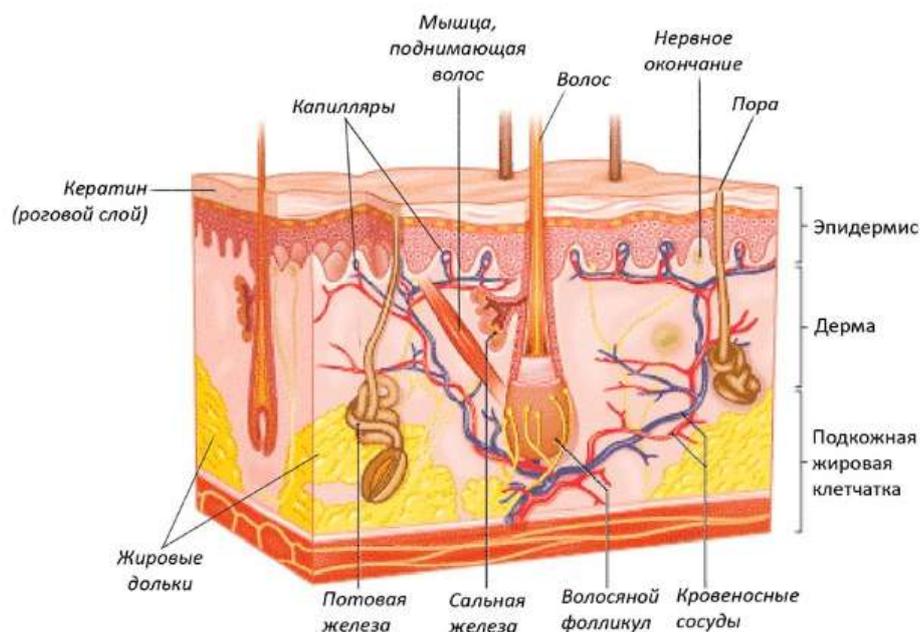


Рисунок. Строение волосяного фолликула с окружающими его тканями

Фолликул волоса весьма чувствителен к любым внешним и внутренним изменениям. Поэтому любые патологические процессы сильно влияют на ослабление роста волос. Уснувшие фолликулы необходимо «будить» как можно раньше. В точке выпадения волоса может образоваться пустота. Если луковица долго будет оставаться без волоса, устье затянется и не сможет выпустить новый волос. Также, для того чтобы все фазы роста волоса проходили нормально, организму необходимы витамины и микроэлементы. Наиболее важными микроэлементами для волос являются: кальций, железо, хром, магний, йод, марганец, сера, кремний, цинк, селен, медь, калий. Важнейшими витаминами для роста волос являются: бета-каротин, витамины группы В, витамин Д, фолиевая кислота. Поступление в организм витаминов и микроэлементов должно быть постоянным.

Из всего выше написанного следует, что лучшее решение проблемы – это комплексный подход, включающий в себя укрепление волос, правильное питание, массажи головы и подбор уходовой косметики.

Для того, чтобы разработать лечебно-косметическое средство нужно определиться, в первую очередь, с действующими веществами. В качестве источника активного компонента был выбран Хвощ полевой (*Equisetum arvense* L.). В составе растения содержится большое количество различных биологически активных веществ, за счет которых он и проявляет свои лечебные свойства. Прежде всего, стоит выделить высокое содержание биофлавоноидов и антиоксидантов, включая аскорбиновую кислоту. Флавоноиды значительно укрепляют волосяные фолликулы. Более того, благодаря флавоноидам увеличивается скорость роста. Аскорбиновая кислота оказывает комплексное оздоровительное воздействие на локоны. Благодаря антиоксидантным свойствам стимулирует выработку коллагена, укрепляет корни волос. Растение богато органическими кислотами – это аконитовая, яблочная, линолевая, щавелевая, хинная кислоты. Также обнаружено присутствие fumarовой, глицериновой, цикорийевой и глюконовой кислот. Они стимулируют микроциркуляцию и содержат полезные вещества, необходимые для роста волос. Это обеспечивает интенсивное питание корней, улучшает вид и общее состояние волос, способствует пробуждению спящих фолликулов. Кроме того, в хвоще выявлена кремниевая кислота и ее органические соли, которые помогают в регуляции метаболических процессов организма человека, помогают в борьбе с бактериальными инфекциями, помогают в укреплении волос и ногтей, костей и кожи.

В составе обнаружены также каротин (это про-витамин А). Каротин может стимулировать рост волос, улучшая кровообращение в коже головы и доставляя питательные вещества к волосяным фолликулам. Эфирные масла и жирные кислоты, смолы и горечи, целый комплекс дубильных веществ, сапонины, в частности – эквизетонин, который может укрепить волосяные фолликулы, сделав их более толстыми и эластичными и улучшить кровообращение в коже головы, тем самым доставить питательные вещества к волосяным фолликулам. Клинические исследования показали, что эквизетонин может быть эффективным в лечении выпадения волос. В одном исследовании было обнаружено, что эквизетонин в сочетании с другими ингредиентами помог увеличить рост волос у пациентов с андрогенной алопецией. В другом исследовании было обнаружено, что эквизетонин в сочетании с миноксидилом помог улучшить рост волос у пациентов с алопецией ареата. Также в растении есть алкалоиды, полиоксидантрахиноны. Дополняют биологический состав различные простые углеводы – арабиноза, галактоза, а также ксилоза, глюкоза и пектины.

Для использования хвоща полевого для активации волосяных фолликулов можно использовать различные способы:

1. Настой или отвар хвоща полевого для ополаскивания волос после мытья.
2. Масло хвоща полевого во время мытья с последующим удалением с волос.
3. Капсулы хвоща полевого для приема внутрь для улучшения здоровья волос и ногтей. По данным фармацевтического рынка, стандартная дозировка обычно составляет 300-600 мг в день.

Таким образом, показано, что хвощ полевой обладает положительным эффектом по отношению к активации волосяных фолликул. Растение стимулирует рост волос, укрепляет волосные фолликулы, улучшает состояние кожи головы, защищает волосные фолликулы от повреждения. Лечебно-косметическое средство на основе экстракта хвоща полевого будет активно пользоваться спросом на фармацевтическом рынке, а также будет иметь перспективу на дальнейшие разработки.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.31 Лекарственные средства из природного сырья.

61.47.35 Косметика

УДК 615.456

#### ЛИПОСОМЫ КАК СИСТЕМА ДОСТАВКИ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА

Пышкина А.И., маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0004-7978-8829)

Руководители: Шиков А.Н., доктор фарм. наук, доцент, профессор кафедры ТЛФ (ORCID: 0000-0003-4351-0695),

Гусев К.А., мл. науч. сотр. (ORCID: 0000-0003-1922-3282)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: arina.pyshkina@spcpu.ru

В работе представлен обзор подходов к получению липосомальных систем доставки лекарственных препаратов. Описаны такие методы получения липосом, как гидратация липидной плёнки и инъекции растворителя. Показаны особенности использования таких вспомогательных веществ, как холестерин и полиэтиленгликоль. Предоставлена информация о применении микрофлюидных технологий для получения липосом.

**Ключевые слова:** *липосомы, холестерин, полиэтиленгликоль, вакцины, лекарственные препараты, микрофлюидная технология.*

В последнее десятилетие создаются лекарственные препараты с направленным действием на очаг заболевания. Наибольшее внимание в исследованиях отводится вопросам разработки противоопухолевых препаратов. Лекарственные препараты с направленным действием, в том числе на основе липосомальных систем, получили широкое применение в офтальмологии, дерматологии, для создания вакцин, а также, как средства для введения в организм ингаляционным способом.

Липосомы – сферические везикулы, обладающие одним или несколькими билипидными слоями. Они состоят из фосфолипидов, которые являются амфифильными, что дает им возможность включения как гидрофобных, так и гидрофильных веществ. Гидрофобное вещество растворяется в липофильном пространстве бислоя липосомы, гидрофильное – размещается во внутреннем объёме [1]. Липосомы обладают определенными свойствами: высокой биосовместимостью, низкой иммуногенностью и способностью компонентов липосомальных мембран к биодеградации [2]. Благодаря тому, что иммунный ответ на липосомы приходит не сразу, у препарата есть возможность длительное время находиться в кровеносном русле, в результате чего возрастает терапевтический эффект.

Липосомы использованы при создании вакцин для профилактики и лечения широкого спектра заболеваний. Например, Eраxal® и Inflexal® (Crucell, Нидерланды), действующие против гепатита А и сезонного гриппа, или вакцина против малярии Mosquirix и вакцина против опоясывающего герпеса Shingrix (GlaxoSmithKline – GSK, Британия). Такие вакцины синтезируются путем смешивания липосом, которые содержат в себе соответствующие иммуностимуляторы, с антигенами [3]. Острая необходимость в таких вакцинах появилась в период пандемии SARS-CoV-2. Были оперативно разработаны и использованы для массовой вакцинации первые вакцины на основе липидных наночастиц и мРНК полноразмерного S-белка вирусного спайка, вакцины Comirnaty® (Pfizer, США/BioNTech, Германия) и Moderna® (Moderna (США)). В случае вакцины против COVID-19, липосомы способствуют компактизации молекул длинноцепочечных нуклеиновых кислот, защищают их от деградации и транспортируют мРНК в клетки за счет эндоцитоза.

В процессе синтеза препарата для снижения проницаемости липосомальной мембраны и снижения вытекания активного соединения в мембрану липосомы добавляют вспомогательные вещества. Одним из самых часто применяемых вспомогательных веществ является холестерин. Он повышает стабильность за счет снижения проницаемости биожилокостей, предотвращая разрушение липосомы, улучшает устойчивость везикул к агрегации, изменяет текучесть, которая влияет на внутривезикулярные взаимодействия, при этом липосома становится более жесткой и выдерживает сильное напряжение сдвига липидного бислоя [4]. Также можно использовать полиэтиленгликоли (ПЭГи). Они увеличивают стабильность и наполняемость липосом, придают им способность реагировать на физические и химические факторы (температуру, свет, pH и др.), предотвращают слипание отдельных липосом [5, 6].

Существует ряд способов использования ПЭГ в составе липосом. Например, возможна полимеризация ПЭГ в присутствии липосом, в этом случае происходит захват везикулы внутрь полимерной структуры [7]. В пределах досягаемости клетки-мишени или после проникновения внутрь путем эндоцитоза (пиноцитоза), покрытие липосомы растворяется или отделяется, высвобождая действующее вещество.

Следующим способом введения ПЭГ в состав липосомы является покрытие путем физической адсорбции, в процессе которой ПЭГ закрепляется на поверхности везикулы за счёт водородных связей. Для этого полиэтиленгликоль дисперсируют в липидной смеси во время приготовления везикул, после чего везикулы самособираются в бислои [8].

Широко применяется способ внедрения ПЭГ в липосомы, заключающийся в химическом присоединении фрагмента ПЭГ к определенному фосфолипиду. На этапе самосборки ПЭГилированный фосфолипид вводится в состав липосомы, закрепляясь внутри. При этом фосфолипид ориентируется таким образом, что полиэтиленгликолевая составляющая размещается на наружной поверхности липосомы.

Представленные модификации с применением ПЭГ нужны для улучшения структуры липосом. По сравнению с липосомами без модификации полиэтиленгликолем происходит улучшение растворимости и снижение агрегации липосом, за счёт этого они находятся в кровеносном русле дольше, что способствует защите везикул от инактивации или метаболической деградации, демонстрирует повышенную стабильность при хранении препарата [5]. К отрицательным свойствам ПЭГ можно отнести ограничение клеточного захвата, снижение терапевтического эффекта и повышение вероятности возникновения в организме негативной реакции разной степени тяжести.

Существует несколько методов получения липосом. Например, метод гидратации липидной пленки, также известный под названием метод Бэнгхема [9, 10], где липиды растворяют в органическом растворителе (дихлорэтаноле, этаноле, хлороформе), упаривают при перемешивании, и полученную пленку гидратируют в буферном растворе для получения везикул. Основное преимущество этого метода – аппаратная простота, но в результате этого появляется ряд очевидных недостатков: сложность масштабирования (высокая трудоемкость), низкая эффективность включения гидрофильных лекарственных средств, необходимость полного удаления органических растворителей, везикулы получаются неоднородными по размеру.

Вторым по частоте использования является метод впрыска (инъекции) растворителя. В качестве растворителя применяются этанол, диэтиловый эфир (эфир) или их смеси. Органическую фазу быстро вводят в большой объем смешанной и нагретой водной фазы. Далее органический растворитель удаляют с помощью выпаривания, диализа или диализа. Основные достоинства метода: простота, производительность, воспроизводимость, возможность масштабирования и в случае использования эфира может быть получен продукт с повышенным содержанием действующего вещества. При всех достоинствах метода существует ряд недостатков: сложность удаления растворителя и риск инактивации вещества в присутствии этанола [5].

Кроме того, существуют и другие методы получения липосом, позволяющие достичь определенных заданных параметров и избавляться от недостатков более ранних технологий: PAPYRUS [10], метод двойных эмульсий, метод гидратации замороженных капель [11], ультразвуковая обработка [12] и т.д.

Микрофлюидные технологии открывают новые перспективы при получении липосом. Основная особенность микрофлюидной технологии – точный контроль потока жидкости небольшого объема (направление, смешивание или разделение) через сети микромасштабных каналов различной длины и геометрии. Из-за малого размера каналов важнейшими параметрами являются сила поверхностного натяжения и вязкость состава, так как в капилляре (тонком канале) весь поток находится в пристеночном слое жидкости и его необходимо продавливать через систему при повышенном давлении.

Микрофлюидный метод позволяет реализовать практически все современные подходы синтеза липосом, где в основном меняется только аппаратура. В микрофлюидной технологии основным устройством, где происходит процесс, является микрореактор, чип – микрофлюидное устройство (МкФУ) с микроскопическими каналами диаметром 5-500 мкм. Наиболее распространенной реализацией процесса получения липосом с помощью МкФУ является пропускание потока липидов с растворителем через каналы чипа. Внутри он сталкивается с двумя потоками водной фазы (дистиллированная вода или водный буфер) и поток, содержащий липиды, гидродинамически фокусируется в узкий канал. Образование липосом в чипах регулируется диффузией различных видов молекул (в основном спирта и воды, а также липидов) на границе раздела жидкостей между растворителем (этанолом) и водной фазой. Спирт, в котором первоначально растворяются липиды, смешивается с водой до того момента, пока концентрация спирта не снизится до критического уровня, ниже предела растворимости липидов. Таким образом, диффузия спирта запускает образование липосом по механизму, называемому «самосборка». В частности, считается, что взаимная диффузия спирта и воды через сфокусированную границу раздела спирт/вода приводит к осаждению липидов, что приводит к образованию промежуточных структур в виде сплюснутых мицелл, которые впоследствии образуют липосомы [13]. Метод гидродинамической фокусировки в большинстве случаев используется для получения липосом на микрофлюидной установке. Благодаря этому методу, липосомы можно получать в широком диапазоне размеров, в том числе в форме однослойных везикул размером от 40 до 140 нм, с высокой степенью однородности.

С помощью микрофлюидной технологии был модифицирован метод гидратации липидной пленки. Сушка липидного раствора теперь осуществляется в микропробирках, там же происходит гидратация за счет процесса перфузии. Везикулы получаются гораздо большего размера (200–534 мкм), чем в методе гидродинамической фокусировки. При таком размере инкапсуляция происходит более эффективно [14]. Основным преимуществом микрофлюидной технологии служит контроль скорости потоков и размера получаемых липосом. Основным недостатком технологии является применение органических растворителей, которые необходимо удалять из раствора и контролировать их содержание в готовой лекарственной форме.

Сегодня липосомальные системы рассматриваются как перспективные носители действующих веществ для направленной доставки лекарств. С момента открытия липосом был разработан ряд технологических решений для их получения. Получено множество модификаций состава для улучшения характеристик липосом. Микрофлюидные технологии предоставляют возможность для дальнейшего развития методов получения везикул и в перспективе позволят устранить недостатки предшествующих решений.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.39 Готовые лекарственные формы

## ЛИТЕРАТУРА

1. Has C., Sunthar P. A comprehensive review on recent preparation techniques of liposomes // Journal of Liposome Research. 2019. Vol. 30. N 4. P. 336-365. doi.org/10.1080/08982104.2019.1668010
2. Поздеев А. В. [и др.] Методика получения липосомальных систем доставки лекарственных веществ в организм животных // Ветеринарный врач. 2021. Т. 3. С. 33-39. doi.org/10.33632/1998-698X.2021-3-33-39
3. Tretiakova D. S., Vodovozova E. L. Liposomes as Adjuvants and Vaccine Delivery Systems // Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology. 2022. Vol. 16. N 1. P. 1-20. doi.org/10.1134/S1990747822020076
4. Briuglia ML. [et al.] Influence of cholesterol on liposome stability and on in vitro drug release // Drug Delivery and Translational Research. 2015. Vol. 5. P. 231-242. doi.org/10.1007/s13346-015-0220-8.
5. Бурдаев Н. И. [и др.] Липосомы как носители лекарственных средств: классификация, методы получения и применение // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2023. Т. 13. N 2-1. С. 316-332. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-508
6. Torchilin V. Multifunctional nanocarriers // Advanced Drug Delivery Reviews. 2006. V. 58. N 14. P. 1532-1555.
7. Awasthi A. K. [et al.] Polydopamine-on-liposomes: Stable nanoformulations, uniform coatings and superior antifouling performance // Nanoscale. 2020. N 8. P. 5021-5030. doi.org/10.1039/C9NR07770G.
8. De Leo V. [et al.] Recent advancements in polymer/liposome assembly for drug delivery: from surface modifications to hybrid vesicles // Polymers. 2021. Vol. 13. N 7. P. 1027. https://doi.org/10.3390/polym13071027.
9. Горбик В. С. [и др.] Липосомы как система таргетной доставки лекарственных средств (обзор) // Российский био-терапевтический журнал. 2021. Т. 20. N 1. С. 33-41. https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-1-33-41
10. Швецов И. С., Поройский С. В., Струсовская О. Г. Совершенствование технологии и перспективы применения липосом (тематический обзор) // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2020. N 4.
11. Guo Z. [et al.] Lipid in chips: a brief review of liposomes formation by microfluidics // International Journal of Nanomedicine. 2021. N. 16. P. 7391-7416. doi.org/10.2147/IJN.S331639
12. Кузякова А. М. Конструирование трансдермальных липосомальных препаратов с заданными свойствами // Вестник московского университета. Серия 2. Химия. 2005. Т. 46. N 1. С. 74-79.
13. Carugo D. [et al.] Liposome production by microfluidics: potential and limiting factors // Scientific Reports. 2016. N 6. P.25876. doi.org/ 10.1038/srep25876
14. Nkanga C. I. General Perception of Liposomes: Formation, Manufacturing and Applications // Liposomes – Advances and Perspectives. 2019. P. 1-24. doi.org/10.5772/intechopen.84255

## SUMMARY

### LIPOSOME AS A SYSTEM FOR DELIVERY OF THE ACTIVE SUBSTANCE

**Pyshkina A.I.**, 1<sup>st</sup> year master student (ORCID: 0009-0004-7978-8829)

Supervisor: **Shikov A.N.**, Doctor of pharmacy, Professor of department of technology of pharmaceutical formulations (ORCID: 0000-0003-4351-0695), **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:** arina.pyshkina@spcpu.ru

The abstract provides an overview of approaches to obtaining liposomal drug delivery systems. Methods for producing liposomes have been described, such as hydration of the lipid film and injection of a solvent. The features of the use of such excipients as cholesterol and polyethylene glycol are shown. Information is provided on the use of microfluidic technologies for the production of liposomes.

**Key words:** *liposomes, cholesterol, polyethylene glycol, vaccines, drugs, microfluidic technology.*

## REFERENCES

1. Has C., Sunthar P. A comprehensive review on recent preparation techniques of liposomes // Journal of Liposome Research. 2019. Vol. 30. N 4. P. 336-365. doi.org/10.1080/08982104.2019.1668010
2. Pozdreyev A. V. [et al.] Method of obtaining liposomal systems of delivery of medicines to animals // Veterinarian. 2021. Vol. 3. P. 33-39. doi.org/10.33632/1998-698X.2021-3-33-39 (In Russ.)
3. Tretiakova D. S., Vodovozova E. L. Liposomes as Adjuvants and Vaccine Delivery Systems // Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology. 2022. Vol. 16. N 1. P. 1-20. doi.org/10.1134/S1990747822020076
4. Briuglia ML. [et al.] Influence of cholesterol on liposome stability and on in vitro drug release // Drug Delivery and Translational Research. 2015. Vol. 5. P. 231-242. doi.org/10.1007/s13346-015-0220-8.
5. Burdaev N. I. [et al.] Liposomes as Drug Carriers: Classification, Preparation Methods, and Medicinal Use // Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation. 2023. Vol. 13. N 2-1. P. 316-332. doi.org/10.30895/1991-2919-2023-508 (In Russ.)

6. Torchilin V. Multifunctional nanocarriers // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2006. V. 58. N 14. P. 1532-1555.
7. Awasthi A. K. [et al.] Polydopamine-on-liposomes: Stable nanoformulations, uniform coatings and superior antifouling performance // *Nanoscale*. 2020. N 8. P. 5021-5030. doi.org/10.1039/C9NR07770G.
8. De Leo V. [et al.] Recent advancements in polymer/liposome assembly for drug delivery: from surface modifications to hybrid vesicles // *Polymers*. 2021. Vol. 13. N 7. P. 1027. https://doi.org/10.3390/polym13071027.
9. Gorbik V. S. [et al.] Liposomes as a targeted delivery system of drugs (review) // *Russian Journal of Biotherapy*. 2021. Vol. 20. N 1. P. 33-41. doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-1-33-41 (In Russ.)
10. Shvetsov I. S., Poroiisky S. V., Strusovskaya O. G. Perspectives liposome application and development technology (thematic review) // *Volgograd journal of medical research*. 2020. N 4 (In Russ.)
11. Guo Z. [et al.] Lipid in chips: a brief review of liposomes formation by microfluidics // *International Journal of Nanomedicine*. 2021. N. 16. P. 7391–7416. doi.org/10.2147/IJN.S331639
12. Kuzyakova L. M. Design of transdermal liposomal preparations with specified properties // *Bulletin of Moscow University. Seria 2. Chemistry*. 2005. Vol. 46. N 1. P. 74-79.
13. Carugo D. [et al.] Liposome production by microfluidics: potential and limiting factors // *Scientific Reports*. 2016. N 6. P.25876. doi.org/ 10.1038/srep25876
14. Nkanga C. I. General Perception of Liposomes: Formation, Manufacturing and Applications // *Liposomes – Advances and Perspectives*. 2019. P. 1-24. doi.org/10.5772/intechopen.84255

УДК 615.014.2

### АКТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ БИОДОСТУПНОСТИ ФЕБУКСОСТАТА

Речкалов Г.В., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0004-0608-1611)

Руководитель: Гусев К.А., мл. науч. сотр. лаборатории аддитивных технологий (ORCID: 0000-0003-1922-3282)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: georgij.rechkalov@spcru.ru

Изучены технологии повышения растворимости фебуксостата, рассмотрены вопросы применения фебуксостата в терапии гиперурикемии. Сделан вывод о возможности получения твердых дисперсных систем на основе полимеров, содержащих фебуксостат, с целью повышения растворимости и биодоступности активной фармацевтической субстанции.

**Ключевые слова:** *подагра, фебуксостат, твердая дисперсная система, экструзия горячего расплава, повышение растворимости.*

Подагра – хроническое заболевание с периодическими обострениями, вызываемое избыточным накоплением кристаллов солей мочевой кислоты (МК) в тканях организма человека. Подагра является следствием гиперурикемии – болезни нарушения пуринового обмена вследствие повышения уровня мочевой кислоты. Терапия подагры направлена на снятие воспаления с помощью противовоспалительных и анальгезирующих лекарственных средств, а также на снижение уровня мочевой кислоты. При достижении концентрации уратов в крови ниже уровня перенасыщения в 400 мкмоль/л кристаллы солей МК начинают растворяться. Терапия направлена на снижение уровня МК и осуществляется следующими способами:

- Ингибированием образования фермента ксантиноксидазы, катализирующего образование МК, с помощью препаратов содержащих аллопуринол, фебуксостат и топираксостат.

- Увеличением выведения МК из организма, путем приема урикозуриков: бензбромарона, сульфинпиразона и других. Актуальные данные о зарегистрированных урикозурических препаратах на территории Российской Федерации в Государственном реестре лекарственных средств и справочнике лекарственных средств и препаратов Видаль отсутствуют.

Первый и самый распространенный в терапии подагры препарат – аллопуринол, используется в медицинской практике более 60 лет. Он был одобрен FDA в 1966 году. По данным исследований аллопуринол обладает анальгезирующим и противовоспалительным эффектом, что положительным образом сказывается на лечении симптомов подагры [1]. Но при этом аллопуринол не является селективным препаратом и имеет ряд нежелательных побочных эффектов, например вызывает кожные реакции, зачастую приводящие к летальному исходу [2, 3]. Известно, что у некоторых пациентов аллопуринол даже в высоких суточных концентрациях не способен снизить уровень мочевой кислоты до требуемого.

Фебуксостат для медицинского использования был одобрен в Европейском союзе в 2008 году и в Соединенных Штатах Америки в 2009 году. В России на данный момент зарегистрировано 10 торговых наименований, 9 из которых представлены таблетками, покрытыми пленочной оболочкой, и одна – капсулами. Согласно исследованиям фебуксостат более эффективно снижает уровень мочевой кислоты, что позволяет использовать его в значительно меньших дозах (80 и 120 мг) нежели аллопуринол [4, 5]. Благодаря этому, а также селективному действию фебуксостата исключительно на ксантиноксидазу и ее окисленную форму, не затрагивающему другие ферменты, в отличие от аллопуринола, достигается меньшее токсическое воздействие на организм пациента.

Предполагается, что фебуксостат может обладать противоопухолевой активностью. Описана его эффективность против рака легких, но необходимы дальнейшие исследования в данной области [6].

По данным исследования CARES (Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidities) в 2018 году был сделан вывод, что у пациентов, принимающих фебуксостат, выше процент смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, чем у аллопуринола. Это решение легло в основу решения американской коллегии ревматологов, которая сняла фебуксостат с первой линии лечения подагры, оставив там только аллопуринол. После этого уже FDA рекомендовала врачам-ревматологам ограничить назначение фебуксостата пациентам. Но при этом к исследованию CARES имеется ряд вопросов по способу его организации. Например, количество пациентов, принимавших нестероидные противовоспалительные препараты в группе фебуксостата вдвое больше, что может повлиять на развитие у них сердечно-сосудистых заболеваний. Также в данном исследовании зафиксирован очень большой процент прекращения приема препаратов, а именно 56,6 %, и отсутствует группа плацебо, на основе которой можно было бы сделать вывод о повышении риска смерти при приеме фебуксостата [7].

На основании исследований (FACT, CONFIRMS, APEX, EXCEL, FOCUS) и мета-анализов, можно заключить, что риск смерти при приеме фебуксостата сопоставим с риском при приеме аллопуринола [8]. Согласно результатам исследований, проведенных в США и Тайване, эмпирически зафиксированы расовые (биологические) особенности [2, 3]. Риск появления кожных реакций значительно выше у азиатов и темнокожих, что позволяет сделать вывод о худшей переносимости аллопуринола, нежели у европейцев. В связи с большим количеством национальностей, проживающих на территории Российской Федерации, подобные различия в побочных эффектах данных лекарственных препаратов требуют отдельного внимания при назначении терапии для лечения подагры.

По своим свойствам фебуксостат относится ко второму классу веществ по биофармацевтической классификационной системе (БКС). Это означает, что он имеет низкую растворимость и высокую проницаемость стенок ЖКТ. В связи с этим активную фармацевтическую субстанцию (АФС) фебуксостата требуется дополнительно модифицировать для обеспечения удовлетворительного профиля высвобождения действующего вещества из готовой лекарственной формы.

Самыми распространенными методами повышения растворимости лекарственных средств являются химические (модификация молекулы ЛС путем образования ее солей, пролекарств и сокристаллов) и физические модификации (создание самоэмульгирующихся композиций и липосом, микронизация и создание твердых дисперсных систем (ТДС) на основе полимерных носителей, комплексообразование). Наиболее перспективными технологиями являются микронизация и получение ТДС.

Микронизация – популярный и простой способ, применяющийся как в фармацевтической, так и в пищевой промышленности. Он заключается в уменьшении частиц субстанции, вследствие чего увеличивается общая площадь поверхности и улучшается растворимость. Основным минусом данного метода является уменьшение срока годности субстанции и значительное ухудшение технологических свойств сырья: сыпучести, прессуемости, оно начинает сильнее пылить и набирать заряд статического электричества.

Повышение растворимости может быть достигнуто размещением АФС в полимере-носителе. Формируется твердая дисперсная система на основе полимера, содержащая действующее вещество. Существует несколько подходов для получения ТДС: использование экструзии горячего расплава является одним из самых универсальных, доступных и промышленно применимых. Единственным требованием к полимеру и АФС является термическая стабильность при повышенных температурах.

Как показано, в исследованиях, направленных на улучшение биодоступности фебуксостата, разрабатывались ТДС, самоэмульгирующиеся составы [9, 10] и сокристаллы [11]. Все методы позволили значительно увеличить растворимость по сравнению с немодифицированной субстанцией. Для получения ТДС использовались различные технологии и полимеры.

Так, фебуксостат смешивали с полоксамером 188 и полоксамером 407 в соотношениях 1:1, 1:3 и 1:5, растворяли в смеси этанола и воды 1:1 затем сушили в термостате при температуре 60° в течение 30 минут. Далее полученная ТДС измельчалась и высушивалась в эксикаторе [12].

Были приготовлены смеси, содержащие фебуксостат и Kolliphor P 188, Kolliphor P 237, Eudragit RLPO в соотношениях 1:1, 1:1,5, 1:2. Из данных смесей четырьмя различными методами была получена ТДС:

0. Составы помещали на разогретую до 80° стеклянную поверхность, затем полученный расплав перемещали на стекло с температурой в 0° и охлаждали. Затвердевшую ТДС измельчали и просеивали, после чего сушили в эксикаторе.

а. Смесь растворяли в ацетоне, который затем отгоняли под вакуумом. Полученный порошок просеивали и сушили.

б. Составы растворяли в значительно большем объеме ацетона и сушили в распылительной сушилке. Полученный порошок досушивали в эксикаторе.

с. Смесь измельчали в мельнице и просеивали.

Все составы, кроме смесей, полученных методом простого измельчения, показали повышение растворимости по сравнению с немодифицированной субстанцией на порядок [13].

В исследовании Tang et al. смешивались фебуксостат, PVP K30, а также полоксамеры 188 и 407 в различных соотношениях. Далее полученные смеси растворялись в этаноле и затем высушивались [14].

В другом исследовании фебуксостат и различные полимеры (P188®, P407®, PEG6000, Soluplus®, IR®, коповидон 64, повидоны K12, K17, K30, K90, Kolliphor TPGS и Kolliphor HS 15) смешивались в различных соотношениях, затем растворялись в этиловом спирте. Полученный раствор выпаривали, а полученную ТДС измельчали и просеивали [15].

Твердые дисперсные системы, содержащие фебуксостат, полученные методами прямого диспергирования или удаления растворителя, обладают значительно лучшей растворимостью по сравнению с немодифицированной субстанцией, но являются менее технологичными по сравнению с ЭГР, поскольку экструзия не требует использования органических растворителей.

На основании результатов синхронного термического анализа фебуксостат является термически стабильным веществом. Температура плавления составляет 200,15° с последующим разложением.

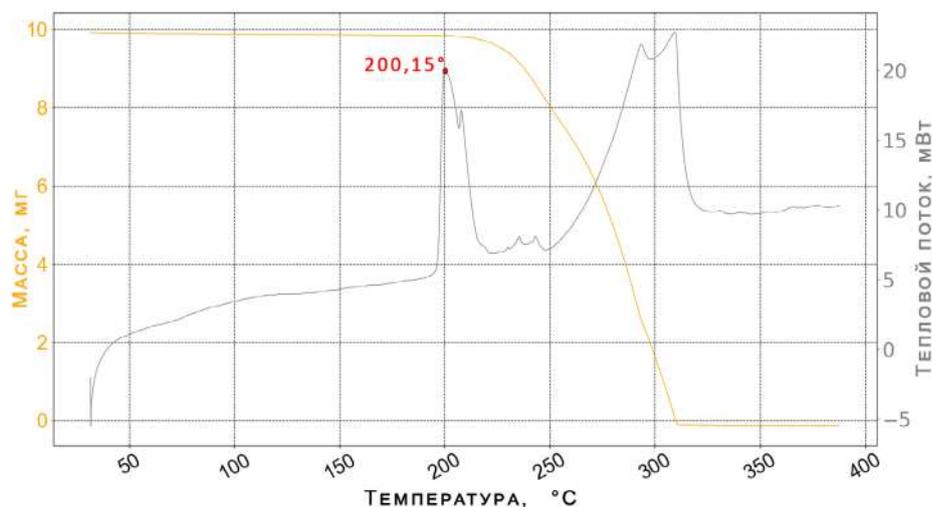


Рисунок. Синхронный термический анализ

Таким образом, можно сделать вывод о том, что увеличение растворимости и биодоступности фебуксостата путем получения ТАС методом ЭГР будет перспективно для российского фармацевтического рынка.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.01 Общие вопросы

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.31 Органические синтетические лекарственные вещества

#### ЛИТЕРАТУРА

- Schlesinger N., Brunetti L. Beyond urate lowering: Analgesic and anti-inflammatory properties of allopurinol. // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020. Vol. 50. N 3. P. 444-450. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.11.009
- Allopurinol Use and Risk of Fatal Hypersensitivity Reactions: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan / C. Y. Yang, C. H. Chen, S. T. Deng [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. 2015. Vol.175. N 9. P. 1550-1557. doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.3536
- Racial disparities in the risk of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis as urate-lowering drug adverse events in the United States / N. Lu, S. K. Rai, R. Terkeltaub [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016. Vol. 46. N 2. P. 253-258. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.03.014
- Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout / M. A. Becker Schumacher [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. 2005. Vol. 353. N 23. P. 2450-2461. doi.org/10.1056/NEJMoa050373
- Лебедев П. А., Гаранин А. А., Новичкова Н. Л. Фармакотерапия подагры – современные подходы и перспективы // *Современная ревматология*. 2021. N 15(4). С. 107–112. doi.org/10.14412/1996-7012-2021-4-107-112
- Anti-tumor effect of PEG-coated PLGA nanoparticles of febuxostat on A549 non-small cell lung cancer cells. / Alfaifi M. Y. [et al.] // *3 Biotech*. 2020. N 10(3). P. 133. doi.org/10.1007/s13205-020-2077-x
- Елисеев М. С., Новикова А. М. По следам исследования CARES: сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата // *Русский медицинский журнал*. 2020. Т. 28. N 7. С. 39-42.
- The net clinical benefits of febuxostat versus allopurinol in patients with gout or asymptomatic hyperuricemia – a systematic review and meta-analysis / C. W. Liu [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019. Vol. 29. N 10. P. 1011-1022. doi.org/10.1016/j.numecd.2019.06.016
- Investigating the Potential of Transmucosal Delivery of Febuxostat from Oral Lyophilized Tablets Loaded with a Self-Nanoemulsifying Delivery System. / Y. A. Al-Amodi [et al.] // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12. N 6. P. 1-18. doi.org/10.3390/pharmaceutics12060534
- Formulation, characterization, optimization, and in-vivo performance of febuxostat self-nano-emulsifying system loaded sublingual films. / B. A. Habib [et al.] // *Drug Delivery*. 2021. Vol. 28. N 1. P. 1321-1333. doi.org/10.1080/10717544.2021.1927247
- Novel Co-crystals and Eutectics of Febuxostat: Characterization, Mechanism of Formation, and Improved Dissolution/ M. Jagia [et al.] // *AAPS PharmSciTech*. 2022. Vol. 23. N 43. P. 1-17. doi.org/10.1208/s12249-021-02182-9
- Pharmaceutical studies on the effect of different poloxamers on the dissolution rate of BCS class II antigout model drug (Febuxostat). / A. A. El Shenawy [et al.] // *European Journal of Biomedical*. 2019. Vol. 6. N 12. P. 17-22.
- Patel V. P., Patel A. P., Shah A. Optimization of amorphous solid dispersion techniques to enhance solubility of febuxostat // *Folia Medica*. 2021. Vol. 63. N 4. P. 557-568. doi.org/10.3897/folmed.63.e55838.

14. Preparation, optimisation, and *in vitro–in vivo* evaluation of febuxostat ternary solid dispersion / J. Tang [et al.] // Journal of Microencapsulation. 2018. Vol. 35. N 5. P. 454-466. doi.org/10.1080/02652048.2018.1526339
15. Sohn J. S., Choi J. S. Development and evaluation of febuxostat solid dispersion through screening method // Saudi Pharmaceutical Journal. 2023. Vol. 31. N 9. P. 1-13. doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101724

## SUMMARY

### CURRENT APPROACHES TO INCREASING THE BIOAVAILABILITY OF FEBUXOSTAT

**Rechkalov G.V.**, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0004-0608-1611)

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:** georgij.rechkalov@spcpcu.ru

The study investigated technologies to increase the solubility of febuxostat and its application in treating hyperuricemia. It is concluded that solid dispersion systems based on polymers can be used to enhance the solubility and bioavailability of the active pharmaceutical ingredient.

**Key words:** *gout, febuxostat, solid dispersion, hot-melt extrusion, increasing solubility.*

## REFERENCES

- Schlesinger N., Brunetti L. Beyond urate lowering: Analgesic and anti-inflammatory properties of allopurinol. // Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2020. Vol. 50. N 3. P. 444-450. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.11.009
- Allopurinol Use and Risk of Fatal Hypersensitivity Reactions: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan / C. Y. Yang, C. H. Chen, S. T. Deng [et al.] // JAMA Internal Medicine. 2015. Vol.175. N 9. P. 1550-1557. doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.3536
- Racial disparities in the risk of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis as urate-lowering drug adverse events in the United States / N. Lu, S. K. Rai, R. Terkeltaub [et al.] // Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2016. Vol. 46. N 2. P. 253-258. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.03.014
- Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout / M. A. Becker Schumacher [et al.] // The New England Journal of Medicine. 2005. Vol. 353. N 23. P. 2450-2461. doi.org/10.1056/NEJMoa050373
- Lebedev P. A., Garanin A. A., Novichkova N. L. Pharmacotherapy of gout—modern approaches and prospects // Modern Rheumatology Journal. 2021. Vol. 15. N 4. P. 107-112. doi.org/10.14412/1996-7012-2021-4-107-112
- Anti-tumor effect of PEG-coated PLGA nanoparticles of febuxostat on A549 non-small cell lung cancer cells. / Alfaifi M. Y. [et al.] // 3 Biotech. 2020. N 10(3). P. 133. doi.org/10.1007/s13205-020-2077-x
- Eliseev M. S., Novikova A. M. Po sledam issledovaniya CARES: serdechno-sosudistaya bezopasnost' febuxostata // Russkij medicinskij zhurnal. 2020. Vol. 28. N 7. P. 39-42
- The net clinical benefits of febuxostat versus allopurinol in patients with gout or asymptomatic hyperuricemia – a systematic review and meta-analysis / C. W. Liu [et al.] // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2019. Vol. 29. N 10. P. 1011-1022. doi.org/10.1016/j.numecd.2019.06.016
- Investigating the Potential of Transmucosal Delivery of Febuxostat from Oral Lyophilized Tablets Loaded with a Self-Nanoemulsifying Delivery System. / Y. A. Al-Amodi [et al.] // Pharmaceutics. 2020. Vol. 12. N 6. P. 1-18. doi.org/10.3390/pharmaceutics12060534
- Formulation, characterization, optimization, and in-vivo performance of febuxostat self-nano-emulsifying system loaded sublingual films. / B. A. Habib [et al.] // Drug Delivery. 2021. Vol. 28. N 1. P. 1321-1333. doi.org/10.1080/10717544.2021.1927247
- Novel Co-crystals and Eutectics of Febuxostat: Characterization, Mechanism of Formation, and Improved Dissolution/ M. Jagia [et al.] // AAPS PharmSciTech. 2022. Vol. 23. N 43. P. 1-17. doi.org/10.1208/s12249-021-02182-9
- Pharmaceutical studies on the effect of different poloxamers on the dissolution rate of BCS class II antigout model drug (Febuxostat). / A. A. El Shenawy [et al.] // European Journal of Biomedical. 2019. Vol. 6. N 12. P. 17-22.
- Patel V. P., Patel A. P., Shah A. Optimization of amorphous solid dispersion techniques to enhance solubility of febuxostat // Folia Medica. 2021. Vol. 63. N 4. P. 557-568. doi.org/10.3897/folmed.63.e55838.
- Preparation, optimisation, and in vitro–in vivo evaluation of febuxostat ternary solid dispersion / J. Tang [et al.] // Journal of Microencapsulation. 2018. Vol. 35. N 5. P. 454-466. doi.org/10.1080/02652048.2018.1526339
- Sohn J. S., Choi J. S. Development and evaluation of febuxostat solid dispersion through screening method // Saudi Pharmaceutical Journal. 2023. Vol. 31. N 9. P. 1-13. doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101724

## РАЗРАБОТКА И СБОРКА УСТАНОВКИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОКАПСУЛ КАПЕЛЬНЫМ МЕТОДОМ

Речкалов Г.В., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0004-0608-1611), Бабурин Д.В., студ. 3 курса

Руководитель: Гусев К.А., мл. науч. сотр. лаборатории аддитивных технологий (ORCID: 0000-0003-1922-3282)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: georgij.rechkalov@spcru.ru

Изучены актуальные технологии и методики получения микрокапсул. В ходе работы была спроектирована и изготовлена установка для получения микрокапсул капельным методом. Экспериментально подтверждена обоснованность выбора конструкции, инженерных работ и плана испытаний.

**Ключевые слова:** дозирующее устройство, микрокапсулы, методы микрокапсулирования, шприцевое дозирование, трехмерная печать.

Микрокапсулы (МК) являются одной из перспективных лекарственных форм. Преимуществами микрокапсул являются: маскировка органолептических свойств лекарственного вещества, изоляция лекарственной субстанции от негативного влияния окружающей среды, снижение раздражающего действия на организм, возможность создания лекарственных препаратов с контролируемым профилем высвобождения.

Существует несколько принципов получения микрокапсул: физические, физико-химические, а также химические.

К физическим методам относятся: дражирование, распыление, капельный метод (диспергирование), напыление в псевдооживленном слое, экструзия. К физико-химическим: коагерация, осаждение, выпаривание летучего растворителя. К химическим – образование новой фазы путем полимеризации или поликонденсации.

Поставлена задача создания установки получения микрокапсул капельным методом лабораторного уровня, обеспечивающей автоматизацию, точность дозирования и исключающей человеческий фактор.

Капельный метод обладает определенными преимуществами: размер получаемых микрокапсул зависит не только от физических свойств растворов пленкообразователей, но и диаметра иглы, что позволяет контролировать объем капли, масштабирование процесса осуществляется простым увеличением количества однотипных дозирующих головок. Также возможна тонкая настройка скорости процесса и количества получаемого продукта, снижена вероятность агломерации МК во время процесса формирования оболочки.

Наиболее распространенными видами систем дозирования для лабораторных условий являются перистальтические и шприцевые. Основным преимуществом данных устройств является высокая точность.

При ручном формировании каплей практически невозможно добиться однородного размера и формы получаемых микрокапсул. В связи с этим существует потребность в разработке специализированного устройства для получения микрокапсул капельным методом.

Для устранения основного недостатка дозирующих систем (контакта рабочей среды с частями насоса) было предложено использовать одноразовую стандартную поршневую пару – полимерный шприц, что позволило использовать основные достоинства поршневых дозирующих систем: точность и надёжность.

На рынке представлена широкая номенклатура шприцев и игл различного диаметра отечественного и зарубежного производства. В конструкции устройства предусмотрена возможность установки различных модификаций шприцов.

Установка была спроектирована в САПР Компас-3D. Сборка разработанного устройства представлена на рисунке 1.

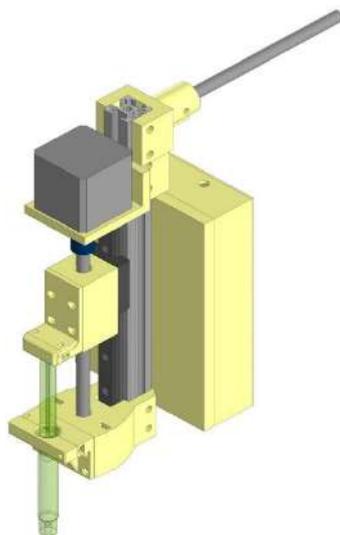


Рисунок 1. Сборка установки в Компас-3D

В качестве основы устройства и опорного элемента был использован конструкционный алюминиевый профиль 20 x 20 мм с пазом 6 мм. Он обеспечивает необходимую жесткость при малом весе.

С помощью системы V-slot (винтами М5 и гайками закладными, устанавливаемыми в паз профиля) крепились элементы установки. Шток поршня шприца закреплен прижимной планкой на подвижной каретке, перемещающейся по рельсовой направляющей. Каретка приводится в движение с помощью гайки и вращающегося ходового винта с прямой резьбой, момент на который передается через соединительную муфту с шагового двигателя Nema 17. Используемые компоненты широко распространены в кинематике 3D-принтеров, надежны и обеспечивают высокую точность и плавность перемещения поршня дозирующего шприца.

Управление осуществляется платой Makerbase MKS, установленной в корпусе на тыльной стороне устройства, благодаря этому она защищена от попадания капель рабочей среды во время технологического процесса, при этом интерфейс подключения к компьютеру и разъем питания находятся в удобных для оператора местах.

Интерфейс подключения к компьютеру – USB. Разработанное специализированное программное обеспечение позволяет выполнять работу с заданными параметрами, формирует задание на языке G-code и отправляет его на установку. Для отладки существует возможность отправки G-code команд напрямую.

Элементы крепления шприца (подвижное крепление штока и жестко закрепленный корпус) являются быстроразъемными.

Фиксируется устройство путем закрепления стального стержня диаметром 8 мм в стандартной муфте химического штатива, что позволяет размещать конструкцию в любой химической лаборатории.

Все элементы установки, за исключением компонентов заводского производства (двигателя, муфты, ходового винта и гайки, направляющей рельсы, и крепежа) изготовлены методом послойного наплавления с использованием 3D-принтера Picaso X Pro (Picaso 3D, Россия) из ABS пластика.

Для проверки и тестирования установки был осуществлён процесс получения микрокапсул из альгината натрия. Эксперимент проводили по следующей методике. Подготовленный раствор альгината натрия с концентрацией 1,5 % дозировался по каплям из шприца объемом 3 мл через иглу с внутренним диаметром 0,84 мм в химический стакан, наполненный 10 % раствором хлорида кальция, выполняющим роль отвердителя. Жидкость, находящаяся в стакане, перемешивалась магнитной мешалкой, воронка не образовывалась. Полученные микрокапсулы имеют правильную сферическую форму, при нахождении в растворе агломерации не происходило. За время сушки объем микрокапсул уменьшился ~3 раза и составил  $600 \pm 100$  мкм, микрокапсулы после фильтрации представлены на рисунке 2.



Рисунок 2. Фото полученных МК

В процессе выполнения серии экспериментов было установлено, что устройство обеспечивает равномерное дозирование раствора альгината натрия, а полученные микрокапсулы однородны по форме и размерам.



Рисунок 3. Собранные изделия

Успешные эксперименты показали обоснованность выбора конструкции, инженерных работ и плана испытаний. Для научно-исследовательских работ и образовательного процесса были изготовлены две установки по запросу кафедры

промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, представлены на рисунке 3.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность  
61.01.85 Автоматизация и автоматизированные системы  
61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств  
61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

УДК 61.615.1

### ПРОВЕДЕНИЕ СРАВНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ГЕЛЕЙ ПО СТЕПЕНИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ТРИМЕКАИНА

**Рубцова А.В.**, студ. 5 курса (ORCID: 0009-0003-6267-8618)

Руководитель: **Ильина Т.В.**, ассистент кафедры (ORCID: 0000-0003-4467-7155)  
Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского  
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, Российская Федерация  
**E-mail:** nastenka\_rubtsova@bk.ru

**Целью** работы являлось проведение сравнительных исследований по высвобождению тримекаина из гелевых композиций. Объектами исследования служили отобранные по результатам предварительных испытаний гелевые композиции с тримекаином на основе альгината натрия. Высвобождение тримекаина из гелей определяли методом «диффузии в агар». Установлено, что наиболее полное высвобождение тримекаина обеспечивала гелевая композиция состава: тримекаин, ПЭО-400, альгинат натрия, вода очищенная.

**Ключевые слова:** стоматологический гель, тримекаин, гелевые композиции, метод «диффузии в агар», гели альгината натрия.

Стоматологические патологии значительно распространены среди населения, из-за чего появляется необходимость поиска новых эффективных комбинированных лекарственных средств, применяемых при заболеваниях полости рта. Наиболее оптимальными средствами для местного лечения в стоматологии являются гели. Именно поэтому разработка оптимального состава основы для стоматологического геля является актуальной проблемой.

**Объектами** исследования являлись отобранные по результатам предварительных испытаний гелевые композиции с тримекаином, составы которых представлены в таблице.

Таблица – Состав гелевых композиций с тримекаином

Компонент	Состав гелевых композиций		
	6	7	8
ПЭО-400	+		+
Глицерин	+	+	
Альгинат натрия	+	+	+
Вода очищенная	+	+	+
Тримекаин	+	+	+

Вспомогательные вещества, входящие в состав модельных гелей с тримекаином подбирались на основании изученных адгезионных характеристик и влагопоглощающей способности данных композиций.

Испытание на высвобождение тримекаина из гелей проводили с помощью метода «диффузии в агар». Метод основывается на высвобождении действующего вещества из лекарственной формы в 1–2 % агаровый гель. Агаровый гель готовили на стандартном растворителе (натрия хлорида 8,9, калия хлорида 0,3, кальция хлорида 0,33, воды очищенной до 1000 мл). Раствор оставляли на 30 минут для набухания, далее нагревали. Полученный теплый раствор в количестве 20 мл разливали в чашки Петри, давали сформироваться гелю в течение 24 часов. Для определения степени диффузии тримекаина в качестве взаимодействующего с ними индикатора использовали раствор ацетата меди. В сформированном геле вырезали 6 лунок ( $d = 8$  мм), в которые помещали исследуемые образцы (по 0,3 г). Готовую систему выдерживали в термостате при 37 °С в течение 4 часов.

Сравнительную оценку степени высвобождения действующего вещества проводится путем измерения образовавшейся окрашенной зоны, образовавшейся в результате химического взаимодействия тримекаина, диффундировавшего из геля, с введенным в агар индикатором – раствором ацетата меди. С помощью миллиметровой бумаги измеряли диаметр окрашенных зон вокруг каждой лунки с соответствующей гелевой композицией.

По полученным средним значениям диаметра окрашенных зон построили диаграмму степени высвобождения тримекаина из исследуемых гелевых композиций.

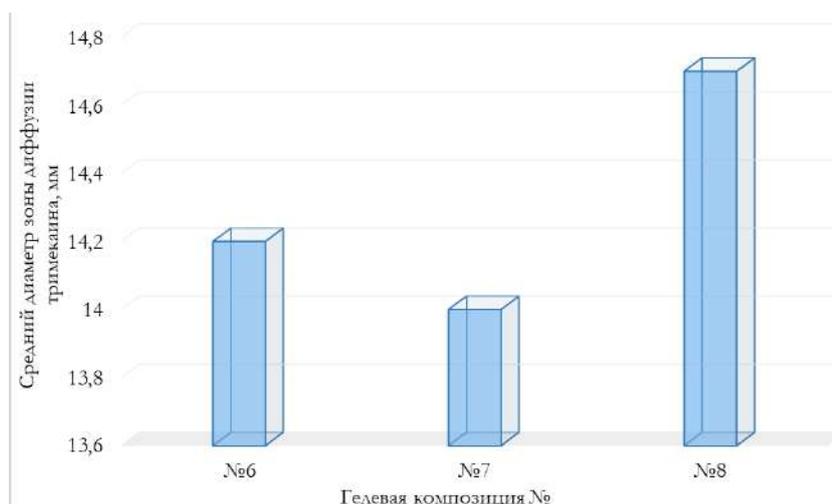


Рисунок. Диаграмма степени высвобождения тримекаина из гелевых композиций

Таким образом, в результате проведенных исследований по высвобождению действующего вещества из различных гелевых композиций, установили, что наибольшее высвобождение тримекаина из изученных составов обеспечивает композиция с составом: тримекаин, ПЭО-400, альгинат натрия, вода очищенная.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

УДК 66.08

### РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ БИОМАССЫ ЛАВАНДЫ УЗКОЛИСТНОЙ

Рудомётова М.О., студ. 4 курса

Руководители: **Пивоварова Н.С.**, канд. фарм. наук, доцент кафедры ПТАП (ORCID: 0000-0003-3020-8526),

**Зеленцова А.Б.**, старший преподаватель кафедры аналитической химии (ORCID: 0009-0006-2750-098X),

**Сипкина Н.Ю.**, канд. фарм. наук, научный сотрудник ИЛ (ЦККАС) (ORCID: 0000-0001-7501-8254)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** mariya.rudomyotova@spcru.ru

В статье приводится информация о биомассе лаванды узколистной, как источнике биологически активных соединений, и технологии косметических средств на ее основе. Приведены результаты изучения состава биомассы с использованием методов спектрофотометрии и хроматографии, которые позволили выявить основной активный компонент – розмариновую кислоту. Водно-спиртовое извлечение, полученное из биомассы лаванды узколистной, предложено включить в состав эмульсионного крема и косметического скраба.

**Ключевые слова:** *Lavandula angustifolia* Mill, фенольные соединения, розмариновая кислота, высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия.

Лаванда узколистная (*Lavandula angustifolia* Mill) из сем. *Lamiaceae* находит довольно широкое применение в косметологии и парфюмерии. Одним из основных свойств лаванды узколистной в составе косметических средств являются антисептическое и бактерицидное действие, обусловленное содержанием эфирных масел. Биомасса лаванды в силу особенностей получения и структуры клеток не содержит эфирные масла, зато является ценным источником полифенольных соединений, обладающих противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. В составе косметических средств, наносимых на кожу, полифенольные комплексы также могут улучшать циркуляцию крови, что помогает восстановить потерю коллагена. Таким образом, целью нашей работы являлось изучение фитохимического состава биомассы лаванды узколистной, идентификация и количественное определение основных действующих веществ, подбор оптимального состава косметических средств на основе извлечения из биомассы, а также разработка эффективной технологии их получения.

Исследования проведены на базе лаборатории культуры растительных клеток и ЦКП ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России в 2023 г. (СПХФУ).

**Объектом** исследования служила биомасса лаванды узколистной, полученная *in vitro*.

Питательную среду готовили по прописи Мурасиге-Скуга (MS) с добавлением фитогормонов – альфа-нафтилуксусной кислоты ( $\alpha$ -НУК), 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д), и 6-бензиламинопурина (БАП) и кинетина.

Культивирование осуществляли в бутылках объемом 250 мл (объем питательной среды в бутылке составлял  $50 \pm 5$  мл), закрытых ватно-марлевой пробкой и бумагой, при температуре  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  и влажности воздуха, равной 60-70 % для предотвращения испарения влаги из питательной среды и усыхания биомассы [1]. Культивирование проводили параллельно в темноте и на свету, с соблюдением фотопериода длительностью в 16 часов. Освещенность в световой комнате была равна 10000 Лк [2].

Для анализа использовалось водно-спиртовое извлечение, полученное из биомассы методом перколяции спиртом этиловым 70 %, соотношение сырье:экстрагент – 1:12. коэффициент распределения:  $K_p = 1,46$  [3].

Сумму фенольных соединений в пересчете на рутин определяли в соответствии с методикой [4]. 2 мл извлечения помещали в мерную колбу объемом 25 мл, добавляли 2 мл 2 % раствора алюминия хлорида в 70 % этаноле и через 10 минут 3 капли 2 М уксусной кислоты. Объем доводили тем же растворителем до метки и через 20 минут измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 при длине волны  $413 \pm 2$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения. Параллельно измеряли оптическую плотность РСО рутин, обработанного аналогично испытуемому образцу. Содержание суммы фенольных соединений в процентах в пересчете на рутин составило  $0,36 \pm 0,08$  %.

Предварительную оценку состава полифенольного комплекса проводили методом тонкослойной хроматографии на пластине Sorbfil АФ-В-УФ в системе растворителей этилацетат – спирт этиловый 96 % – кислота ледяная уксусная (15:5:0,1). В качестве свидетелей наносили спиртовые растворы основных флавоноидов (лютеолин, рутин, апигенин, кверцетин и др.) и фенольных кислот (розмариновая, галловая, хлорогеновая, кофеиновая, феруловая и др.). На хроматограмме исследуемого извлечения наблюдалось одно основное пятно, фактор удерживания  $R_f$  ( $0,47 \pm 0,02$ ) которого совпадал с  $R_f$  розмариновой кислоты.

Для дополнительной идентификации и количественной оценки содержания розмариновой кислоты было проведено исследование водно-спиртового извлечения методом ВЭЖХ на хроматографе Flexar (Perkin Elmer, США) с диодно-матричным детектором.

Хроматографические условия – колонка Kromasil 100 C18 150\*2,1 мм\*3,5 мкм, подвижная фаза 0,1 % трифторуксусная кислота/ацетонитрил, скорость потока 0,2 мл/мин, температура колонки  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , градиентный режим [5].

Для дополнительной очистки и разрушения возможных гликозидных связей был проведен предварительный гидролиз извлечения. Для этого к 34 мл водно-спиртового извлечения, полученного ранее методом перколяции, добавили 50 мл кислоты хлористоводородной разведенной. Смесь гидролизвали путем рефлюкса при  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов [6]. После гидролиза колбу со смесью охладили и провели трехкратную экстракцию этилацетатом, который добавляли порциями по 45 мл. Полученный органический слой промыли водой до нейтрального значения pH и добавили осушающий агент (безводный сульфат натрия). Извлечение отфильтровали и упарили досуха на роторно-пленочном испарителе Heidolph (Германия). Сухой остаток растворили в 10 мл 96 % спирта этилового. Для анализа методом ВЭЖХ аликвоту исследуемого образца разводили смесью ацетонитрил:0,1 % трифторуксусная кислота (50:50) [5].

В результате анализа были получены следующие хроматограммы (рис. 1 и 2):

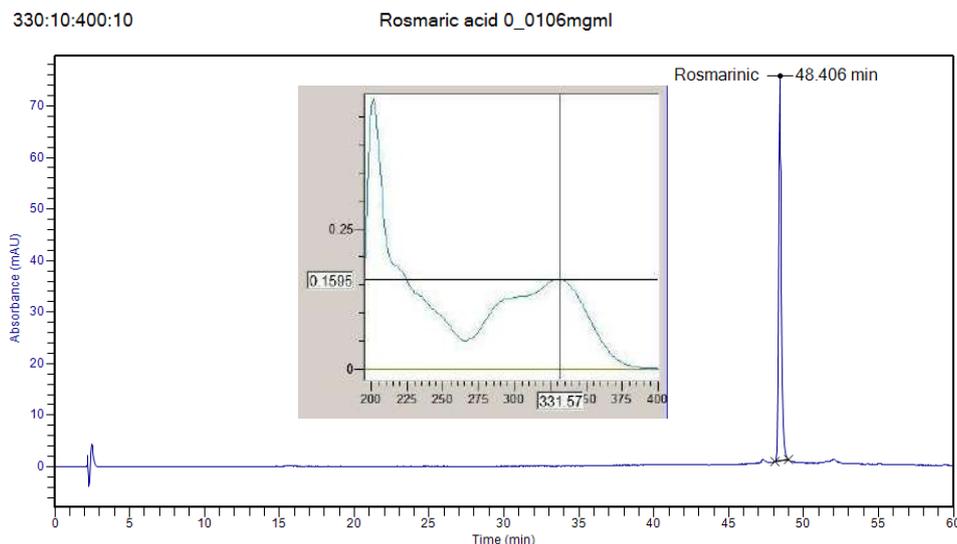


Рисунок 1. Хроматограмма стандартного раствора розмариновой кислоты,  $C_{ст} = 0,0106$  мг/мл

Идентификация розмариновой кислоты проводилась путем сравнения времени удерживания розмариновой кислоты на хроматограмме стандартного раствора ( $48,5 \pm 0,2$  мин) и исследуемого раствора, а также путем сравнения УФ-спектров пика розмариновой кислоты в диапазоне 200–400 нм на хроматограммах стандартного и исследуемого растворов ( $\lambda_{max} = 331$  нм). На хроматограмме исследуемого раствора практически полностью отсутствовали пики с временами удерживания других фенольных соединений.

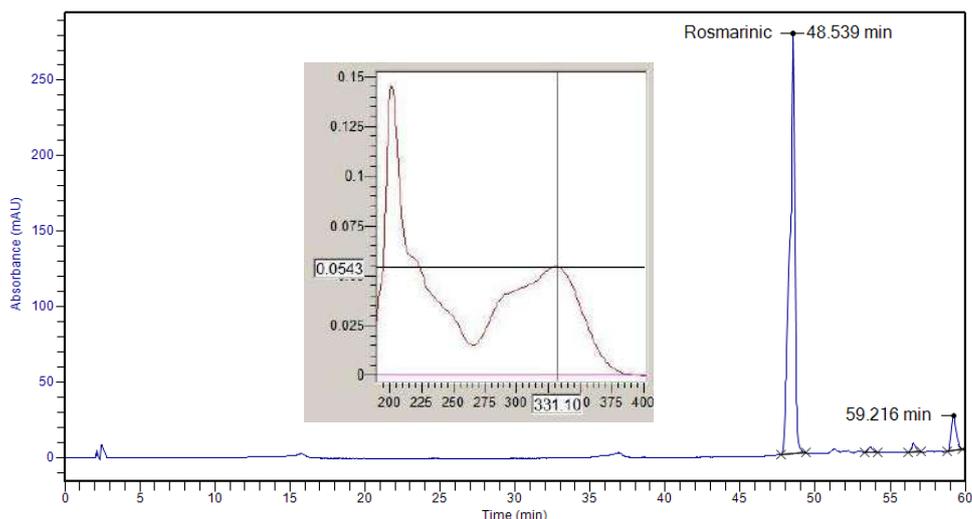


Рисунок 2. Хроматограмма извлечения Callus Lavander после гидролиза (разбавление: 0,5мл /10 мл)

Содержание розмариновой кислоты в процентах было рассчитано методом внешнего стандарта и составило  $0,37 \pm 0,05$  %.

Таким образом, сравнение данных, полученных методами ВЭЖХ и СФМ, позволило сделать вывод, что розмариновая кислота является основным компонентом полифенольного комплекса извлечения из биомассы лаванды узколистной. На основании данных по определению содержания розмариновой кислоты в извлечении нами был разработан оптимальный состав эмульсионного крема и скраба.

#### Состав и технология изготовления эмульсионного крема

Таблица 1 – Состав эмульсионного крема

Ингредиент	Содержание	
	Масс, %	г
Гуаровая камедь	0,5	0,5
Глицерин	3,0	3,0
Масло растительное	30,0	30,0
Эмульсионный воск	8,0	8,0
Стеариновая кислота	2,0	2,0
Сорбат калия	0,1	0,1
Извлечение биомассы лаванды узколистной	5,0	5,0
Эфирное масло лаванды	0,1	0,1
Вода очищенная	До 100	До 100

#### Технология изготовления:

С помощью электронных весов взвешивали гуаровую камедь и сорбат калия, с помощью мерного цилиндра и стеклянной воронки отмеряли глицерин в стеклянный стакан. В фарфоровый стакан с глицерином добавляли гуаровую камедь, перемешивали с помощью стеклянной палочки и оставляли для набухания не менее чем на 20 минут. В отдельном стакане растворили сорбат калия в 10 мл воды (консервант) и добавили этот раствор в стакан с глицерином и гуаровой камедью при перемешивании. Добавили в полученную смесь оставшуюся воду и тщательно перемешивали стеклянной палочкой 20 минут. Смесь нагрели на водяной бане до  $45^\circ\text{C}$ . В выпарительной чашке соединили растительное масло, эмульсионный воск, стеариновую кислоту и расплавили на водяной бане. В полимерном стакане объединили фазы при перемешивании стеклянной палочкой и провели гомогенизацию с помощью высокоскоростной лабораторной мешалки. Готовый продукт хранится в стерильном контейнере для биоматериалов.

#### Состав и технология изготовления скраба

Таблица 2 – Состав скраба

Ингредиент	Содержание, масс %
Извлечение биомассы лаванды узколистной	2,0
Стеариновая кислота	15,0
Цетиловый спирт	1,0

Ингредиент	Содержание, масс %
Сорбит	5,0
Пропиленгликоль	3,0
Триэтаноламин	1,0
Метилпарабен	0,1
Абразив биомассы лаванды узколистной	5,0
Отдушка	0,1
Вода очищенная	До 100

Технология изготовления:

Масляную фазу, состоящую из стеариновой кислоты, цетилового спирта и метилпарабена, перемешивали на водяной бане (70-75 °С) (масса I). Водную фазу, состоящую из пропиленгликоля, воды очищенной, триэтаноламина и сорбита, растворили в горячей воде при 70 °С (масса II).

Затем первую массу помещали в подогретый термостойкий стакан, понемногу добавляли вторую массу и постоянно перемешивали до образования кремообразной массы. Добавили водно-спиртовое извлечение биомассы лаванды узколистной и абразив биомассы лаванды узколистной (фракция 0,5 мкм), перемешали до однородности.

Полученные образцы эмульсионного крема и косметического скраба были проверены на некоторые показатели качества. Результаты приведены в таблице 3:

**Таблица 3 – Показатели качества образцов**

Наименование показателя	Характеристика	
	<i>Крем</i>	<i>Скраб</i>
Внешний вид	Однородная масса без посторонних примесей	Однородная масса, содержащая абразивные частицы
Цвет	Белый, свойственный цвету данного изделия	
Запах	Свойственный запаху данного изделия	
Коллоидная стабильность	Стабилен	
Термостабильность	Стабилен	
Тип эмульсии	М/В	

**Результаты и их обсуждение.** С помощью метода спектрофотометрии было рассчитано содержание суммы фенольных соединений в пересчете на рутин, которое составило  $0,36 \pm 0,08$  %.

Также по предварительной оценке фенольного комплекса биомассы лаванды узколистной методом тонкослойной хроматографии была обнаружена розмариновая кислота, фактор удерживания основного пятна  $R_f (0,47 \pm 0,02)$  совпадал с  $R_f$  розмариновой кислоты.

Для более точной идентификации и количественного определения розмариновой кислоты как мажорного компонента был проведен анализ методом ВЭЖХ. Водно-спиртовое извлечение, использованное для анализа, предварительно подвергалось гидролизу для дополнительной очистки и разрушения гликозидных связей. Полученная в результате анализа хроматограмма извлечения, была идентична хроматограмме стандартного раствора розмариновой кислоты, что доказывает ее присутствие. Содержание розмариновой кислоты в процентах было рассчитано методом внешнего стандарта и составило  $0,37 \pm 0,05$  %.

По полученным данным было доказано, что розмариновая кислота является мажорным компонентом, так как результаты расчетов при количественном определении методами СФМ и ВЭЖХ оказались идентичными.

Проведенный анализ биомассы лаванды узколистной позволил подобрать оптимальный состав для эмульсионного крема и косметического скраба. Объем водно-спиртового извлечения, вводимого в состав крема, составил 5 мл, состав скраба – 2 мл.

Также были предложены технологии изготовления данных косметических форм. Эффективность предложенных технологий была доказана с помощью проверки образцов на показатели качества: внешний вид, цвет, запах, коллоидная стабильность, термическая стабильность.

Таким образом, проведено изучение состава фенольного комплекса биомассы лаванды узколистной с использованием методов спектрофотометрии и хроматографии, проведена идентификация и количественное определение розмариновой кислоты методом ВЭЖХ. На основе полученных результатов предложены составы эмульсионного крема и косметического скраба для тела, содержащие в составе водно-спиртовое извлечение из биомассы лаванды узколистной. Также предложены технологии изготовления данных косметических средств в лабораторных условиях, образцы, полученные с помощью данных технологий проверены на некоторые показатели качества и удовлетворяют им.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

## ЛИТЕРАТУРА

1. Murashige T., Skoog F. A revised medium for rapid growth and bio-assays with tobacco tissue cultures // *Physiologia plantarum*. 1962. V. 15. N 3. P. 473.
2. Культура растительных клеток и тканей: технология получения, разнообразие фармакологически активных метаболитов и приемы регуляции их синтеза / В. М. Юрин [и др.] // *Труды Белорусского государственного университета*. 2009. Т. 4. N 2. С. 168.
3. ОФС.1.5.3.0012.15 Определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента лекарственного растительного сырья // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. Москва, 2018. С. 2031-2033. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/587/> (Дата обращения: 18.09.2023)
4. Ломбоева С. С., Танхаева Л. М., Оленников Д. Н. Методика количественного определения суммарного содержания флавоноидов в наземной части ортилии однобокой (*Orthilia Secunda* (L.) House) // *Химия растительного сырья*. 2008. N 2. С. 65-68
5. Sipkina N. Yu., Skorik Yu. A. Detection and Determination of Some Phenolic and Cinnamic Acids in Plant Extracts // *Journal of Analytical Chemistry*. 2015. Vol. 70. N 11. P. 1406–1411.
6. Nuutila A. M., Kammiovirta K., Oksman-Caldentey K. M. Comparison of methods for hydrolysis of flavonoids and phenolic acids from onion and spinach for HPLC // *Food Chemistry*. 2002. Vol. 76. P. 519-525.

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF COSMETIC PRODUCTS BASED ON LAVANDULA ANGUSTIFOLIA MILL BIOMASS

Rudometova M.O., 4<sup>th</sup> year student

Supervisors: **Pivovarova N.S.**, PhD Pharmaceutical Sciences, Associate Professor  
of the Department of Industrial Technology (ORCID: 0000-0003-3020-8526),

**Zelentsova A.B.**, senior lecturer of the Department of Analytical Chemistry (ORCID: 0009-0006-2750-098X),

**Sipkina N.Yu.**, PhD Pharmaceutical Sciences, researcher, Center Of Drug Quality Control (ORCID: 0000-0001-7501-8254)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** mariya.rudomyotova@spcpcu.ru

The article provides information about the biomass of *Lavandula angustifolia* Mill as a source of biologically active compounds and the technology of cosmetics based on it. The results of studying the composition of biomass using spectrophotometry and chromatography methods are given, which allowed to identify the main active component – rosmarinic acid. Aqueous-alcoholic extract obtained from the biomass of *Lavandula angustifolia* Mill is proposed to be included in the composition of emulsion cream and cosmetic scrub.

**Key words:** *Lavandula angustifolia* Mill, phenolic compounds, rosmarinic acid, high-performance liquid chromatography, spectrophotometry.

## REFERENCES

1. Murashige T., Skoog F. A revised medium for rapid growth and bio-assays with tobacco tissue cultures // *Physiologia plantarum*. 1962. V. 15. N 3. P. 473.
2. Culture of plant cells and tissues: the technology of obtaining, the variety of pharmacologically active metabolites and methods of regulation of their synthesis / Yurin V. M. [et al.] // *Proceedings of the Belarusian State University*. 2009. Vol. 4. N 2. P. 168 (In Russ.)
3. ОПС.1.5.3.0012.15 Определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента лекарственного растительного сырья // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. P. 2031-2033. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/587/> (Accessed: 18.09.2023) (In Russ.)
4. Ломбоева С. С., Танхаева Л. М., Оленников Д. Н. Methodology of quantitative determination of the total flavonoid content in the above-ground part of *Orthilia Secunda* (*Orthilia Secunda* (L.) House) // *Chemistry of plant raw materials*. 2008. N 2. P. 65-68 (In Russ.)
5. Sipkina N. Yu., Skorik Yu. A. Detection and Determination of Some Phenolic and Cinnamic Acids in Plant Extracts // *Journal of Analytical Chemistry*. 2015. Vol. 70. N 11. P. 1406–1411.
6. Nuutila A. M., Kammiovirta K., Oksman-Caldentey K. M. Comparison of methods for hydrolysis of flavonoids and phenolic acids from onion and spinach for HPLC // *Food Chemistry*. 2002. Vol. 76. P. 519-525.

## ОБЗОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ ЭФИРНЫЕ МАСЛА

Сухорукова Л.А., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0006-4470-4829)

Руководитель: **Марченко А.А.**, доцент, к.ф.н., заведующий кафедрой Промышленной технологии  
лекарственных препаратов (ORCID: 0000-0002-8049-6207)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** Lyudmila.suhorukova@spcpcu.ru

В ходе работы был изучен рынок лекарственных препаратов, содержащих эфирные масла. Из рассмотренных препаратов были выбраны твердые лекарственные формы, содержащие эфирные масла, а также проведен анализ вспомогательных веществ, входящих в состав твердых лекарственных форм, содержащих эфирные масла.

**Ключевые слова:** *твердые лекарственные формы, эфирные масла, таблетки, пастилки, вспомогательные вещества, связующие, разрыхлители, наполнители.*

Эфирные масла – это маслянистые многокомпонентные смеси летучих веществ. Эфирные масла являются важными веществами в производстве лекарственных средств, так как обладают бактерицидным, антиоксидантным действием, также они имеют высокую биодоступность и могут выступать в роли синергистов, усиливая эффект принимаемых совместно препаратов.

Препараты, содержащие эфирные масла применяют при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, причем эфирные масла могут использоваться как в качестве действующего вещества, так и в составе вспомогательных веществ, таких как корригенты вкуса и запаха.

В ходе работы были рассмотрены различные лекарственные формы 17 лекарственных препаратов:

1. Таблетки (Бромгексин 8, Гексорал табс, Доктор Тайсс Анги Септ, Стрепсилас, Валокардин, Мятные таблетки, Никоретте, Септолете, Пектусин, Эвкалипт-М)
2. Пастилки (Септолете, Эвкалипт-М, Лимонные пастилки от кашля Доктор МОМ, Бронхикум С)
3. Драже (Бромгексин 8, Эргокальциферол)
4. Гранулы (Плантекс)

В данных препаратах используются различные функциональные виды вспомогательных веществ (табл. 1).

**Таблица 1 – Вспомогательные вещества, используемые в составе препаратов**

Группа вспомогательных веществ	Вспомогательные вещества, применяемые в изучаемых препаратах
Наполнители	Сахароза, лактозы моногидрат, маннитол,
Связующие	Мед, сахарный сироп, декстроза жидкая, МКЦ, повидон, кросповидон, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы
Разрыхлители	Крахмал картофельный, крахмал кукурузный, желатин, цитрат натрия, крахмал пшеничный, натрия бикарбонат, лимонная кислота безводная, винная кислота, натрия карбонат
Антифрикционные вещества	Кальция стеарат, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, макрогол 6000, глицерол
Стабилизаторы, консерванты	Винная кислота, лимонная кислота, метилпарагидроксибензоат, пропилапарагидроксибензоат.
Корректирующие вещества	Сахароза, лактозы моногидрат, мед, мяты перечной листьев масло, лимона масло (не содержащее терпенов), сахарный сироп, декстроза жидкая, цитрат натрия, аспартам, ароматизатор Winterfresh RDE4-149, сукралоза, ацесульфам калия, сорбитол, ароматизатор медовый

Также отметим, что многие вспомогательные вещества чаще остальных включаются в состав ряда перечисленных препаратов, поэтому был произведен анализ свойств веществ, обуславливающих это.

**Таблица 2 – Наиболее часто используемые вспомогательные вещества**

Категория	Вещество	Количество препаратов	С чем связано
Наполнители	Лактозы моногидрат	9	Ценовая доступность, широко используемый наполнитель, возможность коррекции вкуса
	Сахароза	9	Особенность технологии пастилок, ценовая доступность, возможность коррекции вкуса
	Изомальт	2	Особенность технологии пастилок

Категория	Вещество	Количество препаратов	С чем связано	
Связующие	Сиропы различных сахаров	6	Особенность технологии пастилок, хорошая связующая способность, ценовая доступность	
	МКЦ	5	Хорошая связующая способность, возможность прессования без влажной грануляции	
	Повидон	5	Хорошая связующая способность; Хорошая растворимость в воде; наличие фармстаби, образование водорастворимых комплексов	
	На-КМЦ	1	Хорошая связующая способность,	
	Камедь	3	Хорошая связующая способность,	
Разрыхлители	Крахмал: · картофельный · кукурузный · пшеничный	2 2 1	Ценовая доступность, увеличивает пористость таблеток что способствует увеличению растворимости	
	Антифрикционные вещества	Магния стеарат	9	Способствует выталкиванию таблетки из матрицы
		Кальция стеарат	4	Способствует выталкиванию таблетки из матрицы
Стеариновая кислота		1	Способствует выталкиванию таблетки из матрицы	
Кремния диоксид коллоидный		7	Способствует улучшению сыпучести гранулята, часто используется в сочетании с магния стеаратом	
Тальк		3	Способствует улучшению сыпучести гранулята, часто используется в сочетании с кальция стеаратом	

В технологии твердых лекарственных форм наполнители включаются в таблетку для создания определенной массы, когда количество действующего вещества незначительно. Среди наполнителей наиболее часто используются лактозы моногидрат, а также сахароза, это обуславливается не только дешевизной данного сырья, но и возможностью корректирования вкуса за счет того, что данные вещества обладают сладковатым привкусом. Также в качестве наполнителей могут выступать такие вещества как крахмал и целлюлоза микрокристаллическая.

В производстве твердых лекарственных форм связывающие вещества имеют большое значение, так как наряду с другими факторами определяют технологические свойства таблетлируемой массы. При помощи связывающих веществ компоненты порошкообразного материала превращаются в гранулы. Среди связующих вспомогательных веществ стоит выделить сиропы различных сахаров, например, сахарный сироп, сироп глюкозы, сироп декстрозы и другие. Данные вспомогательные вещества обладают хорошей связующей способностью и сладким вкусом, а также являются относительно дешевым сырьем.

Разрыхлители добавляют в твердые лекарственные формы для улучшения распадаемости в среде желудочно-кишечного тракта. Помимо количества разрыхлителя, особую роль играет метод, при помощи которого он вводится в твердую лекарственную форму. Наиболее часто среди вспомогательных веществ – разрыхлителей используются крахмалы. Данное сырье увеличивает пористость таблеток, что способствует увеличению растворимости. Стоит отметить, что разрыхлители используются не во всех лекарственных формах, например, в технологии пастилок в основном используются наполнители и корригенты вкуса в сочетании с сахарной основой.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.39 Готовые лекарственные формы

61.47.31 Эфирные масла

УДК 541.49:546.05:547.854.5

### СИНТЕЗ БИОПОЛИМЕРНОГО ГИДРОГЕЛЯ НА ОСНОВЕ БСА (БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА): СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ

Сучкова К.М.<sup>1</sup>, студ. 4 курса, Востряков Е.А.<sup>2</sup>, студ. 1 курса, Попова А.А.<sup>2</sup>, студ. 1 курса

Руководители: Чухно А.С.<sup>1</sup>, канд. хим. наук, доцент, доцент кафедры физической и коллоидной химии,

Шерстнев В.В.<sup>1</sup>, асп. 1 года обучения кафедры физической и коллоидной химии

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова  
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47, пав. 26, Российская Федерация

**E-mail:** kseniya.suchkova@spcru.ru

Целью настоящей работы являлся синтез гидрогелей на основе бычьего сывороточного альбумина (БСА) как носителя активных фармацевтических субстанций, с введением в него имидазола, так и без. Изучение строения, реологических свойств и практического применения полученных образцов биологически активных гидрогелей. Представленное

исследование является продолжением ряда предыдущих работ. В ходе работы проводилось микроскопирование образцов геля, изучалась зависимость изменения вязкости образцов под влиянием механического воздействия, а также осуществлялись опыты по выяснению биологического действия гидрогеля БСА без добавления имидазола на живом организме.

**Ключевые слова:** *гелеобразование, бычий сывороточный альбумин, азотсодержащие гетероциклы, имидазол, вязкость, тиксотропия.*

Гидрогели на основе бычьего сывороточного альбумина (БСА) имеют пористое глобулярное строение, сами по себе нетоксичны, что позволяет использовать их в качестве носителя биологически активных веществ [1]. Многие биологически активные вещества представляют собой соединения гетероциклической природы, которые могут воздействовать на физико-химические параметры и устойчивость белково-пористой матрицы [4-5]. Поэтому исследование подобного влияния имеет большое значение для понимания процессов, происходящих в организме.

Для синтеза исследуемых гидрогелей были использованы: ацетилацистеин (АЦЦ), раствор этанола и лимонная кислота – для первого образца, а для второго – АЦЦ с добавлением имидазола. Ацетилацистеин необходим для замыкания S-S связей свободных SH-групп остатков цистеина в молекулах БСА. Этанол использовался в качестве денатурирующего агента. Лимонная кислота – стабилизирующий агент, создающий слабокислую среду, близкую к изоэлектрической точке БСА, в которой белок обладает особыми свойствами (наименьшая вязкость, наименьшая степень набухания, плохая растворимость), вызванными изменением конформации макромолекул [5-6].

В предыдущих работах мы выяснили, что при добавлении имидазола или его производных гелеобразование идет при комнатной температуре, что позволяет сократить время приготовления гидрогелей за счет исключения этапа термостатирования [1] или выдерживания при низких температурах (около -20 °С) в течение нескольких часов [2-3], который ранее являлся обязательным. Задачей данной работы является изучение изменения вязкости образцов гидрогелей в зависимости от скорости вращения шпинделя ротационного вискозиметра типа Брукфильда МТ 202 при комнатной температуре (20 °С), и при 40 °С и 60 °С.

Белковые гидрогели обладают уникальными свойствами, благодаря которым находят применение в медицине, биотехнологии и пищевой промышленности. Они могут быть использованы для контролируемого высвобождения лекарственных веществ, способны впитывать и удерживать лекарственные компоненты, обеспечивая постепенное и длительное их высвобождение в организм. Гидрогели БСА можно применять в качестве медицинских повязок для лечения ожогов и ран. Благодаря пористой структуре, они пропускают воздух, обеспечивая защиту от инфекций и способствуют заживлению, поскольку растворы альбумина обладают антимикробными свойствами. Кроме того, они могут использоваться в тканевой инженерии для создания искусственных тканей, таких как кожа или хрящ, а также для культивирования и трансплантации клеток.

**Методы и материалы.** Для синтеза гидрогеля был использован бычий сывороточный альбумин, раствор этанола (40 %), ацетилацистеин ( $\geq 99.5$  %), лимонная кислота ( $\geq 99.5$  %), имидазол, дистиллированная вода.

Навеску БСА (1,2 г) растворяли в 100 мл дистиллированной воды, а затем к полученному раствору постепенно добавляли 1,2 г ацетилацистеина, 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 объёму. К упаренному раствору БСА и АЦЦ добавляли водный 40 % раствор этанола (100 мл) и перемешивали стеклянной палочкой. Затем повторно упаривали в открытой ёмкости на электрической плитке. После этого к полученной смеси добавляли 1 грамм лимонной кислоты и, в зависимости от опыта, добавляли имидазол, (из расчета, что концентрация вещества в полученном геле должна составлять примерно  $10^{-2}$  моль/л) и перемешивали. Затем набирали полученную смесь в шприцы.

Затем, с помощью ротационного вискозиметра, измеряли значения вязкости образцов от скорости вращения шпинделей (№ 3 и № 4) вискозиметра сначала при комнатной температуре, затем при 40 °С и 60 °С. По полученным данным строили графики.

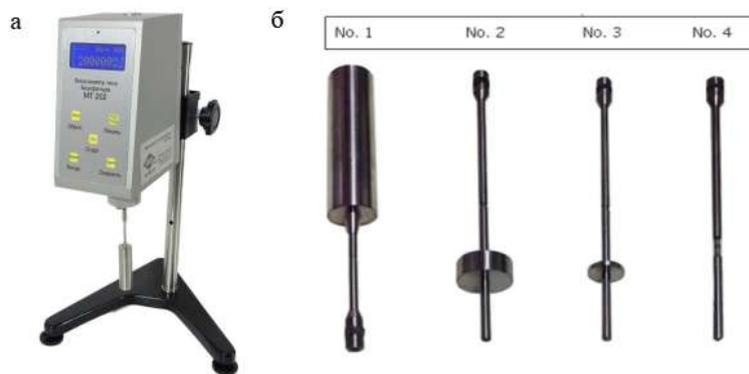


Рисунок 1. а – ротационный вискозиметр типа Брукфильда МТ 202, б – шпиндели

**Результаты и их обсуждение.** В ходе работы было проведено микроскопирование образцов геля с использованием таких красителей как бромтимоловый синий и судан III. Судан III окрашивает жирные и эфирные масла, жироподобные вещества в оранжевый цвет. Бромтимоловый синий окрашивает гидрофильные структуры, при этом окраска зависит от pH.

В диапазоне значений от 0 до 5,8 имеет желтое окрашивание, от 5,8 до 7,6, изменяет свой цвет с жёлтого на синий через оттенки зелёного. В связи со значениями рН, гель без добавления имидазола рН=4,0, с добавлением имидазола рН=4,5 [6], бромтимоловый принимает желтую окраску. На рис. 2 приводятся фотографии микрофотографирования гелей с красителями и без. Распределение красителей указывает на структуру гелей.

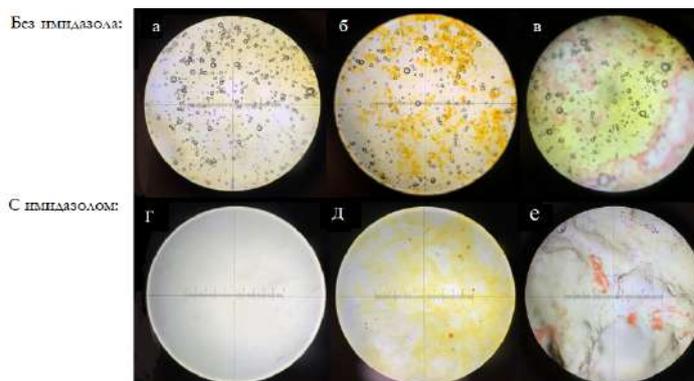


Рисунок 2. Образцы гидрогеля без имидазола и с имидазолом под микроскопом (увеличение x40): а, г – без красителей; б, д – с красителем бромтимоловый синий; в, е – с красителем судан III

Красители проникают через поры в гель, поэтому окрашивание происходит не по периметру, а в толще геля. Колорирование альбуминового геля происходит с координацией аминокарбоксы синтонов с комплементарными синтонами полипептидной структуры альбумина, что обуславливает четкую картину хемосорбции, что наглядно видно из представленных фотографий.

Также, были проведены измерения вязкости образцов гидрогелей в зависимости от скорости вращения шпинделя ротационного вискозиметра типа Брукфильда МТ 202 при комнатной температуре (20 °C), при 40 °C и 60 °C.

Образец без добавления имидазола:

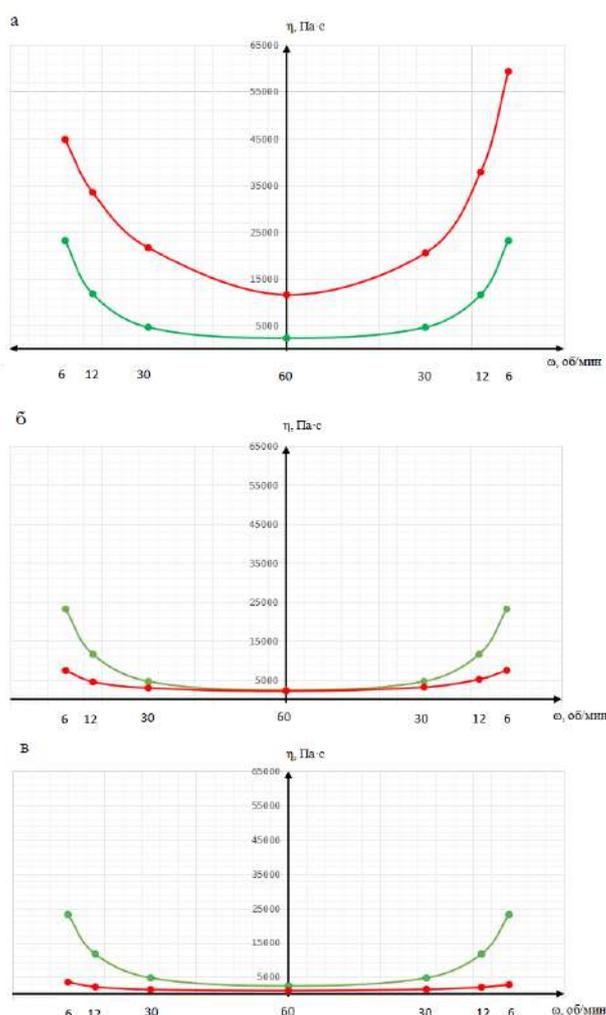
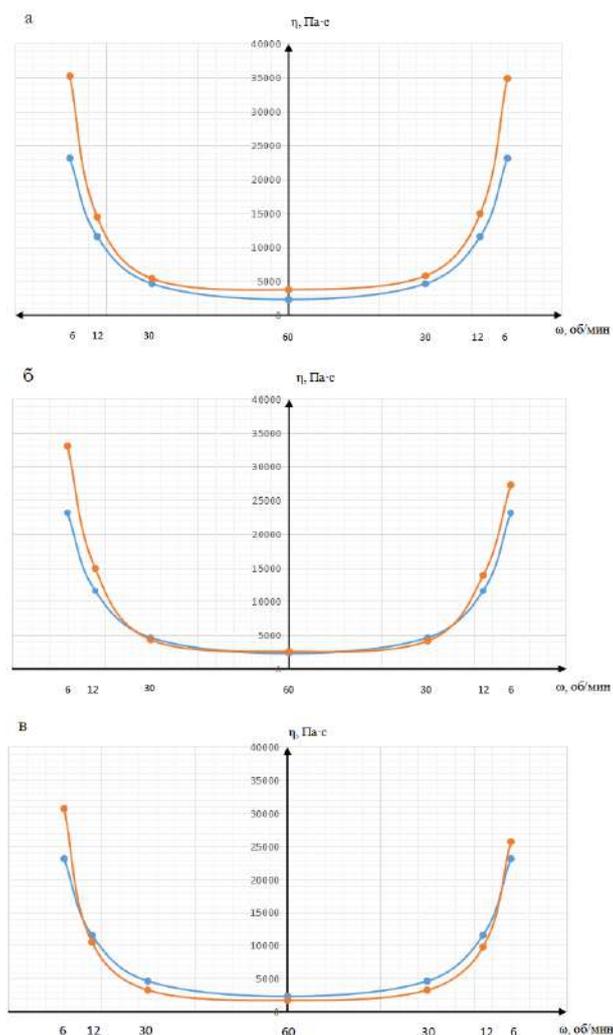


Рисунок 3. Графики изменения вязкости образца геля без имидазола при скоростях вращения шпинделей (зеленый – № 3, красный – № 4) 6; 12; 30; 60; 30; 12; 6 (об/мин): а – при комнатной температуре (20 °C), б – при 40 °C, в – при 60 °C

В образце без имидазола рис. 3: график (а) – разница ветвей графика говорит о том, что гель стал жестче, ему нужно время для восстановления. Гель относится к дилатантным структурам. Эффект менее нагляден, он ослабляется с увеличением температуры, что видно по графикам (б) и (в).

Образец с добавлением имидазола:



**Рисунок 4. График изменения вязкости образца геля с имидазолом при скоростях вращения шпинделей (синий – № 3, оранжевый – № 4): 6; 12; 30; 60; 30; 12; 6 (об/мин): а – при комнатной температуре(20 °С), б – при 40 °С, в – при 60 °С**

В образце с добавлением имидазола на рис. 4: график (а) – симметричность ветвей графика говорит о мгновенном восстановлении вязкости геля. Графики (б) и (в) – с увеличением температуры появляется незначительное отличие между ветвями, но тем не менее видно, что наблюдается довольно быстрая тиксотропия, хотя гель стал мягче, его структура частично разрушилась и ему нужно время для восстановления. Можно сделать вывод, что гель является псевдопластичным.

Нами также были проведены опыты по выяснению биологического действия данного образца гидрогеля БСА без добавления имидазола на живой организм подопытного животного (кролик). Для этого к 10 мл полученного гидрогеля БСА добавляли 0,5 г амоксициллина, аминокaproновую кислоту, раствор хлористого кальция и раствор лидокаина. Полученную смесь тщательно перемешивали и в дальнейшем использовали для нанесения на рану подопытному животному, – рана № 2.

На другую рану наносили фабричный коллагеновый гидрогель «Эмалан», – на 10 мл геля, содержащий 0,5 г амоксициллина, – рана № 1.

На рану № 3 ничего не наносили, – она являлась контрольной.

После чего на раны была наложена стерильная бинтовая повязка.

Повязки меняли 1 раз в день, на раны наносили свою лекарственную смесь, исключая контрольную. Через неделю (7 дней) раны зажили полностью.

Но для гистологического подтверждения результатов из каждой раны была взята биопсия. Дефекты кожи ушиты лигатурой и обработаны смесью с гидрогелем БСА, показавшей наилучшие результаты. Перевязки с обработкой ран гелем проводили 1 раз в день. Швы были сняты на 10-й день. Через 2 недели (14 дней) после взятия биопсии, было выявлено, что все раны затянулись первичным натяжением, атипичных клеток выявлено не было.

В настоящее время подопытный кролик жив и здоров, хотя на коже остались небольшие шрамы.



**Рисунок 5. Проведение опыта по выяснению биологического действия образца гидрогеля без добавления имидазола на живой организм: а – подопытное животное (кролик); б – подготовка к проведению опыта; в – 1-й день, нанесение открытых поверхностных ран; г – 1-й день, нанесение на раны образцов гелей: № 1 – фабричный коллагеновый гидрогель «Эмалан», № 2 – образец гидрогеля БСА без добавления имидазола, № 3 – контроль; д – результат спустя 7 дней, е – результат спустя 14 дней**

Мы также вводили полученный нами образец полимерного гидрогеля БСА в плевральную полость подопытного животного (кролик) в количестве 5 мл. Введение геля производил врач-ветеринар в условиях ветклиники. До введения, сразу после него и через неделю (7 дней) были выполнены контрольные рентгеновские снимки. По заключению ветеринарного врача-рентгенолога, ни на одном из контрольных рентгеновских снимков не было выявлено никаких патологических изменений, что свидетельствует о биосовместимости данного биополимерного гидрогеля БСА на организм млекопитающего, а также об антибактериальном действии (нет развития микрофлоры).

**Заключение.** В ходе выполнения работы было установлено, что:

- 1) Оба образца геля обладают ярко выраженными свойствами тиксотропии.
- 2) Образец гидрогеля без добавления имидазола относится к дилатантным структурам. Эффект ослабляется с увеличением температуры.
- 3) Образец гидрогеля с добавлением имидазола является псевдопластичным. При комнатной температуре мгновенно восстанавливается вязкость геля.
- 4) Гидрогель БСА без добавления имидазола не оказывает раздражающего действия на живой организм, что позволяет использовать его в качестве носителя биологически активных веществ.

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. Получение белково-пористых гидрогелей на основе на основе бычьего сывороточного альбумина (БСА) на основе механизма тепловой и индуцированной агрегации белковых молекул / Кремневская М. И. [и др.] // 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 года. – Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2022. – С. 102-108.
2. Исследование специфики механизма образования белково-пористой матрицы на основе бычьего сывороточного альбумина / А. С. Чухно [и др.] // Бутлеровские сообщения. 2022. Т.69. N 2. P.127-136.
3. Синтез и возможности применения в медицине альбуминовых гидрогелей / Шерстнев В. В. [и др.] // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов 4-й международной конференции, посвященной 135-летию со дня рождения профессора В.В. Лебединского. Санкт-Петербург, 2023. С. 134-141.

4. Изучение взаимодействия белков с биологически активными азотсодержащими гетероциклическими соединениями при различных значениях pH / А. С. Чухно [и др.] // Бутлеровские сообщения. 2013. Т. 34. N 5. С.91-99
5. Чухно А. С., Банкаина А. Н., Бриллиантова Е. Ю. Кинетика процесса набухания желатины в водных растворах азолов // Бутлеровские сообщения. 2014. Т. 38. N 5. С.84-88
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

## SUMMARY

### SYNTHESIS OF BIOPOLYMER HYDROGELS BASED ON BOVINE SERUM ALBUMINE (BSA): STRUCTURE, PROPERTIES AND APPLICATION

**Suchkova K.M.**<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student, **Vostryakov E.A.**<sup>2</sup>, 1<sup>st</sup> year student, **Popova A.A.**<sup>2</sup>, 1<sup>st</sup> year student  
 Scientific supervisors: **Chukhno A.S.**, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor,  
**Sherstnev V.V.**, graduate student of the 1<sup>st</sup> year of the Department of Physical and Colloidal Chemistry  
<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation  
<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov  
 195067, 47 Piskarevsky Ave., pav. 26, St. Petersburg, Russian Federation  
**E-mail:** kseniya.suchkova@spcpcu.ru

The aim of this work was the synthesis of hydrogels based on bovine serum albumin (BSA) as a carrier of active pharmaceutical substances, with or without the introduction of imidazole. The study of the structure, rheological properties and practical application of the obtained samples of biologically active hydrogels. The presented research is a continuation of a number of previous works. During the work, gel samples were microscopied, the dependence of changes in the viscosity of samples under the influence of mechanical action was studied, and experiments were carried out to clarify the biological effect of BSA hydrogel without the addition of imidazole on a living organism.

**Key words:** *gelation, bovine serum albumin (BSA), nitrogen-containing heterocycles, imidazole, viscosity, thixotropy.*

## REFERENCES

1. Poluchenie belkovo-poristyyh gidrogelej na osnove na osnove bych'ego syvorotochnogo al'bumina (BSA) na osnove mekhanizma teplovoj i inducirovannoj agregacii belkovykh molekul / Kremnevskaya M. I. [et al.] // Sovremennye dostizheniya himiko-biologicheskikh nauk v profilakticheskoy i klinicheskoy medicine: sbornik nauchnykh trudov 3-j mezhdunarodnoj konferencii, posvyashchennoj 110-letiyu doktora biologicheskikh nauk, professora A. P. Brestkina, Saint-Peterburg, 01 – 02 December 2022. – Saint-Peterburg: Severo-Zapadnyj gosudarstvennyj medicinskij universitet imeni I.I. Mechnikova, 2022. – P. 102-108 (In Russ.)
2. Issledovanie specifiky mekhanizma obrazovaniya belkovo-poristoy matricy na osnove bych'ego syvorotochnogo al'bumina / A. S. Chuhno [et al.] // Butlerov Communications. 2022. Vol.69. N 2. P.127-136 (In Russ.)
3. Sintez i vozmozhnosti primeneniya v medicine al'buminovykh gidrogelej / Sherstnev V. V. [et al.] // Sovremennye dostizheniya himiko-biologicheskikh nauk v profilakticheskoy i klinicheskoy medicine: sbornik nauchnykh trudov 4-j mezhdunarodnoj konferencii, posvyashchennoj 135-letiyu so dnya rozhdeniya professora V.V. Lebedinskogo. Saint-Peterburg, 2023. P. 134-141 (In Russ.)
4. Izuchenie vzaimodejstviya belkov s biologicheskimi aktivnymi azotsoderzhashchimi geterociklicheskimy soedineniyami pri razlichnykh znacheniyah pH / A. S. Chuhno [et al.] // Butlerov Communications. 2013. Vol. 34. N 5. P.91-99 (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 (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 (In Russ.)

УДК 615.453.8

### ОРАЛЬНО-ДИСПЕРГИРУЕМЫЕ ПЛЕНКИ КАК СИСТЕМА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

**Тихонова Д.А.**, студ. 3 курса (ORCID: 0009-0000-4398-2444)  
 Руководитель: **Гусев К.А.**, м.н.с. (ORCID: 0000-0003-1922-3282)  
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация  
**E-mail:** darya.tihonova@spcpcu.ru

В работе рассмотрены особенности лекарственных пленок для применения в полости рта, оказывающих системное действие на организм, изучен их состав и приведен список препаратов, прошедших клинические испытания и реализуемых европейским рынком.

**Ключевые слова:** *ОДП, транзбуккальный, сублингвальный прием, мукоадгезив, дисфагия.*

Исследования и разработки в области пероральной доставки лекарственных средств привели к переходу от традиционных твердых таблеток/капсул к системе доставки лекарств через слизистую полости рта. Растворение препарата в слюне обеспечивает пероральную трансмукозную абсорбцию препарата и дальнейшее достижение системного действия.

Пленка для полости рта представляет собой тонкую пластинку площадью 5-20 м<sup>2</sup> [1], изготовленную из гидрофильных полимеров, которая быстро растворяется под языком или в буккальной полости, а растворенный препарат всасывается через поверхность слизистой оболочки полости рта и достигает системного кровообращения.

Слизистая оболочка полости рта, в зависимости от локализации, в 4-4000 раз более проницаема по сравнению с кожей [1]. Причинами применения пленок конкретно на слизистой оболочке ротовой полости являются доступность, возможность самостоятельного введения, высокогидратированная среда для растворения препарата, высокая васкуляризация, возможность осуществлять пролонгированное действие, быстрое восстановление слизистой оболочки полости рта [2]. Сублингвальная слизистая оболочка тоньше буккальной и превосходит ее по проницаемости. Поэтому подъязычная слизистая оболочка является подходящим местом для доставки препарата, когда необходимо быстрое начало действия. Однако движение языка и постоянное промывание слюной делает этот участок менее пригодным для удержания лекарственной формы, вследствие чего мукоадгезивные препараты чаще всего применяются трансбуккально.

Существует два различных подтипа орально-диспергируемых пленок: мгновенное высвобождение, мукоадгезив (пролонгированное действие) [3].

Орально-диспергируемые пленки (ОДП) превосходят орально-диспергируемые таблетки, поскольку последние имеют риск удушья у определенной группы пациентов и обладают слабой прочностью, из-за чего могут рассыпаться при незначительном механическом воздействии. Для обеспечения пролонгированного действия препарата используют мукоадгезивные трансбуккальные пленки, способные быстро прилипать к слизистой и растворяться в полости рта, исходя из исследований, в течение 20-60 минут [1, 6], в то время как орально-диспергируемые таблетки, распадаются всего до 3 минут (в соответствии ОФС.1.4.1.0015 «Таблетки» Государственной Фармакопеи Российской Федерации 15 издания).

Также ОДП имеют преимущество перед таблетками, которые могут снижать эффективность и биодоступность некоторых препаратов при пероральном введении. Это связано с влиянием на него pH желудочного сока и последующим метаболизмом лекарственного средства в печени. Кроме того, зачастую отмечается продолжительное ожидание наступления терапевтического эффекта [1]. К тому же, для пациентов, страдающих дисфагией, повторяющейся рвотой, укачиванием и психическими расстройствами, прием твердой лекарственной формы является сложной задачей [1,4]. Важную целевую группу составляют дети, а именно новорожденные, младенцы и дети ясельного возраста [7].

Основные недостатки пероральных пленок заключаются в том, что в их состав не могут входить лекарственные вещества, нестабильные при pH ротовой полости, раздражающие слизистую оболочку или имеющие горький вкус. Также пленки нуждаются в специальной упаковке для защиты от влаги воздуха и транспортировки. Готовая пленка должна быть достаточно прочной, чтобы избежать повреждений при упаковке, транспортировке и извлечении пациентом, в то же время она должна быть тонкой и гибкой и обладать свойством распадаемости при размещении в ротовой полости в течение определенного времени [4].

**Состав орально-диспергируемых пленок.** Общая структура состава ОДП включает действующее вещество, полимер-носитель и вспомогательные вещества. Примеры использованных в исследованиях компонентов представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Состав пленок для применения в полости рта**

Компонент	Функция	Примеры
Лекарственное средство	Фармакологическая активность	Дименгидринат, салбутамола сульфат, ризатриптана бензоат, верапамил, ондансетрон, дексаметазон, рофекоксиб
Пленкообразующие полимеры	Основа, пленкообразование	Пуллулан, Альгинат натрия, Пектин, ГТМЦ, ПВС, Коаликоут, Желатин, Мальтодекстрин
Пластификаторы	Улучшение структурно-механических свойств	Глицерин, пропиленгликоль, низкомолекулярные ПЭГ, производные фталатов, такие как диметил, диэтил и дибутилфталат, производные цитратов, такие как трибутил, триэтил, ацетилицитрат, триацетин и касторовое масло
Слюностимулирующее средство	Увеличивают скорость выработки слюны, что способствует более быстрому распаду ОДП	Лимонная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота и винная кислота
Подсластитель	Корректирует вкус	Низкомолекулярные углеводы, сахароза, сорбит, маннит, ацесульфам калия, тауматин, цикламат натрия, неогесперидин
Ароматизатор	Корректирует запах	Ароматические масла: тмин, гвоздика, укроп, лимон, апельсин, мята и др
Красители	(Используют, когда вещество присутствует в пленке в виде суспензии или нерастворимых частиц) Корректируют цвет	Пигменты: диоксид титана или другие красители, одобренные FD&C (содержание не более 1 % масс.).

Помимо перечисленных вспомогательных веществ в состав пленок включают консерванты (спирт этиловый, ни-пагин, бензалкония хлорид) пенетраторы (диметилсульфоксид, диметилформамид), регуляторы pH, солюбилизаторы

(твин-80, полиэтиленгликоль 1500, глицерин) и др., которые обеспечивают оптимальные технологические, химические, физико-химические и фармакологические показатели лекарственной формы [9].

Для достижения необходимых свойств полимеры-пленкообразователи могут использоваться по отдельности или в комбинации. Так, например, нерастворимый в воде широксикам был включен в состав ОДП на основе мальтодекстрина и декстрозы [4]. Исследования пленок небиволаола из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), пулаулана и поливинилпирролидона (ПВП) показали, что концентрация полимеров сильно влияет на механические свойства и процент высвобождения лекарственного вещества [8]. Пленки, приготовленные с использованием альгината, ГПМЦ и/или хитозана, позволяют эффективнее контролировать высвобождение лекарств [4]. Проводились испытания *in vitro* пленок с лозартаном калия при различных концентрациях мальтодекстрина и поливинилового спирта (ПВС), определяли время полного распада, в результате наблюдали прямую зависимость времени распада от концентрации полимера [4].

Пластификаторы обычно следует применять в концентрации 0–20 % массы сухого полимера, в противном случае возможно растрескивание и расслаивание пленки. Использование некоторых пластификаторов также может влиять на скорость абсорбции препарата. Пластификатор в составе полимера встраивается между его цепями и разделяет их друг от друга, что приводит к легкому перемещению полимерных цепей и повышению пластичности.

В ОДП могут быть включены различные классы лекарственных средств, например, антигистаминные, антидиарейные, антидепрессанты, сосудорасширяющие, противоастматические, противорвотные и т.д. [1,4]. Распространенными примерами лекарственных веществ, включенных в ОДП, являются салбутамол сульфат, ризатриптана бензоат, верапамил, ондансетрон, дексаметазон, рофекоксиб, цетиризин, пилокарпин, тианептин натрия, индометацин и др. [4]. Японские ученые разработали пленку противорвотного действия, содержащую прохлорперазин. В результате исследования и сравнения фармакокинетики полученной пленки и таблеток прохлорперазина было показано, что ОДП более эффективны [5].

Несмотря на то, что ОДП с мгновенным высвобождением обладают способностью доставлять различные лекарственные вещества, размер данной лекарственной формы и специфика проницаемости слизистой оболочки полости рта ограничивает использование некоторых веществ, поэтому действующие вещества, относящиеся ко 2 и 4 классу по БКС не могут быть использованы в такой лекарственной форме. Включение нерастворимого в воде лекарственного вещества в водорастворимые полимеры может быть достигнуто путем микронизации или нанонизации вещества. Оптимальным считается содержание действующего вещества в пленке от 5 до 30 % [3].

**Фармацевтический рынок препаратов.** Некоторые составы орально-диспергируемых пленок благополучно прошли клинические испытания и были запущены в промышленное производство, пройдя путь от разработки до лекарственного препарата, примеры таковых представлены в таблице 2. Запуск ОДП в производство осуществил скачок в развитии педиатрии и гериатрии.

**Таблица 2 – Список лекарственных препаратов в виде ОДП, выпускаемых на рынок США и Европы [10]**

Торговое название	МНН	Способ применения	Назначение
Onsolis®	Фентанил	Буккально	Анальгетик для больных онкологией с дисфагией
Nexcede® (Novartis Consumer Health Inc.)	Кетопрофен	Сублингвально	НПВС
Кунмоби®	Апоморфин	Сублингвально	Для лечения приступов у взрослых с болезнью Паркинсона
Экссерван®	Рилузол	Сублингвально	Для лечения бокового амиотрофического склероза
Belbuca®	Бупренорфина гидрохлорид	Буккально	Опиоидный наркотический анальгетик
Suboxone®	Бупренорфина гидрохлорид + Налоксона гидрохлорид	Буккально Сублингвально	Опиоидный наркотический анальгетик
Igalmi®	Дексметомидин	Буккально Сублингвально	Седативное средство
Dentipatch®	Лидокаин	Буккально	Антиаритмическое средство

Статистика утверждает, что 35 % пожилых людей страдают дисфагией в результате различных заболеваний: инсульт, болезнь Паркинсона, СПИД, тиреоидэктомия, последствия лучевой терапии, неврологические расстройства, в том числе детский церебральный паралич [3]. ОДП способны удовлетворять потребности таких пациентов, обеспечивать удобство применения и повышенный терапевтический эффект, исключая риск удушья.

Анализируя рынок орально-диспергируемых пленок, обнаруживается, что более 30 % препаратов используются для снятия боли различного происхождения, что является одной из самых часто встречаемых проблем целевой группы пациентов [3].

**Заключение.** ОДП являются перспективной лекарственной формой для дальнейшей разработки лекарственных препаратов. Необходимо продолжать работу над подбором оптимальных составов и расширять список доставляемых пленками действующих веществ. Будучи удобной для целевой группы потребителей альтернативой привычных твердых лекарственных форм, пленки демонстрируют коммерческий потенциал к их более обширному внедрению на фармацевтический рынок различных стран.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития

61.45.39 Готовые лекарственные формы

76.31.33 Биофармация

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chonkar A. D., Bhagawati S. T., Udupa N. An overview on fast dissolving oral films //Asian Journal of Pharmacy and Technology. 2015. Vol. 5(3). P. 129-137.
2. Харенко Е. А., Ларионова Н. И., Демина Н. Б. Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43. N 4. С. 21-29.
3. Demchuk M. [et al.]. Therapeutical application of transdermal systems that presented on us pharmaceutical market // Pharmacologyonline. 2021. Vol.3. P. 707-715.
4. Irfan M. [et al.]. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system // Saudi pharmaceutical journal. 2016. Vol. 24(5). P. 537-546.
5. Nishimura M. [et al.]. In vitro and in vivo characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film // International journal of pharmaceutics. 2009. Vol. 368(1-2). P. 98-102.
6. Preis M., Pein M., Breitreutz J. Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate // Pharmaceutics. 2012. Vol. 4(4). P. 551-562.
7. Visser J. C. [et al.]. Personalized medicine in pediatrics: the clinical potential of orodispersible films // Aaps pharmscitech. 2017. Vol. 18. P. 267-272.
8. Parejiya P. B. [et al.]. Quick dissolving films of nebivolol hydrochloride: formulation and optimization by a simplex lattice design // Journal of Pharmaceutical Investigation. 2013. Vol. 43(4). P. 343-351.
9. 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.
10. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations // FDA URL: [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search\\_product.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm) (Дата обращения: 16.02.2024).
11. Castro P. M. [et al.]. Incorporation of beads into oral films for buccal and oral delivery of bioactive molecules // Carbohydrate polymers. 2018. Vol. 194. P. 411-421.
12. Shrivastava G. [et al.]. A novel approach for buccal drug delivery system—fast dissolving film // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2015. Vol. 4(10). P.1744-1760.

## SUMMARY

### ORALLY DISPERSED FILMS AS A DRUG DELIVERY SYSTEM

**Tikhonova D.A.**, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0000-4398-2444)

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:** darya.tihonova@spccpu.ru

The paper discusses the features of medicinal films for use in the oral cavity, which have a systemic effect on the body, studies their composition and provides a list of drugs that have passed clinical trials and are sold on the European market.

**Key words:** ODF, transbuccal, sublingual administration, mucoadhesives, dysphagia.

## REFERENCES

1. Chonkar A. D., Bhagawati S. T., Udupa N. An overview on fast dissolving oral films //Asian Journal of Pharmacy and Technology. 2015. Vol. 5(3). P. 129-137.
2. Kharenko E.A., Larionova N.I., Demina N.B. Mucoadhesive dosage forms // Chemical and Pharmaceutical Journal. 2009. Vol. 43(4). P. 21-29. (In Russ.)
3. Demchuk M. [et al.]. Therapeutical application of transdermal systems that presented on us pharmaceutical market // Pharmacologyonline. 2021. Vol.3. P. 707-715.
4. Irfan M. [et al.]. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system // Saudi pharmaceutical journal. 2016. Vol. 24 (5). P. 537-546.
5. Nishimura M. [et al.]. In vitro and in vivo characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film // International journal of pharmaceutics. 2009. Vol. 368(1-2). P. 98-102.
6. Preis M., Pein M., Breitreutz J. Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate // Pharmaceutics. 2012. Vol. 4 (4). P. 551-562.
7. Visser J. C. [et al.]. Personalized medicine in pediatrics: the clinical potential of orodispersible films // Aaps pharmscitech. 2017. Vol. 18. P. 267-272.
8. Parejiya P. B. [et al.]. Quick dissolving films of nebivolol hydrochloride: formulation and optimization by a simplex lattice design // Journal of Pharmaceutical Investigation. 2013. Vol. 43(4). P. 343-351.

9. Kishchenko V.M. [et al.]. Films in Russian medicine and cosmetology: history of development, classification, technology // Pharmacy and Pharmacology. 2020. Vol. 8(2). P. 124-136. (In Russ.)
10. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations // FDA Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search\\_product.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm) (Accessed: 16.02.2024).
11. Castro P. M. [et al.]. Incorporation of beads into oral films for buccal and oral delivery of bioactive molecules // Carbohydrate polymers. 2018. Vol. 194. P. 411-421.
12. Shrivastava G. [et al.]. A novel approach for buccal drug delivery system—fast dissolving film // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2015. Vol. 4(10). P.1744-1760.

УДК 615.453

### АЭРОГЕЛИ – НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ В ФАРМАЦИИ

**Тихонова Д.А.**, студ. 3 курса (ORCID: 0009-0000-4398-2444), **Янушанец С.Р.**, студ. 3 курса (ORCID: 0009-0004-3360-3542)

Руководитель: **Абросимова О.Н.**, канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-0274-0139)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** darya.tihonova@spcru.ru

В данной работе рассмотрены способы применения аэрогелей в фармацевтической промышленности в качестве матриц для адресной доставки, описаны их способы получения, классификация и свойства. Авторы приводят последние исследования в области технологии получения аэрогелей, что говорит о перспективности применения аэрогелей в фармацевтической отрасли.

**Ключевые слова:** *аэрогель, сверхкритическая сушка, адресная доставка, диоксид кремния, полисахариды, пористость.*

Актуальность аэрогелей обусловлена их уникальными свойствами, такими как высокая удельная поверхность, высокая пористость, высокая тепло- и звукоизоляционная способность, низкая плотность и т.д. Современные исследования показывают, что аэрогели являются инновационными материалами, которые могут быть использованы в качестве систем доставки лекарственных средств. Примечательно, что аэрогели могут вводиться в организм различными способами: перорально, назально или трансдермально. Это делает их интересными объектами для использования в адресной доставке лекарственных средств.

На текущем уровне развития науки актуальность подходов к получению новых, более эффективных лекарственных средств с каждым годом растет. Одно из основных направлений в области создания новых лекарственных форм – это инкапсуляция активных веществ в матрицу-носитель для улучшения фармакокинетических и терапевтических свойств готового продукта.

**Целью** данной работы является изучение аэрогелей различных составов и возможности их использования в адресной доставке лекарственных средств.

Лечение некоторых заболеваний, таких как рак, включает в себя использование токсичных препаратов, которые имеют неблагоприятные побочные эффекты и ограниченную эффективность из-за отсутствия целевой специфичности [1]. Кроме того, изменять ожидаемый терапевтический эффект может и реакция организма на различные виды лекарств. Таким образом, фактическое количество проникшего к месту назначения препарата может быть меньше требуемого. Разрабатываются системы контролируемого высвобождения, позволяющие доставлять необходимое количество препарата, усилить его действие в организме, защитить его от физиологической деградации, повысить комфорт пациента и иметь возможность контролировать место, куда препарат фактически доставляется.

Аэрогели – это новое слово в науке и фармацевтической промышленности. Благодаря своим уникальным свойствам и хорошей биоразлагаемости они являются идеальными матрицами – носителями для активных фармацевтических веществ [2]. Сочетание выдающихся структурных свойств с их физиологической совместимостью приводит к тому, что аэрогели обладают высоким потенциалом к использованию в качестве современных систем доставки лекарств. Стабильность и кинетика высвобождения активного вещества могут быть значительно улучшены путем загрузки лекарственного средства в аэрогель.

Аэрогели представляют собой класс высокопористых материалов, представляющих собой гель, в котором жидкая фаза полностью замещена газообразной. Благодаря особому сочетанию свойств (низкая плотность и теплопроводность, а также одновременно высокая твердость и прозрачность) аэрогели применяют для получения тепло- и звукоизоляционных материалов, сорбентов, клеточных матриксов, накопителей энергии, катализаторов и высокоэффективных средств доставки лекарственных средств.

В 1931 году Самюэль Стивенсон Кислер изобрел аэрогель, и с тех пор продолжается изучение его как материала, а также различные способы применения. В работе описываются типы и свойства аэрогелей, способы их получения, применение в биомедицинских целях. Аэрогели представляют научный интерес в качестве носителей для доставки лекарств, материалов, обладающих антитоксичными и антиоксидантными свойствами, материалов для регенерации костей, восстановление хрящевой ткани и для применения в стоматологии [3].

Одним из преимуществ аэрогелей является возможность их получения из биоразлагаемых органических веществ, к примеру, биополимеров, таких как альгинат, хитозан, пектин и другие [4]. Аэрогели на основе биополимеров обладают такими свойствами как высокая пористость (до 98 %), низкая плотность (до 0.2 г/см<sup>3</sup>) и высокая удельная площадь поверхности (до 600 м<sup>2</sup>/г). Около 99 % аэрогеля состоит из воздуха, благодаря чему он является самым легким материалом на Земле [3].

Материалы, образующие аэрогели могут быть изготовлены из неорганических соединений или органических полимеров, полученных из полисахаридов и белков, синтетических полимеров или смеси органических и синтетических полимеров [3]. Классифицируя аэрогели по природе, можно разделить их на органические и неорганические (рис. 1).

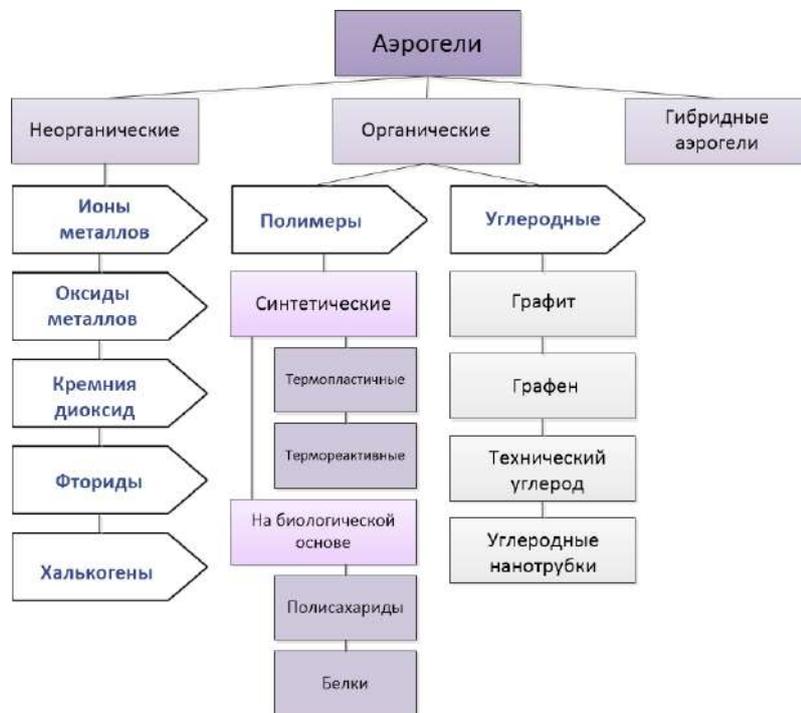


Рисунок 1. Классификация аэрогелей

В составе неорганических аэрогелей чаще всего используют диоксид кремния, оксид алюминия и титан. В органических углеродных аэрогелях используют аллотропы углерода в виде полимеров (нанотрубки и графен). Органические аэрогели на основе природных макромолекул включают альгинаты, крахмал, желатин, белки, наноцеллюлозу, хитозан [5]. Гибридные аэрогели получают комбинацией органических и неорганических веществ. Например, аэрогели на основе кремния со встроенными углеродными нанотрубками. При таком сочетании получается высокопористый материал с достаточно жестким каркасом, который можно использовать для сорбции или фильтрации различных газов и паров.

Для производства аэрогелей могут использоваться различные полисахариды, в том числе целлюлоза, крахмал, альгинат, пектин, лигнин, коллаген и хитозан [3]. Однако целлюлоза и хитозан/хитин являются наиболее часто используемыми и поэтому привлекают современный исследовательский интерес. Хитин популярен в биомедицине благодаря своей биосовместимости, биоразлагаемости и антибактериальной активности. Целлюлоза обладает рядом свойств, благоприятных для получения адсорбирующих аэрогелей: низкая плотность (0,0005–0,35 г/см<sup>3</sup>), большая удельная поверхность (10–975 м<sup>2</sup>/г), высокая пористость (84–99,9%), высокая кристалличность и отличные механические свойства [10]. Аэрогели на основе диоксида кремния также отличаются благоприятными свойствами: низкая теплопроводность (15–20 Вт/мК), низкая плотность (0,003–0,5 г/см<sup>3</sup>) и большая площадь поверхности [5]. Однако они, как правило, хрупкие, обладают плохими механическими свойствами и требуют длительной обработки, что ограничивает их применение.

Предпринималось множество попыток повысить качество аэрогелей на основе диоксида кремния. Например, установлено, что комбинация диоксида кремния с метакрилатным полимером для улучшения полимеризации способствует улучшению механических характеристик, плотности, удельной площади поверхности, однородности диаметров пор [5]. Ученые из Шанхайской лаборатории молекулярной инженерии полимеров модифицировали способ получения кремний диоксидных аэрогелей путем упрочнения их полимером с дальнейшей полимеризацией и сшивкой дисперсной фазы эмульсий. Принцип технологии показан на рисунке 2. В результате армирования улучшились механические характеристики: Модуль Юнга повышен с 0,69 до 19,28 МПа, что почти в 28 раз выше, чем у немодифицированных кремнеземных аэрогелей.

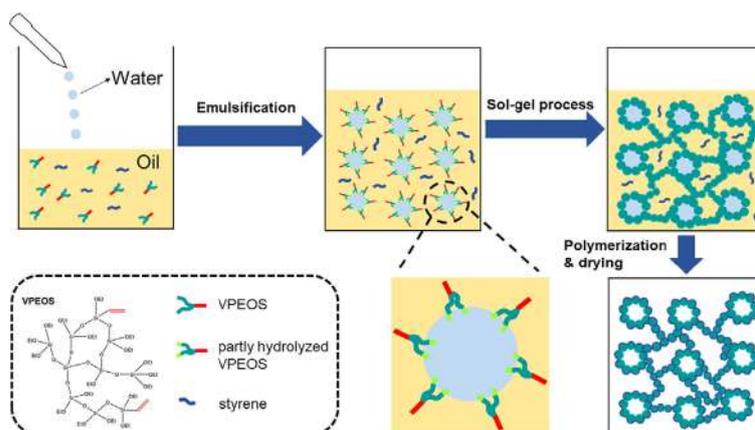


Рисунок 2. Принцип технологии армирования аэрогелей полимерами в эмульсии в/м

На базе Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева было проведено исследование, где активное вещество рифабутин, применяемое для лечения туберкулеза, было адсорбировано в гидрофильный аэрогель на основе  $\text{SiO}_2$  [6]. Рифабутин практически нерастворим в воде и хорошо растворим в сверхкритическом  $\text{CO}_2$ . На приборе швейцарской фирмы Sotax был проведен тест «растворение» для полученного аэрогеля с рифабутином и для чистого вещества рифабутин. В качестве среды растворения была выбран желудочный сок с pH 1,2. Полученные результаты (рис. 3) свидетельствуют об увеличении скорости растворения рифабутин адсорбированного аэрогелем по сравнению с кристаллическим рифабутином, что открывает перспективы на дальнейшие исследования в области изменения свойств активных фармацевтических ингредиентов с помощью наноструктурированного аэрогеля.

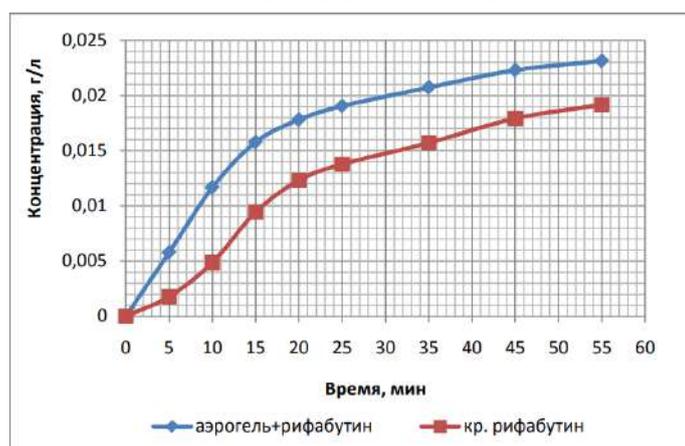


Рисунок 3. Высвобождение активного вещества со временем при растворении адсорбированного аэрогелем рифабутин и чистого рифабутин

**Способы получения аэрогелей.** Чаще всего аэрогель изготавливают с помощью процедуры, называемой золь-гель. Она состоит из трех этапов: (1) приготовление геля, гелеобразование; (2) совершенствование структуры сетки и (3) сушка геля. Формирование трехмерной (3D) сети с высокой пористой структурой и надлежащей прочностью имеет большое значение при приготовлении аэрогеля. На рисунке 4 представлен общий вид процесса золь-гель синтеза [5].

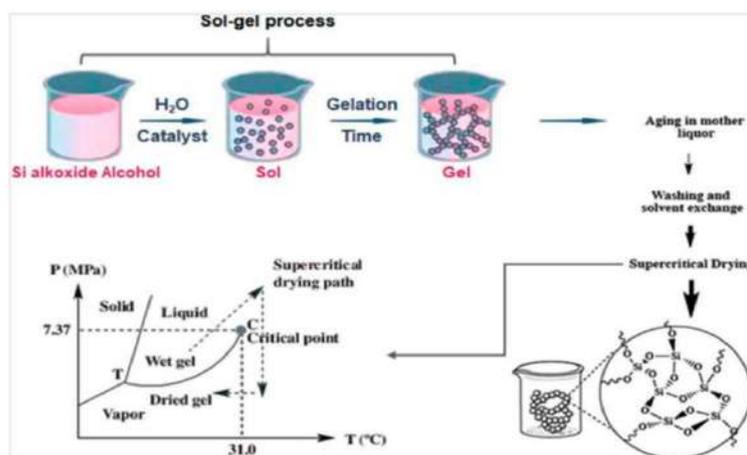


Рисунок 4. Схема получения аэрогелей золь-гель методом

В течение последних нескольких десятилетий были получены различные виды аэрогелей, усовершенствованы методы синтеза и сушки. Наиболее перспективным считается аэрогель на основе диоксида кремния. Он обладает отличительными характеристиками, такими как низкая плотность и теплопроводность, большая площадь удельной поверхности. В таблице рассмотрены свойства аэрогелей на различных основах [5].

**Таблица – Различные типы аэрогелей и их свойства**

Тип основы	Главный компонент	Свойства	Недостатки	Способ устранения недостатков	Применение
Диоксида кремния	Тетраэтилортосиликат (ТЭОС) и метилтриметоксисилан (МТМС)	Низкая теплопроводность, Низкая плотность	Хрупкий, слабые структурно-механические свойства	Полимеризация, поверхностная сшивка с полимером	Фотокатализатор, термонизоляция, абсорбент примесей
Полимерная	Целлюлоза	Усталостная прочность	Монолитен, склонен к дефектам, долгая и дорогостоящая обработка	Использование синтетических полимеров	Добавки (продукты питания, косметика) доставка лекарственных препаратов
Углеродная	Углерод/ углеродная нанотрубка/графен	Высокая удельная площадь поверхности и пористость, низкая плотность, хорошая электропроводность, хорошая химическая стабильность и гидрофобность	Низкая электропроводность и теплопроводность		Адсорбент фенольных соединений
Неорганическая	Оксид/ металл/ халькогенид	Сверхвысокая удельная площадь поверхности и высокая пористость	Высокая стоимость производства	Получение гибридного аэрогеля	
Органическая	Биополимер	Высокая прочность на сжатие	Слабые структурно-механические свойства	Добавить неорганические добавки	Биосенсор, имплант

Изготовление аэрогеля начинается с создания коллоидной дисперсии, обычно называемой золей. Первоначально основу диспергируют в растворителе. Затем с помощью катализатора ускоряют фазу гелеобразования и полимеризации. Образование 3D-нанопор внутри влажного гелеобразного вещества вызвано сшивкой и расщеплением между полимерными компонентами. К полученному гелю впоследствии добавляют вспомогательные вещества для усиления структурного каркаса и прочности аэрогеля [6].

Во время сушки происходит удаление большей части растворителя из геля. Из-за капиллярного давления, возникающего в мелких отверстиях из-за взаимодействия жидкой и паровой фазы, сетка геля трескается. Технологические параметры данного процесса оказывают большое влияние на свойства получаемого аэрогеля. Для получения высушенных гелей с неповрежденной структурой необходимо использовать сушку, исключающую влияния поверхностного натяжения. Например, сверхкритическая сушка (при высоких и низких температурах), сублимационная сушка и тепловая сушка [6].

При тепловой сушке исходная влага находится в жидком состоянии. В процессе сушки влага нагревается до температуры мокрого термометра и затем постепенно превращается из жидкости в пар. Данный процесс проводят до тех пор, пока вся влага не будет удалена из материала. При этом в порах материала одновременно присутствуют две фазы: жидкость и пар. В процессе такой сушки капиллярное давление приводит к сжатию высушиваемого материала, разрушению каркаса, а, следовательно, к изменению структуры геля. Высушенный таким образом гель называется ксерогелем. Он обладает высокой пористостью, однако его плотность существенно выше, а удельный объем пор значительно ниже, чем у аэрогеля.

Сублимационная сушка может быть использована для термолабильных препаратов. При данном виде сушки высушиваемый продукт сперва замораживают, а удаление влаги происходит за счет сублимации – фазового перехода из кристаллического состояния в парообразное, минуя жидкое. В результате лиофильной сушки удается сохранить большую часть структуры. На выходе получают криогели. Криогель – это макропористые гели, при образовании которых роль порогена выполняют поликристаллы замерзшего растворителя.

Основным методом сушки остается сверхкритическая сушка. Она является одним из современных методов получения сухих материалов без использования традиционных способов испарения или замораживания. Она основана на использовании сверхкритического состояния вещества, которое достигается за счет высокого давления и температуры. Это единственный способ сушки, позволяющий получить образцы высушенного геля без заметных изменений его внутренней структуры.

Например, золь-гель-метод был использован для приготовления гибридного аэрогеля хитозан-диоксид кремния путем смешивания неорганической сетки с органическим полимером. В результате была получена шероховатая и нерегулярная структура [5].

Для получения гибридного аэрогеля диоксид кремния-поливиниловый спирт (ПВС) использовалась модифицированная технология золь-гель-процесса в сочетании с методом разделения фаз [3].

Целлюлозный аэрогель был синтезирован с помощью гидротермального метода [5]. Данный подход прост, имеет высокую скорость адсорбции, не требует сшивающего реагента, предотвращает попадание примесей и экономически эффективен. На рисунке 5 изображен механизм гидротермального синтеза аэрогеля оксида графена.



Рисунок 5. Схема механизма получения аэрогеля хитозана с оксидом графена гидротермальным методом

Сшивающие агенты, такие как глутаровый альдегид, глуксаль (диальдегид), персульфат аммония (APS) используются в процессах полимеризации для улучшения структурно-механических свойств за счет образования новых водородных связей. Аэрогель оксида графена и хитозана был создан путем сшивания листов оксида графена через цепи хитозана с использованием персульфата аммония. Данный способ продемонстрировал усиление электростатических взаимодействий между положительными зарядами хитозана и отрицательными функциональными группами оксида графена. Химическое сшивание улучшило механические характеристики аэрогеля хитозан/оксид графена [7].

**Перспективы применения в фармации.** Введение лекарственного средства в аэрогель может проводиться двумя методами: в процессе получения аэрогеля путем добавления вещества в раствор гелеобразователя или напрямую в поры аэрогеля во время стадии синерезиса (старения) [8].

Метод добавления лекарственного вещества в раствор гелеобразователя прост и универсален. При таком подходе молекулы лекарственного средства, растворенные в исходном растворе, внедряются в сетку аэрогеля.

Другой подход заключается в добавлении действующего вещества на этапе старения. Гель контактирует с раствором, содержащим лекарственное средство, которое затем диффундирует в поры геля. В зависимости от скорости диффузии молекул лекарства в поры геля процесс диффузии может протекать длительное время. Скорость зависит от размера молекул, размера пор и начальной концентрации раствора лекарственного вещества. Диффузия продолжается до тех пор, пока концентрации в порах и в растворе не станут равными. В дальнейшем гель, содержащий лекарственное средство, подвергают сверхкритической сушке.

Благодаря своим отличительным структурно-механическим свойствам, к которым относятся низкая плотность, пористая структура и высокая прочность аэрогель является отличным материалом для инкапсулирования биологически активных соединений с низкой растворимостью или стабильностью. Несмотря на то, что технологии производства и основы аэрогелей разнообразны, для их применения в биологической системе аэрогели должны быть изготовлены из биосовместимых и биоразлагаемых материалов.

Например, была изучена биосовместимость графенового аэрогеля (ГА) с 3D-структурой. Этот трехмерный, сверхлегкий и гидрофобный ГА был получен путем одностадийного пиролиза сахара и хлорида аммония. ГА продемонстрировал превосходную способность к адсорбции различных биогенных аминов, бактериальных примесей, таких как золотистый стафилококк, и других токсинов, особенно в целях обеспечения безопасности пищевых продуктов [5]. В другой работе был создан чрезвычайно пористый аэрогель, состоящий из оксида графена (ОГ) и коллагена типа I (COL). Для его получения использовали золь-гель метод. Данное исследование показало, что 0,1% аэрогель ОГ-COL обладает хорошей биосовместимостью *in vivo* и оказывает положительный эффект на скорость регенерации костей [5].

Разработка биосовместимых аэрогелей имеет большой потенциал для регенерации сильно поврежденных костных тканей. Костная ткань содержит в себе 30% органических веществ (коллаген и гликопротеины) и 70% минералов (в основном нанокристаллов гидроксиапатита (ГА)). Некоторые биоматериалы на основе аэрогеля имеют трехмерные системы сшивки, напоминающие молекулярную структуру губчатой кости. В исследовании был получен аэрогель из сверхдлинных нанопроволок ГА со сверхвысокой пористостью (98,5%) и эластичностью. Аэрогель такого состава способствует врастанию новой кости и кровеносных сосудов, тем самым в значительной степени ускоряя регенерацию кости и неоваскуляризацию. Данный биополимер использовался для регенерации костей из-за его способности к разложению и высокой совместимости, так как данные свойства являются основными для восстановления костной ткани. [3, 5].

Еще один биоматериал с исключительными свойствами — это аэрогель диоксида кремния. Было проведено исследование на предмет его пригодности для доставки лекарства ресвератрол. Данный аэрогель был получен золь-гель методом, а испытания данного аэрогеля показали, что он может использоваться для лечения остеоартрита [9].

В другом отчете гибридный аэрогель нановолокнистого диоксида кремния при загрузке камптотецином демонстрировал высокую противоопухолевую активность. Также удалось разработать эффективный способ доставки противоракового препарата паклитаксела с помощью использования нанопористого аэрогеля диоксида кремния. Превосходная биосовместимость этого аэрогеля была доказана снижением побочных эффектов препарата и подавлением роста опухоли [5].

Кроме того, усиленный хитозаном аэрогель ванкомицина изучался как потенциальное средство для лечения и профилактики инфекций в области хирургического вмешательства. Испытания показали быстрое высвобождение лекарственного средства, что позволяет достичь эффективных местных терапевтических доз [5, 11]. Благодаря своим структурно-механическим свойствам аэрогель поглощает большой объем выделений в месте раны. Это, в свою очередь, уменьшает воспаление и предотвращает развитие бактериальных инфекций в ранах.

Также был получен аэрогель, проявляющий антиоксидантные свойства в биоактивной инкапсуляции и контролируемом высвобождении. Этот новый носитель, состоящий из богатых пектином микросфер аэрогеля, показал большую антиоксидантную активность [5].

Для быстрой и эффективной неинвазивной доставки лекарств в организм пациента ученые создали сухой назальный спрей на основе аэрогеля. В основе технологии — получение микрочастиц аэрогеля из хитозана и белка. Спреи успешно прошли стадию предварительных доклинических исследований на грызунах. Назальные спреи являются новым перспективным фармацевтическим продуктом. Сегодня им уделяется большое внимание, потому что с их помощью возможна прямая доставка в мозг, что подтверждается проведенными исследованиями. [12]

В результате анализа литературы можно сделать вывод, что аэрогели имеют большой научный потенциал в качестве систем адресной доставки лекарственных средств. Необходимо проводить дальнейшие исследования совместимости аэрогелей различных составов с лекарственными средствами. Также важно уделить внимание технологии производства аэрогелей, а именно процессу сушки геля. Данная операция определяет структурно-механические свойства геля, а они играют ключевую роль в высвобождении лекарственных веществ из пор аэрогеля.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

76.31.33 Биофармация

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ulker Z., Erkey C. An emerging platform for drug delivery: Aerogel based systems // *Journal of Controlled Release*. 2014. Vol. 177. С. 51-62.
2. Ловская Д. Д., Лебедев А. Е., Катаевич А. М. Аэрогели – современные системы доставки лекарств // *Успехи в химии и химической технологии*. 2013. Т. 27. N 1(141). С. 79-85.
3. Muhammad A. [et al.]. Recent Progress in Polysaccharide Aerogels: Their Synthesis, Application, and Future Outlook // *Polymers*. 2021. Vol. 13(8). С. 1347
4. Мочалова М. С. [и др.]. Получение биополимерных аэрогелей для использования в фармацевтике и медицине // *Успехи в химии и химической технологии*. 2017. Т.31. N 12 (193). С. 27-29.
5. Bakhori N. M. [et al.]. Emerging Trends in Nanotechnology: Aerogel-Based Materials for Biomedical Applications // *Nanomaterials*. 2023. Vol. 13(6). P.1063.
6. Колнооченко А.В. [и др.] Аэрогели – новые перспективные материалы // *Химическая промышленность сегодня*. 2021. N 11. С. 31-36.
7. Zhang S. [et al.]. Chitosan based aerogels with low shrinkage by chemical cross-linking and supramolecular interaction // *Gels*. 2022. N 8. P. 131-139.
8. Rehman K., Zulfakar M. H. Recent advances in gel technologies for topical and transdermal drug delivery // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2014. Vol. 40(4). P. 433-440.
9. Qin L. [et al.]. Preparation, characterization, and in vitro sustained release profile of resveratrol-loaded silica aerogel // *Molecules*. 2020. Vol.25 (12).P. 2752
10. García-González C. A. [et al.]. An Opinion Paper on Aerogels for Biomedical and Environmental Applications // *Molecules*. 2019. Vol. 24(9). P.1815.
11. García-González C. A. [et al.]. Aerogels in drug delivery: From design to application // *Journal of Controlled Release*. 2021. Vol. 332. P. 40-63.
12. Лечение «твердым воздухом»: российские ученые создали сухие назальные спреи на основе аэрогелей // *Минобрнауки России*. URL: <https://minobrnauki.gov.ru/press-center/news/nauka/64092/?lang=ru> (Дата обращения: 15.02.2024).
13. García-Gonzalez C.A. [et al.]. Aerogels in drug delivery: From design to application // *Journal of Controlled Release*. 2021. Vol. 332. P. 40-63.

## SUMMARY

### AEROGELS ARE NEW PROMISING MATERIALS IN PHARMACY

**Tikhonova D.A.**, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0000-4398-2444),

**Janushanets S.R.**, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0004-3360-3542)

Scientific supervisors: **Abrosimova O.N.**, Candidate of Pharm. 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:** darya.tihonova@spcpcu.ru

In this paper, the methods of using aerogels in the pharmaceutical industry as matrices for targeted delivery are considered, their methods of production, classification and properties are described. The authors cite the latest research in the field of aerogel technology, which indicates the prospects of using aerogels in pharmaceutical technology.

**Key words:** *aerogel, supercritical drying, targeted delivery, silicon dioxide, polysaccharides, porosity.*

## REFERENCES

1. Ulker Z., Erkey C. An emerging platform for drug delivery: Aerogel based systems // Journal of Controlled Release. 2014. Vol. 177. C. 51-62.
2. Lovskaya D. D., Lebedev A. E., Katalovich A.M. Aerogels – modern drug delivery systems // Successes in chemistry and chemical technology. 2013. Vol. 27 (1(141)). P. 79-85. (In Russ.)
3. Muhammad A. [et al.]. Recent Progress in Polysaccharide Aerogels: Their Synthesis, Application, and Future Outlook // Polymers. 2021. Vol. 13(8). C. 1347
4. Mochalova M. S. [et al.]. Obtaining biopolymer aerogels for use in pharmaceuticals and medicine // Advances in chemistry and chemical technology. 2017. Vol. 31(12(193)). P. 27-29. (In Russ.)
5. Bakhori N. M. [et al.]. Emerging Trends in Nanotechnology: Aerogel-Based Materials for Biomedical Applications // Nanomaterials. 2023. Vol. 13(6). P.1063.
6. Kolnochenko A. V. [et al.]. Aerogels – new promising materials // Chemical industry today. 2021. N 11. P. 31-36.
7. Zhang S. [et al.]. Chitosan based aerogels with low shrinkage by chemical cross-linking and supramolecular interaction // Gels. 2022. N 8. P. 131-139.
8. Rehman K., Zulfakar M. H. Recent advances in gel technologies for topical and transdermal drug delivery // Drug Development and Industrial Pharmacy. 2014. Vol. 40(4). P. 433-440.
9. Qin L. [et al.]. Preparation, characterization, and in vitro sustained release profile of resveratrol-loaded silica aerogel // Molecules. 2020. Vol.25 (12). P. 2752
10. García-González C. A. [et al.]. An Opinion Paper on Aerogels for Biomedical and Environmental Applications // Molecules. 2019. Vol. 24(9). P.1815.
11. García-González C. A. [et al.]. Aerogels in drug delivery: From design to application // Journal of Controlled Release. 2021. Vol. 332. P. 40-63.
12. Treatment with «solid air»: Russian scientists have created dry nasal sprays based on aerogels // Ministry of Education and Science of Russia Available at: <https://minobrnauki.gov.ru/press-center/news/nauka/64092/?lang=ru> (Accessed: 02.15.2024).
13. García-Gonzalez C.A. [et al.]. Aerogels in drug delivery: From design to application // Journal of Controlled Release. 2021. Vol. 332. P. 40-63.

УДК 66.061.34

### ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАКТА НА ОСНОВЕ ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ И КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ

**Чистякова Е.С.**, маг. 2 года обучения

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@spcpcu.ru

Определены технологические свойства композиции цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare flores*) и листьев крапивы двудомной (*Urtica dioica folia*). Исследована кинетика экстракции композиции лекарственного растительного сырья для получения экстракта, используемого в производстве лечебно-косметического средства для волос против перхоти, выбрана продолжительность экстракции.

**Ключевые слова:** *листья крапивы двудомной, цветки пижмы обыкновенной, измельченное растительное сырье, ультразвуковая экстракция, технологические свойства, кинетика экстракции.*

Заболевания волос представляют собой важную медико-социальную проблему, связанную с широкой их распространенностью и значительным влиянием на качество жизни человека. Заболевания волос составляют по частоте примерно 4 % от общего количества кожных заболеваний. Однако истинная распространенность заболеваний волос гораздо выше, так как значительное число не обращаются за профессиональной медицинской помощью.

Следует отметить относительно небольшое количество отечественных космецевтических средств для волос. В связи с чем представляет интерес создание лечебно-косметического средства на основе отечественного лекарственного растительного сырья (ЛРС) для профилактики перхоти и лечения больных сухой и жирной себореей волосистой части головы.

В лечебно-косметических средствах для волос широко используются растения, содержащие каротиноиды, флавоноиды, фитонциды, эфирные масла, смолы, обеспечивающие противовоспалительное, ранозаживляющее, антимикробное и другие виды действия. Для создания данных средств в качестве растительного сырья представляют большой интерес такие растения как пижма обыкновенная (*Tanacetum vulgare*) семейства яснотковых (*Lamiaceae*) и крапива двудомная (*Urtica dioica*) семейства крапивных (*Urticaceae*).

В частности, цветки пижмы обыкновенной широко используют в научной медицине, поскольку средства на ее основе оказывают бактерицидное, бактериостатическое, спазмолитическое, вяжущее, подсушивающее, капилляропротекторное, улучшающее микроциркуляцию действия. Этот терапевтический эффект обусловлен химическим составом соцветий пижмы, которые содержат: эфирное масло (1,5-2 %), в состав которого входят в основном бициклические монотерпеноиды: бета-туйон (до 47 %), альфа-туйон, камфора, борнеол, туйол, пинен; а также значительное количество флавоноидных соединений – производные акацетина, лютеолина, апигенина, кверцетина и изорамнетина; фенолкарбоновые кислоты; горькое вещество танаетин; дубильные вещества (до 6 %); алкалоиды; витамин С (аскорбиновая кислота).

Аналогично, крапива двудомная тоже обладает богатым и разнообразным химическим составом, а именно, листья крапивы содержат: витамины К, В1, В2, С; каротиноиды:  $\beta$ -каротин, виолаксантин, ксантофилл, ксантофилл-эпоксид; дубильные вещества (3,2 %); хлорофилл (до 5 %); гликозид уртицин; флавоноиды (1,96 %): кверцетин, изорамнетин, кемпферол; органические кислоты: щавелевая, муравьиная, фумаровая, молочная, янтарная, лимонная, хинная; фенолкарбоновые кислоты (кофейная, галловая, кумаровая, феруловая); крахмал (до 10 %); алкалоиды (0,010-0,29 %): никотин, гистамин, ацетилхолин, 5-гидрокситриптамин; кумарин эскулетин; фитостерины; макро- и микроэлементы. Благодаря данному составу, средства на основе листьев крапивы двудомной оказывают регенерирующее, кровоостанавливающее, тонизирующее, противовоспалительное, репаративное действия.

Таким образом, представляет интерес применения композиции из цветков пижмы обыкновенной и листьев крапивы двудомной (в соотношении 1:1) в технологии экстракта, используемого для производства лечебно-косметического средства для волос против перхоти.

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 на основе цветков пижмы обыкновенной и листьев крапивы двудомной.

**Задачи.** Для достижения поставленной цели на данном этапе научных исследований необходимо осуществить:

- определение технологических свойств композиции лекарственного растительного сырья;
- исследование кинетики экстракции композиции ЛРС.

**Материалы и методы.** Объектом исследования служит композиция лекарственного растительного сырья, содержащая цветки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare flores*) семейства яснотковых (*Lamiaceae*) и листья крапивы двудомной (*Urtica dioica folia*) семейства крапивных (*Urticaceae*) в соотношении 1:1, собранные в 2022 году, фирма-производитель АО «Красногорсклексредста».

Определение технологических свойств растительного сырья проведено по методикам, описанным в соответствующих общих фармакопейных статьях Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания, а также Фармакопеи Евразийского экономического союза.

**Сыпучесть.** Тест на сыпучесть проведен в лабораторных условиях на установке ВП 12А. Результаты анализа выражены в виде скорости протекания точной навески материала через отверстие воронки, и кроме того, определен угол естественного откоса, его измерение проводилось согласно Фармакопеи ЕАЭС.

**Фракционный состав.** Для его анализа использован метод ситового анализа (на ситах с диаметром отверстий (5; 3; 2; 1; 0,5; 0,25 мм).

**Насыпная плотность.** Данная характеристика установлена путем взвешивания единицы объема сырья, равной 100 см<sup>3</sup> и определенного при помощи мерного цилиндра.

**Коэффициент спиртопоглощения сырья.** Для его определения точную навеску сырья помещают в мерный цилиндр и заливают отмеренным количеством экстрагента и выдерживают сначала 1 час при постоянном встряхивании, затем в течение 3 часов с последующим измерением объема, занимаемого сырьем.

В качестве метода экстракции БАВ лекарственного растительного сырья выбрана двухступенчатая ультразвуковая экстракция. Данный метод позволяет значительно снизить длительность процесса экстрагирования, который обычно является достаточно 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. 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 мелконизмельченного сырья экстрагентом является минимальным, интенсивнее происходит растворение и вымывание содержимого из разрушенных клеток.

В настоящих исследованиях экстракция композиции ЛРС проводится при частоте ультразвука 35 кГц в диапазоне температур 25-30 °С 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. Экстрагирование композиции из цветков пижмы обыкновенной и листьев крапивы двудомной проводили методом бисмацерации с делением экстрагента на части, интенсифицированным ультразвуком. Соотношение сырье:экстрагент на первой ступени 1:15, на второй – 1:10.

**Результаты и обсуждения.** Диаграмма фракционного состава композиции цветков пижмы обыкновенной и листьев крапивы двудомной представлена на рисунке, из которого видно, что фракционный состав исследуемой композиции растительного сырья (цветков пижмы обыкновенной и листьев крапивы двудомной) неоднороден. Это следует учесть при загрузке сырья в производственном масштабе, потребуются оборудование значительных габаритов.

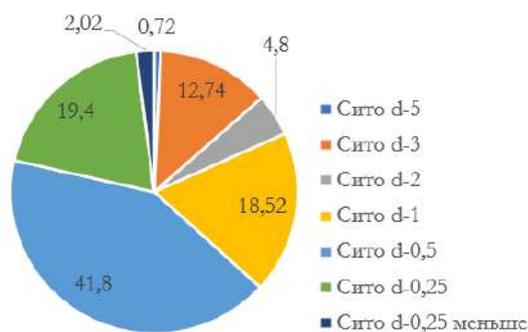


Рисунок 1. Диаграмма фракционного состава композиции сырья

Результаты определения технологических свойств композиции сырья приведены в таблице.

Таблица – Технологические свойства композиции измельчённых цветков пижмы и листьев крапивы

№ п/п	Наименование технологического свойства	Значение показателя
1	Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>	0,29±0,03
2	Сыпучесть, г/с	0,49±0,10
3	Угол естественного откоса, град	40,0±2,0
4	Коэффициент спиртопоглощения	1,80±0,18

Как видно из представленных в таблице экспериментальных данных, по значению насыпной плотности ЛРС можно охарактеризовать как легкое, требующее использования в производстве емкостного оборудования значительных габаритов. Сыпучесть композиции сырья следует оценить как удовлетворительную. Значение коэффициента спиртопоглощения (этанол 70 %) для используемой композиции сырья показывает необходимость значительного расхода экстрагента.

Кинетика экстракции композиции сырья представлена на рисунке 2. В соответствии с представленными на рисунке данными для ультразвуковой экстракции композиции сырья выбрана длительность 1 ступени, равная 10 минутам, длительность 2 ступени – 6 минутам.

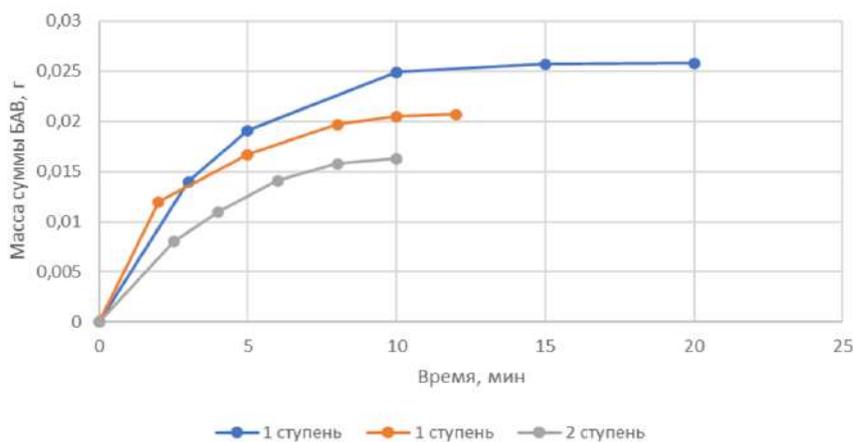


Рисунок 2. Кинетика экстракции композиции сырья

**Заключение.** Анализ технологических свойств композиции цветков пижмы обыкновенной и листьев крапивы двудомной показывает удовлетворительную сыпучесть сырья, необходимость значительного расхода экстрагента при проведении экстракции. Удовлетворительное время ультразвуковой экстракции композиции лекарственного растительного сырья на первой ступени составляет 10 минут, а на второй – 6 минут. Результаты настоящих исследований будут учтены при дальнейшей разработке технологии экстракта на основе избранного лекарственного растительного сырья.

Таким образом, в ходе данной работы разработана технология экстракта на основе цветков пижмы обыкновенной и листьев крапивы двудомной.

Также стоит отметить, что в процессе выполнения работы:

- определены такие технологические свойства композиции АРС, как: фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса и коэффициент спиртопоглощения;
- исследование кинетики экстракции композиции лекарственного растительного сырья.

На основании вышесказанного, можно сказать, что все ранее поставленные задачи выполнены.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.47.35 Косметика

УДК 615.453

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КАРАНДАШИ С ЭКСТРАКТАМИ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Чувакова В.Д., студ. 4 курса

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:** viktoriya.chuvakova@spcpu.ru

В последнее время повышается спрос на карандаши лекарственные, которые часто применяются в качестве носителей антисептических, сульфаниламидных препаратов, местных анестетиков и других лекарственных веществ. На фармацевтическом рынке эта лекарственная форма представлена очень ограниченно, поэтому их разработка является актуальной. Кроме того, наблюдается рост аллергических реакций вследствие применения синтетических лекарственных средств, поэтому эта проблема активно обсуждается. Особое внимание на этом фоне уделяется разработке инновационных лекарственных форм, содержащих в качестве активного компонента субстанции растительного происхождения. На сегодняшний день часто используются карандаши с противовоспалительным, антисептическим и антимикробным свойствами.

**Ключевые слова:** *карандаш лекарственный, действующее вещество, лекарственное растительное сырье, экстракт.*

Достаточно часто в качестве действующего вещества в основу лекарственного карандаша вводят экстракты из лекарственного растительного сырья. Благодаря этому данная лекарственная форма может обладать широким спектром действия. Далее рассмотрим примеры составов карандашей и области их применения.

Различные виды мяты, особенно мята перечная широко и давно изучены и используются в качестве лекарственного растительного сырья. После введения масляного экстракта мяты перечной в состав лекарственной формы получается карандаш, обладающий противовоспалительным, успокаивающим, сосудорасширяющим действием. При исследовании карандаши показали перспективность использования при лечении головной боли, головокружениях и как отвлекающее средство при мигрени.

В целях более быстрого восстановления поврежденного участка кожи разработан медицинский карандаш с рациональной комбинацией хлоргексидина биглюконата и плодов софоры японской экстракта жидкого. Хлоргексидина биглюконат является хорошо известным и доступным антисептиком широкого спектра действия, эффективно и безопасно применяемым для лечения заболеваний различной локализации с наличием инфекционной этиологии. Плоды софоры японской, в свою очередь, в медицинской практике и народной медицине традиционно используются в качестве ранозаживляющего, противовоспалительного и антимикробного средства. При правильном подборе основы медицинского карандаша данная комбинация представляет очень хорошее высвобождение и оказывает ранозаживляющее действие.

В качестве действующего вещества используют эвкалимин, получаемый из листьев или побегов эвкалипта прутовидного. Он представляет собой очищенную сумму терпеноидных фенолальдегидов и тритерпеноидов и обладает антимикробной активностью, что применяется для профилактики и лечения воспалительных заболеваний кожи. На основании результатов испытаний для карандашей лекарственных с эвкалимином, обоснована целесообразность введения субстанции. Такой карандаш предназначен для лечения и профилактики заболеваний кожи.

Впервые был разработан карандаш лекарственный для профилактики и терапии хронической венозной недостаточности, инфекционных и вирусных заболеваний кожи. В состав такого карандаша вводят экстракт сухой семян конского

каштана обыкновенного, гипорамин, выделенный из листьев облепихи крушиновидной, и лютенурин, выделенный из кубышки желтой. Данная комбинация действующих веществ показала эффективность использования.

Донник лекарственный обладает противовоспалительным, ранозаживляющим и очищающим действиями. Его экстракт вводят в состав карандашей лекарственных. Такой состав применяют и в ветеринарных препаратах. По результатам исследований применение карандаша, содержащего экстракт донника, эффективно ограничивает как экссудацию группы животных, так и пролиферативную стадию воспаления и активируют процесс регенерации кожных ран.

Актуальность разработки средств местной терапии угрей обусловлена их широким распространением. Несмотря на широкий ассортимент средств для местной терапии угрей, проблема профилактики обострений остается не решенной вследствие скоротечности процесса. В связи с этим был разработан карандаш лекарственный с экстрактом травы девясила липкого. По результатам исследований данная лекарственная форма отличается легкостью введения действующего вещества, точечным нанесением препарата, компактностью размеров и удобством в применении. Карандаш лекарственный с экстрактом травы девясила липкого является перспективной лекарственной формой для комплексной терапии вульгарных угрей.

Медицинские карандаши используются и в стоматологических целях. Был разработан карандаш для лечения воспалительных заболеваний полости рта, содержащий растительный масляный экстракт «Экзофит», полученный из цветков календулы, травы зверобоя и травы полыни горькой. Данная комбинация лекарственного растительного сырья обладает пролонгированными, регенерирующим и антибактериальными действиями. По всем показателям медицинский карандаш показал наилучшие результаты.

Был разработан лекарственный карандаш с ацикловиром и фитокомпозицией, представленной глицирамом и соком каланхоэ. Применяется для лечения воспалительного процесса в терапии герпеса.

Кроме того, разработан подмышечный дезодорант с антибактериальным действием на основе спиртового экстракта шалфея. Различные фракции метанольного экстракта шалфея оценивали на культуре поверхности кожи подмышечной впадины добровольцев с помощью антимикробного анализа. Данный состав был эффективен в снижении уровня неприятного запаха в подмышечных впадинах по сравнению с контролем у здоровых людей.

Таким образом, можно сделать вывод, что лекарственные карандаши имеют широкую сферу применения, а извлечения из лекарственного растительного сырья могут быть использованы для создания эффективных лекарственных средств. В настоящее время медицинские карандаши следует рассматривать как новую перспективную лекарственную форму, в состав которой можно вводить извлечения из лекарственного растительного сырья.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

61.45.39 Готовые лекарственные формы

УДК 54.062

### ФИТОПЛЕНКИ С РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЭКСТРАКТАМИ НА ОСНОВЕ ЖЕЛАТИНА С ВВЕДЕНИЕМ СПИВАЮЩЕГО АГЕНТА

Шелехов А.Д., студ. 4 курса, Киреева А.Р., студ. 4 курса

Руководитель: Фокина А.И., кандидат биологических наук, доцент

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Вятский государственный университет»

610000, Приволжский федеральный округ, Кировская область, г. Киров, ул. Московская, д.36, Российская Федерация

E-mail: Veles060@gmail.com

В статье представлен опыт изготовления и исследования композиций из желатина и водных растительных экстрактов из хвои сосны и листьев подорожника, а также оксалата натрия как спшивающего агента. Качественно определены фенольные группы экстрактов, антиокислительная активность полученных вытяжек, физико-химические свойства пленок.

**Ключевые слова:** *фитопленки, желатин, подорожник, хвоя, оксалат натрия.*

Мировой прогресс в области создания новых лекарственных препаратов в основном связан с разработкой и получением новых лекарственных форм. Среди перспективных форм доставки лекарственных средств можно выделить лекарственные пленки, предназначенные для аппликации на слизистые оболочки. Ассортимент лекарственных пленок крайне узок. Синтетические и полусинтетические полимеры, применяемые в качестве основы, являются чужеродными для организма веществами. Кроме того, они дороги и не всегда доступны. Основой наших фитопленок является желатин, как полимер животного происхождения, он является хорошим пленкообразователем, а также полностью усваивается человеческим организмом и обладает репаративным и гемостатическим действием. Кроме того, растительные экстракты из листьев подорожника большого и хвои сосны обыкновенной, введенные в фитопленки, обладают большим спектром биологически активных веществ. Листья подорожника в свою очередь содержат гликозид аукубин с широчайшим спектром действия. Это вещество благотворно влияет на работу желудочно-кишечного тракта, обладает антимикробными, антисептическими, антивирусными, спазмолитическими, противовоспалительными и седативными свойствами. Хвоя – хороший источник каротина (140–320 мг/кг), его содержание в свежей хвое в течение года меняется незначительно.

Она богата также витамином С (до 300 мг%). Свежая хвоя ели и сосны содержит 350–360 мг/кг витамина Е. В качестве сшивающего агента использовался оксалат натрия, который используют как искусственный антикоагулянт.

Для приготовления водных экстрактов использовали 10 граммов растительного сырья, предварительно высушенного в сушильном шкафу, измельченного и просеянного через сито с диаметром отверстий 1 мм. Измельченный растительный материал количественно переносили в химический стакан объемом 250 см<sup>3</sup>, заливали 100 см<sup>3</sup> дистиллированной воды, отмеренной мерным цилиндром на 100 см<sup>3</sup>, и экстрагировали на кипящей водяной бане в течение 30 минут с последующим выдерживанием при комнатной температуре в течение 15 минут. Полученный экстракт фильтровали вакуумным насосом в колбу Бунзена и переносили количественно в мерную колбу вместимостью 100 см<sup>3</sup> и доводили объем раствора водой до метки.

Композиции изготавливали следующим образом: безводный оксалат натрия массой 0,49 граммов, 10 граммов желатина и 5 граммов глицерина смешивали, затем доводили массу полученным экстрактом до общей массы смеси 100 граммов. Растворяли на водяной бане, до однородного состояния. Полученную смесь разливали в силиконовые формы для получения слоя толщиной 1 мм. Залитые формы накрывали калькой и оставляли на 24 часа при комнатной температуре. По истечении 24 часов залитые формы убирали на 72 часа в эксикатор.

Были изготовлены вытяжки из пленочной композиции с включением экстрактов листьев подорожника и хвои сосны. Образец фитопленки размером 2,2x5 см поместили в химический стакан объемом 50 см<sup>3</sup>, залили 35 см<sup>3</sup> дистиллированной воды, накрывали пищевой пленкой и оставляли при комнатной температуре на 72 часа.

Были проведены качественные реакции на фенольные соединения в водных экстрактах. Для их определения использовали следующие методы: цианидиновая проба, проба с 10 % раствором аммиака, лактонная проба. Результаты представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Результаты определения групп фенольных соединений в экстрактах подорожника и хвои сосны**

Растение для приготовления экстракта	Цианидиновая проба	Проба с 10 % раствором аммиака	Лактонная проба
	Аналитический эффект		
Подорожник	Бледно-жёлтый раствор	Жёлтый раствор	Желтый раствор
Хвоя	Бледно розовый раствор	Оранжевый раствор	Желтый раствор

Также, была определена сумма антиоксидантов. Способ определения антиокислительной активности биологически активных веществ, включающий взаимодействие водных экстрактов с перманганатом калия до обесцвечивания последнего в водной сернокислой среде при комнатной температуре. В коническую колбу на 25 см<sup>3</sup> помещали 1,0 см<sup>3</sup> перманганата калия с концентрацией 0,05 н, 8 см<sup>3</sup> серной кислоты с массовой долей 20 % и титровали полученной вытяжкой до обесцвечивания раствора. Расчет вели по формуле:

$$V = \frac{0,8 \cdot 0,9}{V},$$

где V – объем вытяжки, пошедший на титрование, см<sup>3</sup>;

0,8 – объем кверцетина, пошедшего на титрование перманганата калия, см<sup>3</sup>;

0,9 – титр кверцетина с концентрацией 0,05 г/100 см<sup>3</sup>, мг/см<sup>3</sup>.

У желатиновых пленочных композиций были исследованы абсорбционные свойства и паропроницаемость. Абсорбционные свойства исследовали по характеру набухания пленок гравиметрическим способом. Предварительно взвешенную пленку помещали на капроновую сетку и опускали в ванну на поверхность дистиллированной воды. Через каждые 15 минут в течение часа пленки повторно взвешивали, предварительно промокнув пленки от лишней влаги фильтровальной бумагой. Количество поглощенной воды в процентах от собственного веса рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{m_t * 100\%}{m_0},$$

где m<sub>t</sub> – масса пленки через промежуток времени, г;

m<sub>0</sub> – масса пленки до начала опыта, г.

Паропроницаемость изучали путем определения количества водяного пара, проходящего через материал в течение установленного времени гравиметрическим методом. В пробирки наливали 2 см<sup>3</sup> дистиллированной воды, плотно фиксировали образцы пленок с ненарушенной структурой. Взвешивали полученную систему и помещали в вертикальном положении в эксикатор на 72 часа. Повторное взвешивание производили через 24, 48 и 72 часа. Паропроницаемость рассчитывали по формуле:

$$q = \frac{10 \cdot \Delta m}{S} \cdot 10000,$$

где q – паропроницаемость, г/м<sup>2</sup>;

Δm – изменение массы системы за исследование время, мг;

S – испытываемая площадь образца, см<sup>2</sup>;  
10000 – коэффициент перевода см<sup>2</sup> в м<sup>2</sup>.  
Результаты измерений представлены в таблице 2.

**Таблица 2 – Результаты определения абсорбционной способности, паропроницаемости и антиокислительной активности**

Экстракт и введенный агент	Подорожник	Хвоя	Подорожник и оксалат натрия	Хвоя и оксалат натрия
Абсорбция, %	211,70	233,37	290,68	324,48
Паропроницаемость, г/м <sup>2</sup>	448,91	449,27	979,16	1008,56
Антиокислительная активность, мг/г	1,16	1,40	0,21	0,19

На сегодняшний день на рынке аналогами выступают различные пластыри, которые не всегда обеспечивают надлежащую аэрацию нижележащих тканей, что неблагоприятно сказывается на заживлении и требуется дополнительная обработка антисептиками. На основе полученных данных можно прогнозировать успешное применение фитопленок для наружного применения в качестве ранозаживляющего агента. Они просты в применении и, как и обычные пластыри, удобны для каждодневного ношения с собой. Производство фитопленок позволит расширить ассортимент выпускаемой продукции, а также возможно налаживание межрегиональных связей за счёт импорта сырья и экспорта готовой продукции.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.19.29 Анализ органических веществ

31.27.21 Биохимия растений

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

УДК 541.49.183:546.562.723:547.854.5

### БИОПОЛИМЕРНЫЕ ГИДРОГЕЛИ НА ОСНОВЕ ПОПЕРЕЧНОСШИТОГО БСА (БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА): СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ

Шерстнев В.В.<sup>1</sup>, асп. 1 года обучения, Аникина Е.И.<sup>2</sup>, студ. 1 курса

Руководитель: Чухно А.С.<sup>1</sup>, к.х.н., доцент, доцент кафедры физической и коллоидной химии

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова  
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47, пав. 26, Российская Федерация

E-mail: friend-rus77@yandex.ru

**Целью** настоящей работы являлся синтез гидрогелей на основе бычьего сывороточного альбумина (БСА) с введением в него веществ, способных присоединяться не к одной, а сразу к нескольким молекулам бычьего сывороточного альбумина, вызывая, таким образом, их «сшивку» между собой, а также изучение и сравнение строения, свойств и рассмотрение путей возможного применения полученных образцов гидрогелей.

**Ключевые слова:** *гелеобразование, биodeградируемая матрица, бычий сывороточный альбумин, азотсодержащие гетероциклы.*

Гидрогели на основе бычьего сывороточного альбумина (БСА) имеют пористую структуру за счет глобулярного строения и могут использоваться в качестве носителя биологически активных веществ [1]. Многие биологически активные вещества представляют собой соединения гетероциклической природы, которые могут вступать с молекулами БСА в реакцию, приводя к образованию устойчивого альбуминового гидрогеля (белково-пористой матрицы). Поэтому исследование такого влияния имеет большое значение для понимания процессов, приводящих к «сшивке» белковых молекул и образования гидрогелей. Создание таких материалов является актуальной и перспективной задачей на сегодняшний день, – ведь создание средств доставки является не менее важным, чем синтез самого действующего вещества. Широкая доступность альбумина 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.

В ходе своих исследований мы предположили, что можно создать более устойчивый и плотный гидрогель БСА, если соединить глобулы молекул гидрогеля не дисульфидными связями, а через органическое биологически активное вещество, содержащее в своем составе кратные связи, – такие как гетероциклические азотсодержащие соединения.

Альбумин сам по себе является биологически активным соединением, – способен присоединять к себе различные вещества и в организме выполняет транспортную функцию. Различным структурным классам связываемых веществ (называемых обычно лигандами) на молекуле альбумина соответствуют отдельные специфические центры связывания. Для многих лигандов альбумина известна направленность их транспорта в организме от одних органов и тканей к другим.

Для синтеза исследуемых гидрогелей были использованы: БСА – Бычий сывороточный альбумин, ацетилцистеин (АЦЦ), раствор этанола, а также сшивающие агенты: 2 % раствор новокаина – для первого образца; для второго – раствор эуфиллина; для третьего – 20 % раствор кофеин-бензоата натрия.

Ацетилцистеин необходим для разворачивания глобул БСА в процессе приготовления белкового раствора. Этанол использовался в качестве денатурирующего агента. Новокаин, эуфиллин и кофеин-бензоат натрия – «сшивающие» агенты, приводящие к образованию агрегатов из молекул БСА и, в конечном итоге, к образованию биополимерного гидрогеля на основе поперечно-сшитого бычьего сывороточного альбумина.

В предыдущих работах мы выяснили, что при добавлении имидазола, или его производных, а также гистидина вызывает гелеобразование БСА при комнатной температуре, что позволяет сократить время приготовления гидрогелей за счет исключения этапа термостатирования или выдерживания при низких температурах (около – 20 °С) в течение суток [1], который ранее являлся обязательным для образования гидрогеля за счет дисульфидных связей.

Целью этой работы был синтез устойчивых образцов гидрогелей БСА (не расслаивающихся во времени и не распадающихся в водной среде длительное время). Задачами, решаемыми в ходе исследования, были: изучить микроскопическое строение полученных гидрогелей БСА; изучить и описать свойства нового, поперечно-сшитого гидрогеля и предложить пути их возможного применения, в том числе – в медицине.

Для синтеза гидрогеля был использован бычий сывороточный альбумин, раствор этанола (40 %), ацетилцистеин ( $\geq 99.5\%$ ), 2 % раствор новокаина, 20 % раствор эуфиллина, 20 % раствор кофеин-бензоата натрия, дистиллированная вода.

Навеску ацетилцистеина (АЦЦ) – 1, 2 г растворяли в 100 мл дистиллированной воды, а затем к полученному раствору постепенно добавляли 1,2 г лиофилизированного бычьего сывороточного альбумина (1,2 г) и перемешивали с помощью магнитной мешалки до полного растворения. Полученный раствор сливали в фарфоровую чашу, прогревали и упаривали на водяной бане на 50 % по объёму. Затем, к упаренному водному раствору БСА и АЦЦ добавляли водный 40 % раствор этанола (100 мл) и перемешивали стеклянной палочкой. Затем повторно упаривали в открытой ёмкости на электрической плитке до 20 мл и набирали их в пластиковый шприц. После этого к полученной смеси в шприц вводили «сшивающий» агент, герметизировали встряхивали. В качестве «сшивающих» агентов мы использовали: для образца № 1 – 1 мл официального 2 % водного раствора новокаина; для образца № 2 – 1 мл 20 % водного раствора эуфиллина; для образца № 3 – 1 мл официального 20 % водного раствора кофеин-бензоата натрия.

Шприцы с полученной смесью оставляли остывать при комнатной температуре.

В результате проведенных исследований было установлено:

1. Прогревание реакционной смеси на водяной бане с упариванием раствора способствует не только его концентрированию, что само по себе сближает белковые молекулы, но и дает начало процессу тепловой агрегации молекул белка.



Рисунок. Образцы полученных гидрогелей

2. Для формирования устойчивого поперечно-сшитого гидрогеля бычьего сывороточного альбумина необходимо сначала «развернуть» глобулы молекул с помощью ацетилцистеина (АЦЦ), а затем, прогрев раствор на электрической плитке и добавив денатурирующий агент (40 % водный раствор этанола), запустить агрегацию («сворачивание») белковых молекул, обратно, – в глобулы. А затем, добавив «сшивающий» агент, «прошить» глобулы БСА между собой. В результате получился гидрогель БСА, обладающий новыми свойствами: он более густой, плотный, не расслаивается при хранении, а при добавлении воды, длительное время не разлагается, а лишь набухает (см. рис.). Такому гелю, полученному по приведенной методике, термостатирование в камере термостата (при 70 °С) или криостата (при -20 °С) в течение не менее 24 часов не требуется [6]. В этом случае образование гелей происходит при комнатной температуре в течение первых 15-30 минут после заполнения шприцов. Таким образом, удалось значительно сократить время получения белково-пористых гелей. В случае с введением 1 мл 20 % водного раствора кофеин-бензоата натрия полимеризация происходила очень быстро (в течение нескольких секунд) и, если не применять энергичное встряхивание, то – неравномерно: реакционная смесь напоминала по виду «кофе с молоком», – за счет неравномерной «прошивки» глобул БСА, с образованием белых более твердых структуратов.

Особенность опытов, проведенных с введением в состав белковых гидрогелей гетероциклических азотсодержащих биологически активных органических веществ, заключается в том, что такие вещества содержат в составе цикла кратные

связи, которые, разрываясь, соединяют между собой молекулы БСА. Полученные белковые гидрогели практически не токсичны для человека (в отличие от гелей с введенным дибазолом, орнидазолом или глутаровым альдегидом).

Полученные гидрогели являются устойчивыми в достаточно широком диапазоне pH.

При изучении под световым микроскопом полученного образца было видно, что микроструктура полученного альбуминового геля (ув. 16x100) состоит из массы мелких шариков, между которыми имеется свободное пространство, то есть полученный гель имеет глобулярную пористую структуру.

Нами также были проведены опыты по выяснению биологического действия одного образца поперечно-сшитого гидрогеля БСА (с 2 % водным раствором новокаина) на живой организм подопытного животного (кролик). Для этого мы наносили полученный гидрогель БСА на рану подопытному животному – рана № 2.

На другую рану наносили фабричный коллагеновый гидрогель «Эмалан», рана № 1.

На рану № 3 ничего не наносили, – она являлась контрольной.

После чего на раны была наложена стерильная бинтовая повязка.

Повязки меняли 1 раз в 2-3 дня, при этом на раны наносили свою лекарственную смесь, исключая контрольную рану. Через две недели (14 дней) раны зажили полностью. Визуально казалось, что рана № 2 заживает быстрее, – гель образовал на поверхности раны сухую белую корку.

Но для гистологического подтверждения результатов из каждой раны была взята биопсия. Дефекты кожи были ушиты лигатурой и обработаны гидрогелем БСА, показавшим наилучшие результаты. Перевязки с обработкой ран гелем проводили 1 раз в 2-3 дня. Швы были сняты на 10-й день. Через 2 недели (14 дней) дефекты кожи после взятия биопсии зажили полностью. Биоптаты были отправлены в гистологическую лабораторию, где были изготовлены препараты, которые консультировал врач-гистолог. По его заключению все раны затянулись первичным натяжением, атипичных клеток выявлено не было. Однако в ране № 2 наблюдалось хроническое воспаление. Хотя уже имеются работы, что водные растворы альбумина (альбумина человека, БСА и овальбумина) в концентрации 50 мг/мл уничтожают 70-80 % патогенных микроорганизмов.

В настоящее время подопытный кролик жив и здоров, хотя на коже остались небольшие шрамы.

В ходе выполнения работы было установлено, что:

- можно получить поперечно-сшитый гидрогель БСА, используя азотсодержащие гетероциклические соединения;

- выяснено, что гидрогели с введенными в их состав гетероциклическими соединениями, содержащими атом азота, такие как кофеин, эуфиллин, новокаин, после остывания обладают лучшими прочностными характеристиками и для процесса «сшивки» не требуют термостатирования (пребывания в камере термостата в течение 24 часов, при 70-80 °С, или -20 °С), что значительно ускоряет и делает процесс получения менее финансово затратным.

- полученные образцы гидрогелей БСА являются более устойчивыми по сравнению с образцами гидрогелей, сшитыми только дисульфидными связями, – не расслаиваются при хранении и не распадаются в водной среде длительное время.

Полученные данные могут быть использованы для дальнейших исследований белково-пористых гелей на основе БСА.

Такие биополимерные, устойчивые во внешней среде, гидрогели БСА могут быть предложены для применения в медицине как биоразлагаемые носители лекарственных веществ и в качестве матрицы для выращивания культур клеток и тканей с целью дальнейшей трансплантации в живой организм.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lozinsky V. I. [et al.] Polymeric cryogels as promising materials of biotechnological interest // Trends in Biotechnology. 2003. Vol. 21. N 10. P. 445-51. doi.org/10.1016/j.tibtech.2003.08.002.

2. Романенко М. С. 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 2022 года. – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. С. 827-832.

3. Чухно А.С. [и др.]. 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. Шерстнев В. В., Чухно А. С., Сучкова К. М., Тухватуллина Е. Р., Романенко М. С., Радин М. А. Синтез и возможности применения в медицине альбуминовых гидрогелей // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: Сборник научных трудов 4-й международной конференции, посвященной 135-летию со дня рождения профессора В.В. Лебединского. Санкт-Петербург, 07 – 08 декабря 2023 года / Под редакцией Л. Б. Гайковой, Н. В. Бакулиной. Санкт-Петербург: ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2023. С. 134-141.

5. Чухно А. С. [и др.]. Изучение взаимодействия белков с биологически активными азотсодержащими гетероциклическими соединениями при различных значениях pH // Бутлеровские сообщения. 2013. Т. 34. N 5. С.91-99. DOI: jbc-01/13-34-5-91

6. Дмитриева И. Б., Кергенцев А. А., Чухно А. С. Определение констант диссоциации карбоксильных и аминогрупп на альбумине методом потенциометрического титрования // Бултеровские сообщения. 2015. Т.41. N 3. С.141-146. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/15-41-3-141.

## SUMMARY

### BIOPOLYMER HYDROGELS BASED ON CROSS-LINKED BSA (BOVINE SERUM ALBUMIN): SYNTHESIS, STRUCTURE, PROPERTIES, APPLICATION

Sherstnev V.V.<sup>1</sup>, 1<sup>st</sup> year postgraduate student, Anikina E. I.<sup>2</sup>, 1<sup>st</sup> year of study in a specialty

Scientific supervisor: Chukhno A.S.<sup>1</sup>, Ph.D., Associate Professor,  
Associate Professor of the Department of Physical and Colloid Chemistry

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov  
195067, 47 Piskarevsky Ave., pav. 26, St. Petersburg, Russian Federation

**E-mail:** friend-rus77@yandex.ru

The purpose of this work was to synthesize hydrogels based on bovine serum albumin (BSA) with the introduction of substances into it that can attach not to one, but to several molecules of bovine serum albumin at once, thus causing their «crosslinking» with each other, as well as to study and comparison of the structure, properties and consideration of possible applications of the obtained hydrogel samples.

**Key words:** *gelation, biodegradable matrix, bovine serum albumin, nitrogen-containing heterocycles.*

## REFERENCES

1. Lozinsky V. I. [et al.] Polymeric cryogels as promising materials of biotechnological interest // Trends in Biotechnology. 2003. Vol. 21. N 10. P. 445-51. doi.org/10.1016/j.tibtech.2003.08.002.
2. Romanenko M. S. Cryogels based on bovine serum albumin (BSA): synthesis, properties, application. In the collection: 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. [et al.]. Study of the specific mechanism of formation of a protein-porous matrix based on bovine serum albumin // Butlerov Communications. 2022 Vol. 69 (2). P. 127-136. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-69-2-127. (In Russ.)
4. Sherstnev V. V., Chukhno A. S., Suchkova K. M., Tukhvatullina E. R., Romanenko M. S., Radin M. A. Synthesis and possibilities of using albumin hydrogels in medicine // Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine: Collection of scientific papers of the 4th international conference dedicated to the 135th anniversary of the birth of Professor V.V. Lebedinsky. St. Petersburg, December 07 – 08, 2023 / Edited by L. B. Gaikova, N. V. Bakulina. St. Petersburg: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikov Ministry of Health of Russia, 2023. P. 134-141. (In Russ.)
5. Chukhno A. S. [et al.]. Study of the interaction of proteins with biologically active nitrogen-containing heterocyclic compounds at different pH values. // Butlerov Communications. 2013. Vol. 34(5). P.91-99. DOI: jbc-01/13-34-5-91. (In Russ.)
6. Dmitrieva I. B., Kergentsev A. A., Chukhno A. S. Determination of dissociation constants of carboxyl and amino groups on albumin by potentiometric titration. // Butlerov Communications. 2015. Vol. 41 (3). P.141-146. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/15-41-3-141. (In Russ.)

УДК 615.322:615.276

### IN VITRO ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ NADES ИЗВЛЕЧЕНИЯ КОРНЕЙ GLYCYRRHIZA GLABRA L.

Шикова В.А., студ. 3 курс (ORCID: 0000-0003-3028-4238, ResearcherID AFO-2873-2022)

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:** veronika.shikova@spcru.ru

Природный глубокий эвтектический растворитель (NADES), состоящий из молочной кислоты и сорбита (1:3), был применён для экстрагирования корней *Glycyrrhiza glabra*. Содержание глицирризиновой кислоты в NADES извлечении в пересчёте на аммонийную соль составило  $0,35 \pm 0,01$  %. Модель термического ингибирования яичного альбумина была использована для изучения противовоспалительных свойств NADES извлечения из корней солодки. Ингибирующая активность NADES извлечения (IC<sub>50</sub> составило  $63 \pm 5$  мкг/мл) была сравнима с активностью диклофенака и может быть связана с глицирризиновой кислотой.

**Ключевые слова:** солодка; природные глубокие эвтектические растворители; NADES; противовоспалительная активность; глицирризиновая кислота, яичный альбумин.

Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.) – это небольшое многолетнее лекарственное растение из семейства бобовые (Fabaceae), произрастающее и культивируемое на территории как России, включая Западную и Южную Сибирь, так и Китая, Казахстана, Индии и Средиземноморского региона [1]. *G. glabra* является одним из наиболее широко используемых растений, начиная с развития древней медицины. В литературе есть свидетельства упоминания солодки в Аюрведе, а также в русской, монгольской, тибетской и китайской традиционных медицинах [1].

В солодке идентифицировано более 400 биологически активных соединений, среди которых доминируют тритерпеновые сапонины, главной из которых является глицирризиновая кислота (ГК) и её соли (до 25 %), а также флавоноиды [1].

В настоящее время корни солодки (КС) широко используются во всем мире на фармацевтическом рынке, в косметической и пищевой отраслях промышленности. *G. glabra* используется как средство с противокашлевым и отхаркивающим эффектом; как антибактериальное, противовирусное, антиоксидантное и иммуностимулирующее средство.

Кроме того, солодка обладает активным противовоспалительным действием. Различные авторы описывали, что противовоспалительное действие в первую очередь оказывают ГК и глицирризин (Г), ингибируя выработку активных форм кислорода нейтрофилами, наиболее мощного медиатора воспаления в месте воспаления, кроме того Г усиливает выработку интерлейкинов, подавляющих продукцию противовоспалительных цитокинов [2].

Одним из показательных эффектов при действии воспалительных агентов является денатурация белка. Это процесс, при котором нарушается нативная пространственная структура молекулы белка под влиянием различных внешних воздействий, таких как температура, сильная кислота или основание, органический растворитель или концентрированная неорганическая соль. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко назначаются в мире из-за доказанной их эффективности в уменьшении боли и воспаления. Одним из механизмов действия НПВС является предотвращение денатурации белков, которые действуют как антигены и провоцируют аутоиммунный ответ [3]. Эти препараты имеют несколько побочных эффектов, в частности провоцируют раздражение желудка, вызывающее развитие язвы. Некоторые биологически активные вещества (БАВ) растительного происхождения проявляют противовоспалительные свойства, менее токсичны и более безопасны.

Процесс выделения БАВ из сырья с оптимальным выходом без нарушения свойств их функциональных качеств и минимальной нагрузкой на экологию является наиболее важной ступенью фармацевтической технологии. Часто именно экстракция является решающим этапом обработки растений и пищевых продуктов. Традиционные методы, в том числе мацерация, применяемые для экстрагирования БАВ, требуют больших энергозатрат и обладают низкой эффективностью извлечения. Для преодоления этих технологических недостатков в последнее время всё чаще используют «зелёные технологии» экстракции растительного сырья.

Для уменьшения или полного исключения использования в фармацевтической технологии органических растворителей и повышения эффективности экстракции в этой работе использовали природные глубокие эвтектические растворители (Natural Deep Eutectic Solvents – NADES), являющиеся новым классом растворителей, которые получают из природных и легкодоступных компонентов. Они представляют собой смеси акцепторов водородных связей (карбоновые кислоты: молочная, лимонная и др.) с донорами (сахариды: сорбит, глюкоза и др.) [4]. Одними из ключевых преимуществ NADES, как перспективных экстрагентов, является их способность к «настройке» собственных свойств путём коррекции состава, высокая растворяющая способность, а также биоразлагаемость [4]. В различных исследованиях сообщалось об использовании NADES для извлечения целевых биоактивных молекул, таких как флавоноиды, терпеноиды, алкалоиды и полифенолы [4]. Однако противовоспалительные свойства NADES извлечений не описаны в литературе.

**Целью** настоящей работы являлась экспериментальная оценка противовоспалительной активности NADES извлечения из корней *G. glabra in vitro* с использованием метода термической денатурации альбумина.

Для достижения поставленной цели было необходимо выполнить следующие **задачи**:

- получить NADES извлечение из корней *G. glabra*;
- определить содержание ГК в NADES извлечении КС;
- отработать методику противовоспалительной активности *in vitro* на модели ингибирования денатурации яичного альбумина;
- сравнить данные по противовоспалительному действию NADES извлечения КС с референтными препаратами.

В качестве объекта исследования использовали «Корни солодки» АО «Красногорсклексредства» (Красногорский завод лекарственных средств) г. Красногорск, Россия, лот № 30417, дата упаковки 08.2022).

Для синтеза NADES использовали молочную кислоту (AP L1705070869) и сорбит (Фруктовое счастье, с. 180821).

Для проведения количественного анализа ГК были взяты ацетон (16/02.10.2020) и трихлоруксусная кислота (A17.12.18).

В качестве препаратов сравнения использовали раствор «Диклофенак» (Хемофарм А.Д. серия: 13EVLА) с концентрацией 25 мг/мл и таблетки «Реглисам» (ЗАО Вифитех серия: 020521) с содержанием глицирризината аммония 50 мг/табл (серия: 020521).

Для приготовления NADES использовали метод нагревания. Молочную кислоту и сорбит использовали в мольном соотношении 1:3 [4]. Предварительно взвешенные компоненты помещали в колбу и нагревали на магнитной мешалке при постоянном перемешивании со скоростью 700 об/мин в течение 60 минут при  $70 \pm 2$  °С до образования прозрачной жидкости.

Экстракцию корней солодки NADES проводили при 40 °С в течении 30 минут при перемешивании со скоростью 500 об/мин. После экстракции образцы центрифугировали при 8000 об/мин в течение 10 минут. Надосадочный слой использовали для последующего анализа.

Количественное определение ГК в извлечениях выполняли в соответствии с методикой ФС.2.5.0040.15 в нашей модификации. Оптическую плотность раствора измеряли на спектрофотометре UV-1240 (Shimadzu, Япония) при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения (воды).

Содержание ГК 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  $A$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$a$  – навеска субстанции, г;

822 – молекулярная масса глицирризиновой кислоты, г/моль;

11000 – молярный показатель поглощения глицирризиновой кислоты.

Содержание ГК в пересчёте на глицирризинат аммония (ГА) в NADES извлечении *G. glabra* составило  $0,35 \pm 0,01$  %.

Противовоспалительную активность NADES извлечения *G. glabra* определяли с помощью метода ингибирования денатурации яичного альбумина [5] с небольшими модификациями. В качестве растворителя использовали изотонический раствор NaCl 0,9 %. Для приготовления тестируемых растворов смешивали в пробирках на 10 мл 2,8 мл раствора NaCl, 0,2 мл яичного альбумина (из свежего куриного яйца) и 2 мл испытуемого раствора с различными концентрациями. Контрольный раствор готовили, смешивая 4,8 мл раствора NaCl 0,9 % и 0,2 мл яичного альбумина. Смеси инкубировали при  $37 \pm 2$  °C в течение 10 минут в термостате, затем нагревали при  $70 \pm 2$  °C на водяной бане в течение 10 минут. После охлаждения измеряли оптическую плотность при 660 нм относительно раствора сравнения (раствора NaCl 0,9 %). Ингибирование денатурации белка (в процентах) рассчитывали по формуле (2):

$$\% \text{Ингибирования} = 100 \times \left(1 - \frac{At}{Ac}\right), \quad (2)$$

где  $At$  – средняя абсорбция раствора тестируемого вещества;

$Ac$  – средняя абсорбция раствора контроля.

Концентрацию образцов для 50 % ингибирования (IC50) определяли путем построения графика зависимости процента ингибирования от концентрации тестируемого вещества.

Поскольку NADES извлечения солодки планируется использовать в качестве компонента трансдермального средства, важно оценить его противовоспалительное свойство при нанесении. Воспаление можно определить как реакцию кожи на травму, инфекцию или повреждение, обычно характеризующуюся повышением температуры, покраснением, болью, отеком или нарушением ее физиологических функций. Одной из характеристик и причин воспалительных процессов является денатурация тканевых белков. Следовательно, подавление денатурации белков препятствует развитию воспалительных изменений кожи [5]. В данной работе была исследована противовоспалительная активность в отношении коагуляции белков. Динамика ингибирования термической денатурации яичного альбумина представлена на рисунке 1.

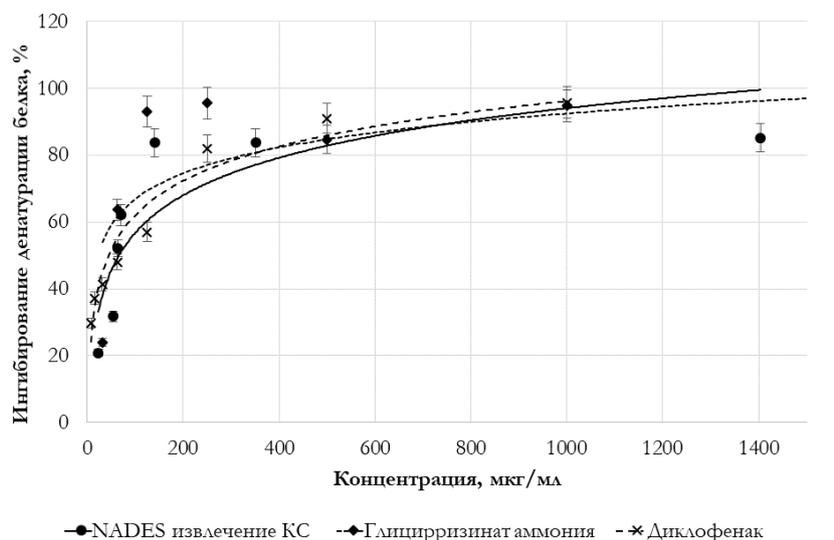
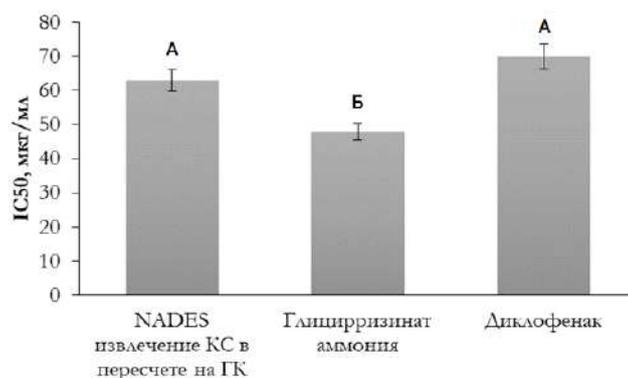


Рисунок 1. Динамика ингибирования термической денатурации яичного альбумина NADES извлечением КС (в пересчете на ГА), глицирризинатом аммония и диклофенаком

Как показано на рисунке 1, NADES извлечение корней солодки оказалось хорошим противовоспалительным средством. Подобно ранее описанным противовоспалительным свойствам экстрактов солодки, NADES извлечение продемонстрировало заметную активность по сравнению с положительным контролем – диклофенаком и глицирризинатом аммония. Из полученных данных видно, что NADES извлечение КС концентрационно-зависимо ингибирует денатурацию белка, причем максимальное ингибирование составляет 87 %. IC50 – концентрацию препарата (мкг/мл), вызывающую 50 % ингибирование денатурации белка рассчитывали по наклону кривой (рис. 2).



**Рисунок 2. IC50 NADES извлечения КС (в пересчете на ГА), в сравнении с референтными препаратами глицирризинатом аммония и диклофенаком. Различные буквы над планками погрешностей свидетельствуют о статистически значимой разнице ( $p < 0,05$ )**

Ингибирующая активность NADES извлечения КС (IC50 составило  $63 \pm 5$  мкг/мл) была эквивалентна активности диклофенака (IC50 составляют  $70 \pm 4$  мкг/мл), (значения  $1/IC_{50}$  составляют 0,016 и 0,014, соответственно). Глицирризинат аммония обладал наибольшей из тестируемых образцов противовоспалительной активностью: значение IC50 составило  $48 \pm 3$  мкг/мл (значение  $1/IC_{50}$  составило 0,021). Имеющиеся в литературе данные по противовоспалительной активности в отношении термической денатурации белка глициринового извлечения КС демонстрируют значения IC50 в диапазоне концентраций 30-50 мкг/мл [5]. Однако авторы связывают активность с присутствием фенольных соединений. Таким образом, полученные в данном исследовании значения IC50 для NADES извлечения коррелируют с имеющимися в литературе. Чистый растворитель не обладал противовоспалительной активностью (IC50 около 28000 мкг/мл).

**Заключение.** На модели термической денатурации яичного альбумина установлена ингибирующая активность NADES извлечения КС. Ингибирующая активность NADES извлечения была эквивалентна активности диклофенака. Противовоспалительная активность NADES извлечения может быть связана с ГК.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств.  
 61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья  
 76.31.00 Фармакология

#### ЛИТЕРАТУРА

- Pastorino G. [et al.]. Licorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review // Phytotherapy Research. 2018. Vol. 32(12). P. 2323-2339. DOI: 10.1002/ptr.6178.
- Leite C. S. [et al.]. The Anti-Inflammatory Properties of Licorice (*Glycyrrhiza glabra*)-Derived Compounds in Intestinal Disorders // International Journal of Molecular Science. 2022. Vol. 23(8). P.4121. DOI: 10.3390/ijms23084121.
- Pa I. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. Gooman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1996. P. 617–657
- Shikov A. N. [et al.]. 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 (22). P. 7690. DOI: 10.3390/molecules27227690\_
- Ciganović, P. [et al.]. Glycerolic Licorice Extracts as Active Cosmeceutical Ingredients: Extraction Optimization, Chemical Characterization, and Biological Activity // Antioxidants. 2019. Vol. 8 (10). P. 445. DOI: 10.3390/antiox8100445.

#### SUMMARY

##### **IN VITRO ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF NADES EXTRACT FROM GLYCYRRHIZA GLABRA L. ROOT**

**Shikova V.A.**, 3 year student (ORCID: 0000-0003-3028-4238, ResearcherID AFO-2873-20222)

Supervisors: **Flisyuk E.V.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0001-8077-2462)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
 197376, St. Petersburg, prof. Popova st., 14, Russian Federation

**E-mail:** veronika.shikova@spcpcu.ru

A natural deep eutectic solvent (NADES) consisting of lactic acid and sorbitol (1:3) was used for extraction the roots of *Glycyrrhiza glabra*. The content of glycyrrhizic acid in the NADES extract in terms of ammonium salt was  $0.35 \pm 0.01$  %. A heat inhibition model of egg albumin was used to study the anti-inflammatory properties of NADES extract from licorice roots. The inhibitory activity of NADES extract (IC50 was  $63 \pm 5$   $\mu$ g/ml) was comparable to that of diclofenac, and may be related to glycyrrhizic acid.

**Key words:** licorice; natural deep eutectic solvents; NADES; anti-inflammatory activity; glycyrrhizic acid, egg albumin.

## REFERENCES

1. Pastorino G. [et al.]. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review // *Phytotherapy Research*. 2018. Vol. 32(12). P. 2323-2339. DOI: 10.1002/ptr.6178.
2. Leite C. S. [et al.]. The Anti-Inflammatory Properties of Licorice (*Glycyrrhiza glabra*)-Derived Compounds in Intestinal Disorders // *International Journal of Molecular Science*. 2022. Vol. 23(8). P.4121. DOI: 10.3390/ijms23084121.
3. Pa I. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. *Gooman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1996. P. 617–657
4. Shikov A. N. [et al.]. 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 (22). P. 7690. DOI: 10.3390/molecules27227690\_
5. Ciganović, P. [et al.]. Glycerolic Licorice Extracts as Active Cosmeceutical Ingredients: Extraction Optimization, Chemical Characterization, and Biological Activity // *Antioxidants*. 2019. Vol. 8 (10). P. 445. DOI: 10.3390/antiox8100445.

УДК 615.45+577.352.2

### ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТА, ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И АСКОРБИЛПАЛЬМИТАТА В КАЧЕСТВЕ АНТИОКСИДАНТА В ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

Щеглов С.Д.<sup>1</sup>, студ. 5 курса Института фармации им. А.П. Нелюбина (ORCID: 0009-0002-0777-0422)

Руководители: Дмитриева М.В.<sup>2</sup>, канд. фарм. наук, с. н. с. лаборатории разработки лекарственных форм (ORCID: 0000-0001-6740-5692), Печенников В.М.<sup>1</sup>, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева (ORCID: 0000-0003-2972-5331),

Козлова Ж.М.<sup>1</sup>, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии (ORCID: 0000-0003-1525-732X)

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина 115522, Москва, Каширское ш., 24, Российская Федерация

**E-mail:** stepanshceglov@mail.ru

Изучена эффективность применения  $\alpha$ -токоферола ацетата, дигидрокверцетина и аскорбилпальмитата в качестве антиоксиданта для предотвращения перекисного окисления ненасыщенного соевого фосфотидилхолина (СФХ), входящего в состав липосомальной лекарственной формы (ЛЛФ) цифетрилина. Проведен сравнительный мониторинг индекса Кляйна в процессе хранения ЛЛФ цифетрилина, содержащей в составе одно из указанных выше соединений, как в форме дисперсии, так и лиофилизата. В результате установлено, что аскорбилпальмитат проявляет высокую антиоксидантную активность в отношении процесса перекисного окисления СФХ, и, следовательно, может рассматриваться в качестве перспективного стабилизатора липосомальных препаратов.

**Ключевые слова:** антиоксидант,  $\alpha$ -токоферола ацетат, дигидрокверцетин, аскорбилпальмитат, липосомальная лекарственная форма, соевый фосфатидилхолин, индекс Кляйна.

В ходе разработки и реализации технологического процесса производства липосом важно добиться сохранности основных структурообразующих компонентов – фосфолипидов (ФЛ). Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) приводят к рискам нестабильности продукта во время хранения, нарушается упорядоченность упаковки бислоя за счет образования гидропероксидов липидов и альдегидов, обрыва жирнокислотной цепи, что приводит к нестабильности дисперсии [1].

Одним из подходов повышения стабильности липосом является добавление антиоксиданта (АО). Наиболее эффективны против ПОЛ липосомальных ФЛ жирорастворимые АО. Это объясняется тем фактом, что липофильные АО способны самопроизвольно проникать через липидные мембраны и взаимодействовать с ними благодаря своему липофильному хвосту, то есть проявлять свое действие там, где инициируется окисление ФЛ [2].

Наиболее широко известным АО в липосомальной технологии является  $\alpha$ -токоферол, одна из природных молекул группы жирорастворимого витамина Е. Токоферола ацетат обладает холестериноподобной способностью действовать как пластификатор мембран и подавлять или устранять переход из геля в жидкость внутри двухслойных мембран.  $\alpha$ -Токоферол отдает атом водорода свободному радикалу пероксида липида (LOO•), восстанавливая его до гидропероксида (LOOH), и таким образом останавливает развитие ПОЛ. Свободный радикал витамина Е, образовавшийся в результате реакции, стабилен и не способен участвовать в развитии цепи [3, 4].

Дигидрокверцетин (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавонон) является сильным АО и одним из самых мощных поглотителей АФК, таких как O<sub>2</sub>•-, NO и ONOO-. Эффект кверцетина, поглощающий свободные R, основан на его способности отдавать протоны. Кроме того, кверцетин способен взаимодействовать и проникать через липидный бислой, и такая способность очень важна, поскольку существует положительная корреляция между способностью встраиваться в мембраны и антиоксидантной активностью [5].

Аскорбилпальмитат, сложный эфир аскорбиновой и пальмитиновой кислот, представляет собой высокобиодоступную жирорастворимую форму витамина С. В отличие от аскорбиновой кислоты, данное производное оказывает в меньшей степени витаминный эффект, но является более стабильным соединением с мощным антиоксидантным действием. Аскорбилпальмитат часто используется в препаратах для местного применения против окислительных изменений биологических компонентов кожи и в качестве АО для защиты липофильных ингредиентов в составах [6].

**Целью** данного исследования является изучение эффективности применения  $\alpha$ -токоферола ацетата, дигидрохверцетина и аскорбилпальмитата в качестве АО в ЛЛФ аналога гипоталамического гормона – цифетрилина.

**Материалы и методы.** ЛЛФ цифетрилина получали пленочным методом. Навески цифетрилина (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), СФХ S PC (Lipoid, Германия), холестерина  $\geq 99\%$  (Sigma-Aldrich, Japan) и полиэтиленгликоль-2000-дистеароилфосфатидилаэтаноламина (Lipoid, Германия), взятые в молярном соотношении 1:60:12:0,24, растворяли в хлороформе. Органический раствор переносили в круглодонную колбу и упаривали посредством роторного испарителя Heidolph Nei-VAP Advantage (Heidolph, Германия) при пониженном давлении и температуре  $38 \pm 2$  °C до формирования однородной пленки. Пленку досушивали под вакуумом и гидратировали с образованием липосомальной дисперсии, которую затем фильтровали и измельчали на экструдере Lipex™ Thermobarrel Extruder (Northern Lipids, Канада) под давлением с использованием нейлоновых мембран с диаметром пор 1,2 и 0,45 (ООО Палл Евразия, Россия) и поликарбонатных мембран с диаметром пор 0,2 мкм (Whatman, Великобритания). После экструзии липосомальную дисперсию дозировали во флаконы и подвергали сублимационному высушиванию в камере лиофильной сушки Gamma 2-16 LSC (Christ, Германия). В качестве криопротектора использовали сахарозу ЧДА (Химмед, Россия) в молярном соотношении сахароза/СФХ 4:1.

$\alpha$ -Токоферола ацетат (Sigma-Aldrich, Китай), дигидрохверцетин (ООО «ТАКСИФОЛИЯ», Россия) и аскорбилпальмитат (LobaChemie, Испания) вводили в модельные композиции липосом на стадии получения липидной пленки, растворяя навески АО в хлороформе ХЧ (Химмед, Россия) или спирте этиловом 95 % ФС.2.1.0036 (ЗАО «РФК», Россия) с учетом их растворимости. Исследовали антиоксидантные свойства  $\alpha$ -токоферола ацетата в концентрациях 0,2, 0,5, 1 и 2 мол.%, дигидрохверцетина – 0,5, 1, 1,5 и 2 мол.% и аскорбилпальмитата – 0,5, 1 и 2 мол.%. Для контроля использовали липосомальную дисперсию, не содержащую АО.

Анализ степени окисленности СФХ липосом цифетрилина до и после лиофилизации в процессе хранения проводили по критерию индекса окисленности посредством метода Кляйна с использованием спектрофотометра Cary 100 (Varian, Inc., Австралия). Лиофилизат ЛЛФ предварительно регидратировали водой очищенной. 0,4 мл липосомальной дисперсии цифетрилина помещали в колбу вместимостью 25 мл, добавляли 15–20 мл спирта этилового, перемешивали до получения прозрачного раствора и доводили спиртом до метки. Оптическую плотность полученного раствора измеряли относительно спирта этилового 95 % при длинах волн 233 и 215 нм и далее производили расчет индекса Кляйна ( $I_0$ ) по формуле:

$$I_0 = A_{233}/A_{215},$$

где  $A_{233}$  – оптическая плотность образца при длине волны 233 нм;  $A_{215}$  – оптическая плотность образца при длине волны 215 нм.

**Результаты.** Анализ  $I_0$  модельных образцов липосомальных дисперсий цифетрилина показал, что  $\alpha$ -токоферола ацетат и дигидрохверцетин неэффективны для предотвращения перекисного окисления СФХ в процессе хранения. По мере увеличения продолжительности хранения отмечается линейный рост значения индекса Кляйна независимо от концентрации АО (рисунки 1А и 1Б). При этом для образцов, содержащих витамин Е, характерен более быстрый подъем индекса относительно контроля, что свидетельствует о высокой скорости протекания реакции окисления соевого липида в присутствии данного АО. Таким образом,  $\alpha$ -токоферола ацетат оказывает прооксидантный эффект, способствуя ускорению процесса ПОЛ. Дигидрохверцетин замедляет реакции перекисного окисления СФХ, при этом уровень антиоксидантного действия коррелирует с концентрацией АО: так, спустя 7 суток хранения дисперсии значение  $I_0$  контроля увеличивается относительно начальной величины в 1,15 раза, образца с 0,5 мол.% АО – в 1,2 раза, с 1 мол.% АО – в 1,1 раза, с 2 мол.% АО – в 1,05 раза; через 28 суток значение  $I_0$  контроля и образца с 0,5 мол.% АО выше относительно начальной величины в 1,5 раза, с 1 мол.% АО – в 1,3 раза, с 2 мол.% АО – в 1,2 раза.

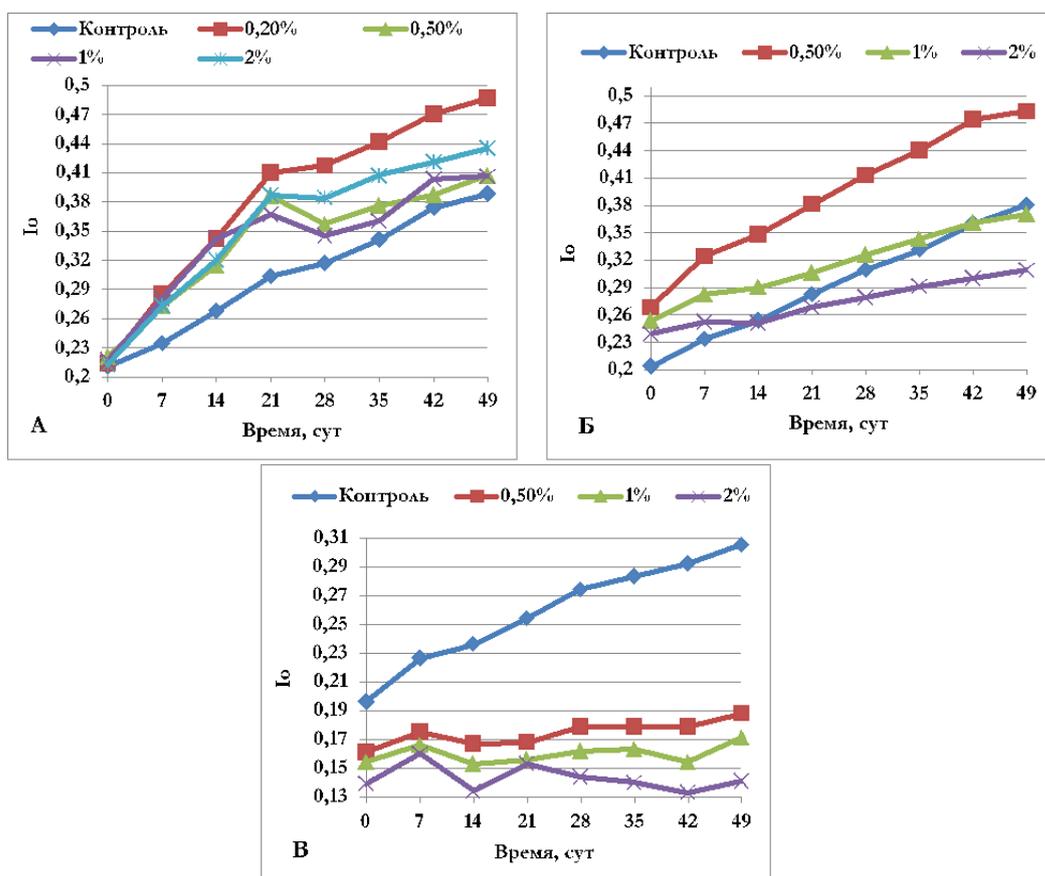


Рисунок 1. Графики мониторинга индекса Кляйна образцов липосом цифетрилина с токоферола ацетатом (А), дигидрокверцетином (Б), аскорбилпальмитатом (В)

В отличие от дигидрокверцетина аскорбилпальмитат тормозит процесс ПОЛ во всех исследуемых концентрациях, что характеризуется более низкими и относительно стабильными значениями индекса Кляйна образцов липосом цифетрилина по сравнению с контролем на протяжении 7 недель наблюдения. Согласно графикам мониторинга, представленным на рисунке 1В, значения индекса зависят от концентрации АО в липосомальной дисперсии, т.е. с увеличением доли аскорбилпальмитата отмечаются более низкие показатели. Полученные данные свидетельствуют о высокой антиоксидантной активности жирорастворимой формы аскорбиновой кислоты и перспективах ее применения для стабилизации ненасыщенных ФЛ в составе липосомальных препаратов.

Аналогичные результаты получены при мониторинге индекса Кляйна модельных образцов лиофилизированной ЛЛФ цифетрилина с исследуемыми АО, хранящихся в морозильной камере при температуре  $-18^{\circ}\text{C}$ . Установлено, что, как и в случае липосомальной дисперсии, витамин Е и дигидрокверцетин не препятствуют окислительному процессу СФХ в лиофилизате, что характеризуется постепенным ростом индекса Кляйна на протяжении периода исследования, и их введение в композицию не несет практического значения. В то же время при оценке изменения показателя окисленности для лиофилизированных липосом цифетрилина, содержащих производное аскорбиновой кислоты, отмечено его выраженное стабилизирующее действие в исследуемых концентрациях 1 и 2 мол.% (рис. 2).

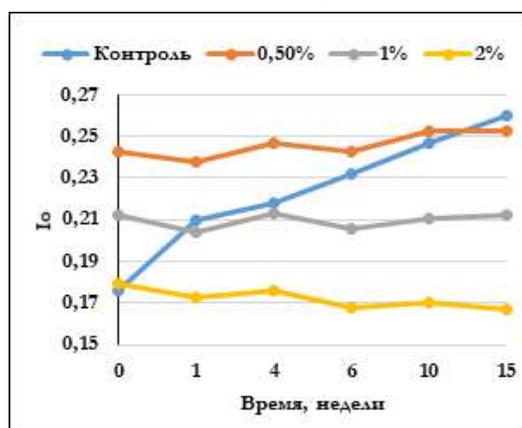


Рисунок 2. График мониторинга индекса Кляйна образцов лиофилизированных липосом цифетрилина с аскорбилпальмитатом

**Заключение.** В результате проведенных исследований изучена эффективность применения  $\alpha$ -токоферола ацетата, дигидрокверцетина и аскорбилпальмитата в качестве АО в ЛДФ цифетрилина. Установлено, что жирорастворимое производное аскорбиновой кислоты проявляет высокую антиоксидантную активность в отношении процесса ПОЛ и, следовательно, может рассматриваться в качестве перспективного стабилизатора липосомальных препаратов.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств  
61.45.39 Готовые лекарственные формы

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Стадниченко А.В., Краснопольский Ю.М., Ярных Т.Г. Исследование окисленности фосфолипидов при получении липосом с цитостатиками // Вестник фармации. 2017. N 3 (77). С. 29–33.
2. Cengiz A., Schroën K., Berton-Carabin C. Towards oxidatively stable emulsions containing iron-loaded liposomes: the key role of phospholipid-to-iron ratio // Foods. 2021. Vol. 10 (6). P. 1293. DOI: 10.3390/foods10061293.
3. Маханова Р.С. К вопросу изучения перекисного окисления липидов // Известия оренбургского государственного аграрного университета. 2011. Т. 1. N 29-1. С. 231-234.
4. Gamage R.S., Smith B.D. Spontaneous transfer of indocyanine green from liposomes to albumin is inhibited by the antioxidant  $\alpha$ -tocopherol // Langmuir. 2022. Vol. 38(39). P. 11950–11961. DOI: 10.1021/acs.langmuir.2c01715
5. Dorostkar H. [et al.]. Reduction of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Co-Administration of Smart Liposomal Doxorubicin and Free Quercetin: In Vitro and In Vivo Studies // Pharmaceutics. 2023. Vol. 15(7). P. 1920. DOI: 10.3390/pharmaceutics15071920
6. Li J. [et al.]. Co-delivery of docetaxel and palmitoyl ascorbate by liposome for enhanced synergistic antitumor efficacy. // Sci Rep. 2016. Vol. 6(7). P. 38787. DOI: 10.1038/srep38787

#### SUMMARY

#### TO STUDY THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF TOCOPHEROL ACETATE, DIHYDROQUERCETIN AND ASCORBYL PALMITATE AS AN ANTIOXIDANT IN LIPOSOMAL DOSAGE FORM

**Shceglov S.D.**<sup>1</sup>, 5<sup>th</sup> year student of the A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy (ORCID: 0009-0002-0777-0422)

Scientific supervisors: **Dmitrieva M.V.**<sup>2</sup>, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher, Laboratory for the development of dosage forms (ORCID: 0000-0001-6740-5692),

**Pechennikov V.M.**<sup>1</sup>, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named by A.P. Arzamastsev (ORCID: 0000-0003-2972-5331),

**Kozlova Zh.M.**<sup>1</sup>, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology (ORCID: 0000-0003-1525-732X)

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

bldg. 2, 8, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

24, Kashirskoye sh., Moscow, 115522, Russian Federation

**E-mail:** stepanshceglov@mail.ru

The effectiveness of the use of  $\alpha$ -tocopherol acetate, dihydroquercetin and ascorbyl palmitate as an antioxidant to prevent the peroxidation of unsaturated soy phosphatidylcholine (SPC), which is part of the liposomal dosage form (LDF) of cifertrilin, has been studied. A comparative monitoring of the Klein index was carried out during the storage of LDF cifertrilin containing one of the above compounds, both in the form of dispersion and lyophilizate. As a result, it was found that ascorbyl palmitate exhibits high antioxidant activity in relation to the process of peroxidation of SPC, and, therefore, can be considered as a promising stabilizer of liposomal preparations.

**Key words:** *antioxidant,  $\alpha$ -tocopherol acetate, dihydroquercetin, ascorbylpalmitate, liposomal dosage form, soy phosphatidylcholine, Klein index*

#### REFERENCES

1. Stadnichenko A.V., Krasnopolsky Yu.M., Yarnykh T.G. Investigation of phospholipid oxidation in the preparation of liposomes with cytostatics // Bulletin of Pharmacy. 2017. N 3 (77). P. 29-33. (In Russ.)
2. Cengiz A., Schroën K., Berton-Carabin C. Towards oxidatively stable emulsions containing iron-loaded liposomes: the key role of phospholipid-to-iron ratio // Foods. 2021. Vol. 10 (6). P. 1293. DOI: 10.3390/foods10061293.
3. Makhanova R.S. On the issue of studying lipid peroxidation // Izvestiya Orenburg State Agrarian University. 2011. Vol.1 (29-1) P. 231-234. (In Russ.)
4. Gamage R.S., Smith B.D. Spontaneous transfer of indocyanine green from liposomes to albumin is inhibited by the antioxidant  $\alpha$ -tocopherol // Langmuir. 2022. Vol. 38(39). P. 11950–11961. DOI: 10.1021/acs.langmuir.2c01715
5. Dorostkar H. [et al.]. Reduction of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Co-Administration of Smart Liposomal Doxorubicin and Free Quercetin: In Vitro and In Vivo Studies // Pharmaceutics. 2023. Vol. 15 (7). P. 1920. DOI: 10.3390/pharmaceutics15071920

УДК 615.454

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЭМУЛЬГЕЛЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

**Якимов К.Д.**<sup>1</sup>, асп. 1 г.о. (ORCID: 0000-0001-5591-2558), **Ахремцева А.А.**<sup>2</sup>, уч. 10 кл., **Каява В.А.**<sup>3</sup>, уч. 10 кл.

Руководители: **Флисюк Е.В.**<sup>1</sup>, д. фарм. н., профессор (ORCID: 0000-0001-8077-2462),

**Ногаева У.В.**<sup>1</sup>, к.фарм.н., ст. научн. сотр. GMP тренинг-центра (ORCID: 0000-0002-8214-7553)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Лицей №623 им. И.П. Павлова, 194356, г. Санкт-Петербург ул. Есенина, д.22, к.3

<sup>3</sup>Лицей № 214, 191025, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 8, Российская Федерация

**E-mail:** kirill.yakimov@spcru.ru

Настоящее исследование направлено на разработку эмульгеля противовоспалительного действия на основе мелоксикама. В ходе работы были охарактеризованы свойства действующего вещества, подобран состав вспомогательных компонентов, определена технологическая последовательность изготовления и проведена оценка некоторых свойств готового продукта.

**Ключевые слова:** мягкие лекарственные формы, эмульгель, мелоксикам, воспаление.

Эмульгели – это перспективные системы доставки лекарственных и косметических средств, представляющие собой смесь эмульсии и геля [1]. Правильный выбор основных компонентов определяет их стабильность и эффективность. Основными преимуществами такой мягкой лекарственной формы (МЛФ) является пролонгированное высвобождение, повышенная биодоступность, возможность сочетания как гидрофильных, так и гидрофобных компонентов [1]. В настоящее время проводятся исследования в области разработки состава и технологии эмульгелей различного назначения, например, для терапии крапивницы [2], доставки различных компонентов растительного происхождения [3], особое внимание уделяется созданию рецептур, обладающих противовоспалительной активностью [4].

**Целью** представляемого исследования стала разработка состава и технологии эмульгеля, содержащего мелоксикам.

Для достижения поставленной цели было необходимо решить ряд **задач**:

1. Охарактеризовать физико-химические и технологические свойства мелоксикама;
2. Подобрать состав вспомогательных веществ, определить оптимальную технологию получения композиций на основе карбомера и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ);
3. Определить оптимальный состав итогового эмульгеля, представить его характеристику по таким показателям, как рН, микроскопия, коллоидная и термическая стабильность, структурно-механические свойства.

В качестве объекта исследования был выбран нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) мелоксикам (ФС.2.1.0025, ГФ XV).

В ходе разработки состава эмульгеля использовали ряд вспомогательных веществ, которые, в зависимости от назначения, можно разделить на следующие группы:

о Для получения масляной фазы: парафин жидкий (вазелиновое масло, Rajol WP-150, Индия), пропиленгликоль (Экос-1, Россия), левоментол (Индия), эмульгатор 1 – сорбитан стеарат (СПЭН-60, Китай).

о Для получения водной фазы: вода очищенная (ФС.2.2.0020, ГФ XV), эмульгатор 2 – полисорбат 20 (твин-20, Индия).

о Для получения гелевой структуры:

*Вариант 1* – карбомер (Carbopol® 980NF, Noveon®, США), триэтаноламин (АО «ЛенРеактив», Россия), вода очищенная (ФС.2.2.0020, ГФ XV).

*Вариант 2* – ГПМЦ (Benecel™ E10 RH-CR, Ashland, США), вода очищенная (ФС.2.2.0020, ГФ XV).

о Консервант: калия сорбат (Китай).

Исследование проводили на базе участка мягких лекарственных форм и лаборатории контроля качества GMP тренинг-центра СПХФУ. В ходе работы использовали следующее оборудование: мешалку с верхним приводом (Heidolph RZR 2000, Германия), рН-метр Аквилон 410 (Россия), центрифугу MPW-352R (Польша), магнитную мешалку (КА® С-MAG HS 7, Китай), программируемый реометр Brookfield DV-III Ultra Base Unit Rev.B. (США) с ПО Brookfield Reocalc® (США), лазерный анализатор частиц «Микросайзер» 201С (ООО «ВА Инстальт», Россия), камеру термостатируемую Memmert HPP110 (Германия).

На первом этапе исследования установили, что мелоксикам представляет собой светло-жёлтый аморфный порошок, который практически нерастворим в воде. Результаты оценки распределения частиц, проведённой с помощью лазерного анализатора, свидетельствовали о том, что около 90 % частиц рассматриваемого НПВП находится в диапазоне до 50 мкм.

Для введения мелоксикама в состав МЛФ в качестве вспомогательной жидкости использовали пропиленгликоль, поскольку такое сочетание ранее показало возможность получения стабильной композиции [5].

Согласно данным литературы, добавление левоментола в состав МЛФ позволяет увеличить проницаемость кожи и усилить обезболивающий и противовоспалительный эффект НПВП [6], поэтому данный компонент включили в масляную фазу разрабатываемой рецептуры.

Апробированная технологическая последовательность получения эмульгелей включала три основных этапа: получение эмульсии, получение гелевой основы, объединение двух систем между собой. Компонентные составы каждой фазы, последовательность их получения и смешения отражены на рисунке 1.

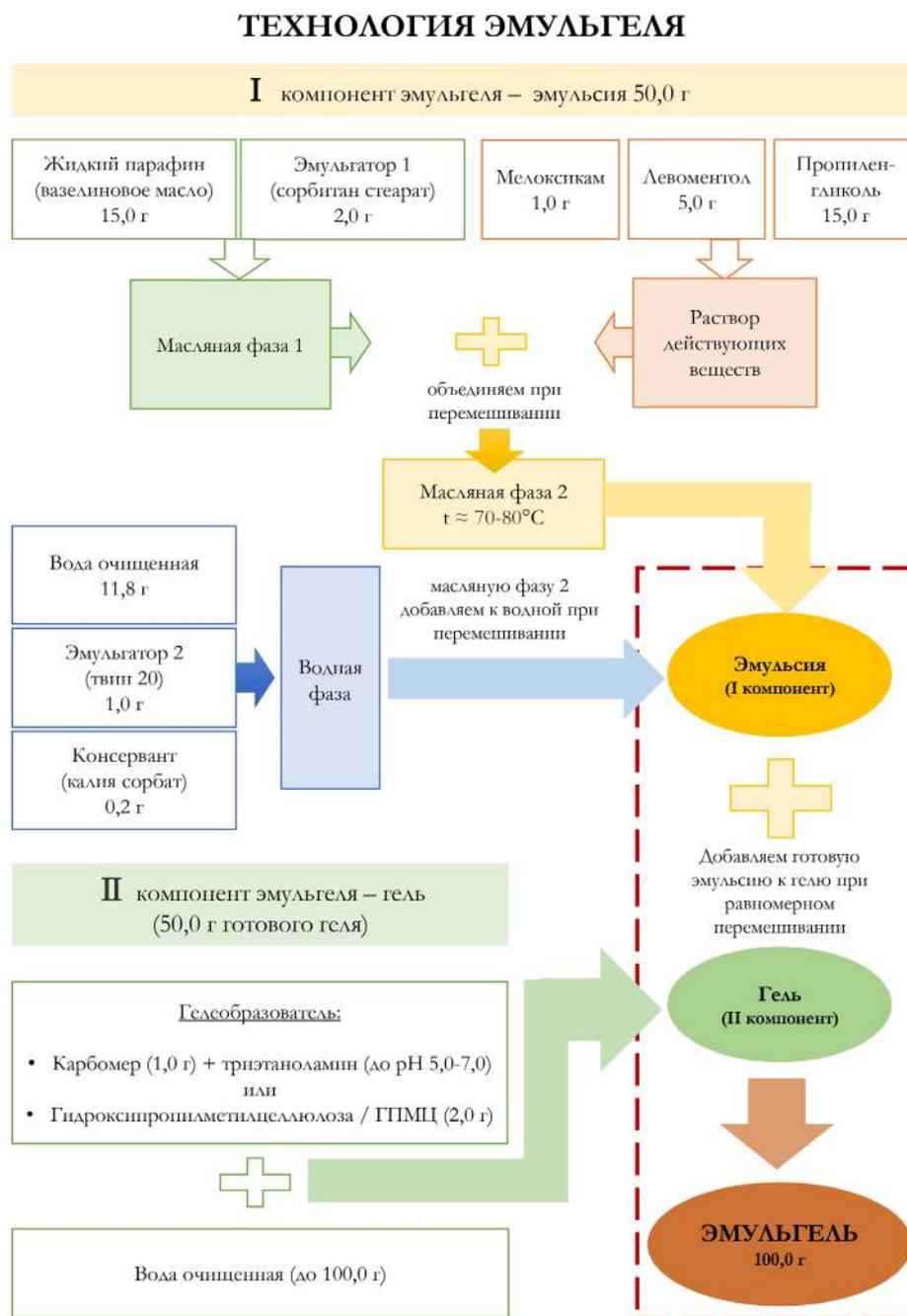


Рисунок 1. Состав и технологическая последовательность получения эмульгеля

По внешнему виду эмульгели на основе карбомера и ГПМЦ представляли собой системы светло-жёлтого цвета с характерным запахом левоментола и pH равным  $6,10 \pm 0,05$  и  $5,80 \pm 0,05$  соответственно.

Ввиду того, что при оценке коллоидной стабильности, проведённой в соответствии с методикой ГОСТ 29188.3-91, у состава на основе ГПМЦ, в отличие от эмульгеля на карбомере, наблюдалось расслоение системы и выпадение осадка мелоксикама было решено отказаться от дальнейшей работы с данным гелесобразователем и сосредоточиться на характеристике системы с карбомером (далее – *итоговый/разработанный состав эмульгеля*).

Эмульсии (I компонент эмульгеля) и разработанный состав эмульгеля были изучены с использованием цифрового микроскопа (рисунок 2). Наблюдаемые картины подтверждают получение гетерогенной системы, включающей, как гидрофобные, так и гидрофильные компоненты.

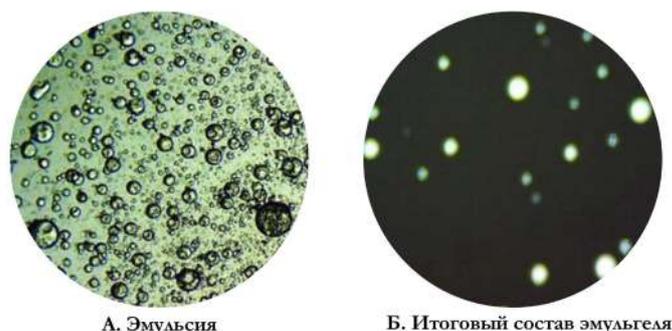


Рисунок 2. А. Микроскопия эмульсии, Б. Микроскопия итогового состава эмульгеля с использованием красителя – метиленового синего (ув. 4)

Оценку структурно-механических свойств итогового состава проводили с использованием программируемого реометра. График зависимости вязкости от скорости вращения шпинделя представлен на рисунке 3.

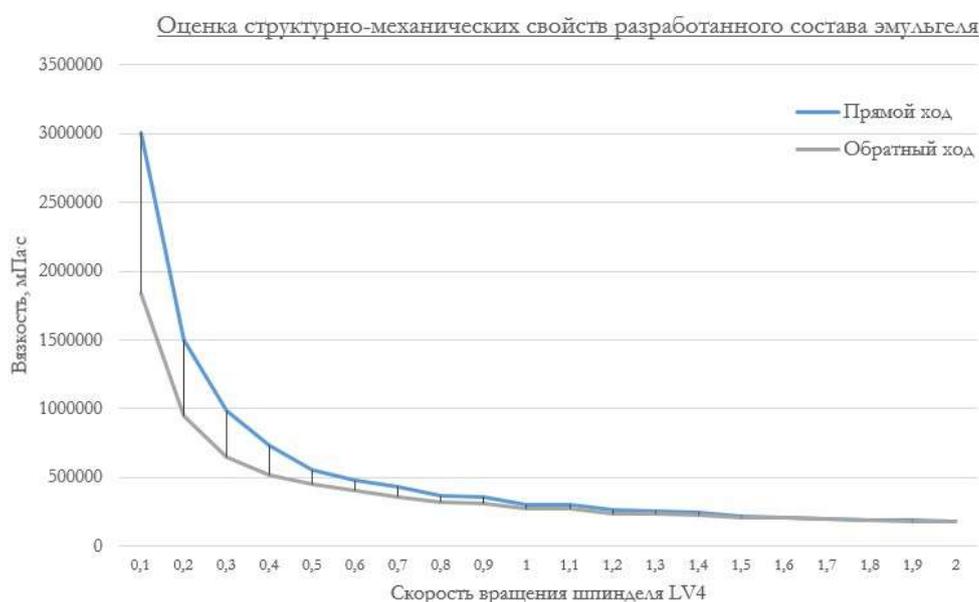


Рисунок 3. Зависимость динамической вязкости (мПа·с) от скорости вращения шпинделя (об/мин)

При увеличении скорости вращения шпинделя (увеличения скорости сдвига) наблюдается снижение эффективной вязкости под воздействием возрастающих сил деформации при прямом ходе выполнения эксперимента и противоположная зависимость с небольшим запаздыванием при обратном ходе, а это, в свою очередь, является свидетельством наличия структуры в итоговом образце эмульгеля.

В результате проведённого исследования был разработан и охарактеризован состав эмульгеля на основе НПВП – мелоксикама. Показано, что использование карбомера в качестве гелеобразующего компонента способствует формированию стабильной системы, обладающей удовлетворительными структурно-механическими свойствами.

Полученные результаты могут быть использованы в дальнейшей научно-исследовательской работе при создании систем доставки различных лекарственных и косметических компонентов посредством их включения в состав эмульгелей.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств
- 61.45.39 Готовые лекарственные формы

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Milutinov J. [et al.]. Emulgels: Promising Carrier Systems for Food Ingredients and Drugs // *Polymers*. 2023. Vol. 15(10). P. 2302. DOI: 10.3390/polym15102302
2. Khan B. A. [et al.]. Carbopol emulgel loaded with ebastine for urticaria: Development, characterization, in vitro and in vivo evaluation // *Drug Delivery*. 2022. Vol. 29(1). P. 52-61. DOI: 10.1080/10717544.2021.2015483
3. Tasneem R. [et al.]. Development and cosmeceutical evaluation of topical emulgel containing Albizia lebbeck bark extract // *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022. Vol. 21(4). P. 1588-1595. DOI: 10.1111/jocd.14244

4. Khan B. A. [et al.]. Fabrication and characterizations of pharmaceutical emulgel co-loaded with naproxen-eugenol for improved analgesic and anti-inflammatory effects // *Gels*. 2022. Vol. 8(10). P. 608. DOI: 10.3390/gels8100608
5. Ногаева У. В. [и др.]. Разработка состава и технологии комбинированного геля для терапии остеоартроза с фармакологическим обоснованием содержания компонентов // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021. Т. 10. N 4. С. 69-78. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-69-78
6. Каратеев А. Е., Лила А. М. Локальные формы НПВП: современный взгляд на эффективность и безопасность // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2019. Т. 3. N 11-2. С. 75-80.

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF ANTI-INFLAMMATORY EMULGEL

**Yakimov K.D.**<sup>1</sup>, 1<sup>st</sup> year postgraduate student (ORCID: 0000-0001-5591-2558),

**Ahremceva A.A.**<sup>2</sup>, 10<sup>th</sup> grade student, **Kajava V.A.**<sup>3</sup>, 10<sup>th</sup> grade student

Scientific supervisor: **Flisyuk E.V.**<sup>1</sup>, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0001-8077-2462),

**Nogaeva U.V.**<sup>1</sup>, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher at GMP training-center  
(ORCID: 0000-0002-8214-7553)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>Licej №623 imeni I.P. Pavlova, 22, Esenina St., St. Peterburg, 194356, Russian Federation

<sup>3</sup>Licej №214, 8, Majakovskogo St., St. Peterburg, 191025, Russian Federation

**E-mail:** kirill.yakimov@spcpu.ru

The present study aims to develop an anti-inflammatory emulgel based on meloxicam. In the course of work the properties of the active substance were characterized, the composition of excipients was selected, the technological sequence of manufacturing was determined and some properties of the finished product were evaluated.

**Key words:** *soft dosage forms, emulgel, meloxicam, inflammation.*

## REFERENCES

1. Milutinov J. [et al.]. Emulgels: Promising Carrier Systems for Food Ingredients and Drugs // *Polymers*. 2023. Vol. 15(10). P. 2302. DOI: 10.3390/polym15102302
2. Khan B. A. [et al.]. Carbopol emulgel loaded with ebastine for urticaria: Development, characterization, in vitro and in vivo evaluation // *Drug Delivery*. 2022. Vol. 29(1). P. 52-61. DOI: 10.1080/10717544.2021.2015483
3. Tasneem R. [et al.]. Development and cosmeceutical evaluation of topical emulgel containing Albizia lebbbeck bark extract // *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022. Vol. 21(4). P. 1588-1595. DOI: 10.1111/jocd.14244
4. Khan B. A. [et al.]. Fabrication and characterizations of pharmaceutical emulgel co-loaded with naproxen-eugenol for improved analgesic and anti-inflammatory effects // *Gels*. 2022. Vol. 8(10). P. 608. DOI: 10.3390/gels8100608
5. Nogaeva U.V. [et al.]. Development of the composition and technology of a combined gel for the treatment of osteoarthritis with a pharmacological rationale for the content of components // *Drug development & registration*. 2021. Vol. 10(4). P. 69-78. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-69-78 (In Russ.)
6. Karateev A. E., Lila A. M. Lokal'nye formy NPVP: sovremennyy vzglyad na effektivnost' i bezopasnost' // *Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie*. 2019. Т. 3. N 11-2. P. 75-80. (In Russ.)



**ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ  
СИСТЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ  
НАСЕЛЕНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**

**АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ  
АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН**

**Акраева К.М.**<sup>1</sup>, асп., ст. преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин (ORCID: 0000-0001-9753-131),  
**Садыков Н.Х.**<sup>1</sup>, маг., заместитель декана школы фармации, преподаватель (ORCID: 0000-0001-6394-5560),

**Кайдарова А.Р.**<sup>1</sup>, студ. 4 курса, год обучения – 2024

Научный руководитель: **Мироненкова Ж.В.**<sup>2</sup>, доктор фармацевтических наук,  
профессор кафедры МФТВ (ORCID: 0000-0003-1029-093X)

<sup>1</sup>НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, 010000, ул. Сарыарка 33, Республика Казахстан

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А

**E-mail:** akraeva.karlygash@spcru.ru

Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Казахстан (РК) от 23.09.2020 № ҚР ДСМ-108/2020 относится к социально значимым заболеваниям. Антиретровирусные препараты (АРВ-препаратов) способствуют подавлению репликации ВИЧ, что приводит к улучшению качества жизни людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), снижению их смертности. АРВ-препараты в соответствии с приказом и.о. Министерства здравоохранения Республики Казахстан (РК) от 03.03.2023 № 35 входят в Перечень стратегически важных лекарственных средств, что подчеркивает важность обеспечения их доступности в контроле над распространением инфекции. В ходе анализа ассортимента, представленного в Государственном реестре ЛС и МИ, государственных закупок АРВ в РК установлена необходимость снижения импортозависимости в данной области. Проведенный анализ рассматривает актуальные тенденции в развитии импортозамещения.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, ассортимент, стратегически важные препараты, люди, живущие с ВИЧ.

В течение многих десятилетий ВИЧ-инфекция остается значительной проблемой для здравоохранения в большинстве стран мира. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в РК повысилась с 18,4 в 2021 г. до 20,3 на 100 тыс. человек в 2022 г. На сегодняшний день деятельность системы здравоохранения РК направлена на реализацию цели, заявленной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), реализуемой в программе Объединенной программы Организации Объединённых Наций по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС, UNAIDS), заключающейся в достижении стратегии «95-95-95» к 2025 году, согласно которой 95 % ЛЖВ должны знать о своем статусе, 95 % получать антиретровирусную терапию (АРТ) и 95 % иметь неопределяемую вирусную нагрузку (ВН) [1]. В соответствии с данными отчетов Международной коалиции по готовности к лечению Восточная Европа и Центральная Азия (ГПРС ЕЕСА) к концу 2022 г. в РК 87 % людей знают о своем ВИЧ-статусе, 84 % из них получают АРТ, а доля ЛЖВ, имеющих неопределяемую ВН, составляет 87 % [3]. Из цифровых данных по РК следует, что не все ЛЖВ знают о своем статусе, получают АРТ, имеют неопределяемую ВН. Следует отметить, что в 2021 г. было зафиксировано 33 случая сбоев в обеспечении АРВ-препаратами, в 2022 г. – 25 случаев сбоев [4, 5].

**Цель исследования:** выявление актуальных аспектов импортозамещения АРВ-препаратов в Республике Казахстан.

Для проведения исследования были применены аналитико-сравнительный и статистический методы, а также маркетинговый анализ. Были изучены материалы из открытых источников и официальных сайтов ГПРС ЕЕСА, СК-Фармации, а также научные статьи, опубликованные в базах данных Cyberleninka, Elibary, PubMed. Материалами исследования являлись данные о зарегистрированных лекарственных препаратах из Государственного реестра лекарственных средств и медицинских изделий РК, данные государственных закупок АРВ-препаратов. Поиск АРВ-препаратов производился по международным непатентованным наименованиям (МНН), торговым наименованиям (ТН), анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ-классификация), фармакотерапевтической и фармакологической группам.

Структуризация ассортимента АРВ-препаратов на фармацевтическом рынке РК показала, что на начало 2024 г. в Государственном реестре ЛС и МИ РК имеют регистрационное удостоверение 68 ТН (торговых наименований) по 23 МНН АРВ-препараты в разных дозировках и формах (преимущественно, таблетки). При этом в ассортименте АРВ-препаратов преобладают дженерики (68 %) от общего числа АРВ-препаратов. Анализ АРВ-препаратов по странам-производителям выявил, что лидером в поставке оригинальных препаратов является Канада, в поставке дженериков – Индия, составляя 10 % и 36 % от общего ассортимента АРВ-препаратов соответственно (табл. 1). Дженерики индийского производства составляют 80 % объема глобальных поставок АРВ-препаратов за счет более низкой цены по сравнению с оригинальным АРВ-препаратом [6].

**Таблица 1 – Структуризация дженериков и оригинальных АРВ-препаратов, имеющих регистрационное удостоверение в РК, по странам-производителям**

№	Страна	Количество	Доля, %	Страна	Количество	Доля, %
<b>Оригинальные</b>				<b>Дженерики</b>		
1	Канада	7	10	Индия	36	53
2	Польша	6	9	Казахстан	6	9
3	Великобритания	2	3	Пакистан	1	1

№	Страна	Количество	Доля, %	Страна	Количество	Доля, %
<b>Оригинальные</b>				<b>Дженерики</b>		
4	Германия	2	3	Россия	1	1
5	Италия	2	3	Словения	1	1
6	Пуэрто-Рико	1	1	Турция	1	1
7	Россия	1	1			
8	США	1	1			
	<b>Итого</b>	22	32	<b>Итого</b>	46	68

Структуризация по группам закупаемых в РК АРВ-препаратов показала, что на фармацевтическом рынке РК были представлены: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы интегразы (ИИ), ингибиторы протеазы (ИП), комбинированные АРВ-препараты, которые отличаются по механизму действия, изменяя активность вируса. Наиболее предпочтительными группами АРВ-препаратов стали НИОТ (22 ТН), а также АРВ-препараты в виде фиксированной комбинации доз (25 ТН) (рис. 1). Возможно, данный выбор связан с их эффективностью в снижении ВН, а также удобством применения, при котором уменьшается количество принимаемых таблеток, повышается комплаенс ЛЖВ.

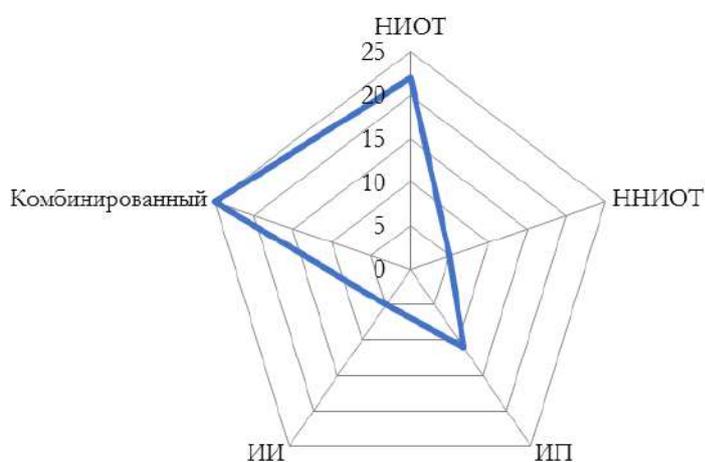


Рисунок 1. Макроконтуры ассортимента АРВ-препаратов в РК по группам

Отечественными производителями «Абди Ибрахим Глобал Фарм» и «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» представлены 5 МНН, имеющих 6 ТН АРВ-препаратов. Из них 5 ТН относятся к классу НИОТ, 1 ТН в виде фиксированной комбинации доз (табл. 2). Необходимо обеспечить развитие и расширение отечественного производства АРВ-препаратов для повышения их физической и экономической доступности [7].

Таблица 2 – Зарегистрированные в РК АРВ-препараты

№	ТН	МНН, дозировка	Группа	Вид лекарственной формы	Производитель
1	Зидоас	Зидовудин, 100 мг	НИОТ	Капсулы	Абди Ибрахим Глобал Фарм
2	Мивукс®	Ламивудин, 100 мг	НИОТ	Таблетки	Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика
3	Ламнас® 150	Ламивудин, 150 мг	НИОТ	Таблетки	Абди Ибрахим Глобал Фарм
4	Виракар®	Абакавир, 300 мг	НИОТ	Таблетки	Абди Ибрахим Глобал Фарм
5	Тенобел®	Тенофовир, 300 мг	НИОТ	Таблетки	Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика
6	Дуолазид	Зидовудин и ламивудин, 300 мг/150 мг	Комбинированный	Таблетки	Абди Ибрахим Глобал Фарм

Имеются случаи перебоев в поставках импортных АРВ-препаратов [5], что вызывает беспокойство по поводу лекарственной независимости РК. Так в 2021 и 2022 гг. были зафиксированы перебои по АРВ-препаратам: долутегравир, тенофовир/эмтрицитабин, абакавир/ламивудин, тенофовир/эмтрицитабин/эфаверенз, абакавир/ламивудин/долутегравир [2, 3].

Доказательством импортозависимости РК в области производства АРВ-препаратов служит объем закупок отечественных АРВ-препаратов в 2022 г., который составил 4,28 % в натуральном выражении. По данным отчета закупок АРВ-препаратов было выделено 11 305 744 343 тг., что составляет 1,78 % от общего объема закупок Единого Дистрибьютора в 2022 г. в стоимостном выражении [3].

Структуризация АРВ-препаратов по странам – держателям регистрационных удостоверений показала их долю в общем объеме закупок в стоимостном выражении: Германия – 28,27 %; Индия – 27,44 %; Италия – 18,62 %; Великобритания – 13,04 %; Канада – 9,58 %; Казахстан – 2,35 %; Польша – 0,69 %; США – 0,02 %. При этом дженерики представлены 6 позициями (23 %), остальные 20 – оригинальные (77 %). Отмечалось преобладание группы дженериков в натуральном выражении, в то время как в стоимостном выражении преобладала группа оригинальных АРВ (рис. 2).

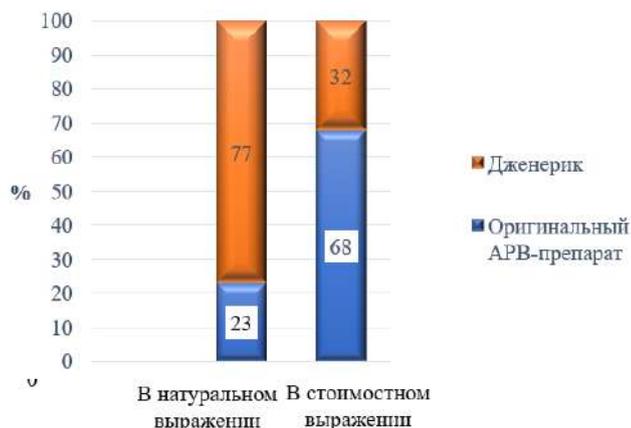


Рисунок 2. Соотношение объёмов закупок оригинальных и дженериковых АРВ-препаратов в РК в 2022 г.

В настоящее время Правительство РК ориентировано на импортозамещение и развитие отечественного производства. Разработана дорожная карта «Доведение на внутреннем рынке доли лекарств отечественного производства до 50 %», которая входит в состав плана действия по реализации предвыборной программы Президента РК «Справедливый Казахстан – для всех и для каждого. Сейчас и навсегда» [8]. В 2022 г. был подписан Меморандум о взаимопонимании и сотрудничестве между товариществом с ограниченной ответственностью «СК-Фармация», имеющей 100 % долю участия Минздрава РК и входящей в структуру акционерного общества «Фонд национального благосостояния «Самрук-Казына», и АО «Фонд развития промышленности», одной из целей которого является финансирование проектов импортозамещения [9]. Именно данные действия станут опорной точкой к расширению доли отечественных АРВ-препаратов.

Таким образом, в настоящее время представляется актуальным поддержка и расширение отечественного производства АРВ-препаратов, что обеспечит доступность АРВ-препаратов, снижение финансовых затрат на лекарственное обеспечение в системе здравоохранения. Выдача бессрочных регистрационных удостоверений согласно приказу № ҚР ДСМ-16 от 9 февраля 2021 г. «Об утверждении правил государственной регистрации, перерегистрации лекарственного средства или медицинского изделия, внесения изменений в регистрационное досье лекарственного средства или медицинского изделия» позволит обеспечить более устойчивую работу фармацевтического рынка [10]. Учитывая поддержку со стороны Правительства РК, а также сотрудничество с Фондом, который готов инвестировать в проекты по импортозамещению, прослеживается тенденция более интенсивного развития отечественного производства АРВ-препаратов. Учитывая преобладание дженериков в натуральном выражении на фармацевтическом рынке РК, отечественные производители обладают существенным потенциалом для производства отечественных АРВ-препаратов.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 06.71.47 Экономика здравоохранения и социального обеспечения
- 76.01.11 Современное состояние и перспективы развития
- 82.15.17 Экономические методы управления

## ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ и СПИД // Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (дата обращения: 14.02.2024)
2. Отчет по закупкам препаратов для лечения ВИЧ-инфекции и ВГС в Казахстане за 2021 год // ГПРС ЕЕСА. URL: <https://itpc-eeca.org/2022/07/18/otchet-po-zakupkam-arv-preparatov-dlya-lecheniya-vich-infekcii-i-preparatov-dlya-lecheniya-virusnogo-gepatita-s-v-rk-za-2021-godu/> (дата обращения: 14.02.2024).
3. Отчет по исследованию закупок АРВ-препаратов для лечения ВИЧ и препаратов для лечения вирусного гепатита С в Казахстане в 2022 году // ГПРС ЕЕСА. URL: <https://itpc-eeca.org/2023/08/07/otchet-po-issledovaniyu-zakupok-arv-preparatov-dlya-lecheniya-vich-i-preparatov-dlya-lecheniya-virusnogo-gepatita-s-v-kazahstane-v-2022-godu/> (дата обращения: 14.02.2024)
4. О перебоях в Казахстане в 2021 году // Pereboi.kz. URL: <https://pereboi.kz/2022/02/11/o-pereboyah-v-kazahstane-v-2021-godu/> (дата обращения: 14.02.2024)
5. О перебоях в Казахстане в 2022 году // Pereboi.kz. URL: <https://pereboi.kz/2023/03/02/o-pereboyah-v-kazahstane-v-2022-godu/> (дата обращения: 14.02.2024)
6. Овечкина О. М. Развитие и перспективы взаимной торговли товарами медицинского назначения между Индией и странами Евразийского экономического союза // Большая Евразия: развитие, безопасность, сотрудничество. 2023. №6-1. С. 444-448.

7. Ноздрачёв М. А. Национальная лекарственная безопасность и национальная лекарственная независимость: сущность и роль в обеспечении национальной безопасности государства // Вестник ГУУ. 2012. №4.
8. О мерах по реализации предвыборной программы Президента Республики Казахстан «Справедливый Казахстан – для всех и для каждого. Сейчас и навсегда»: указ Президента Республики Казахстан от 26 ноября 2022 года № 2 // ИПС «Әділет». URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/U2200000002> (дата обращения: 14.02.2024).
9. Фонд развития промышленности поддержит проекты по производству фармпрепаратов и медоборудования // СК-Фармация. URL: [https://sk-pharmacy.kz/rus/press-centr/smi\\_o\\_nas/fond-razvitiya-promyshlennosti-podderzhit-proektyi-po-proizvodstvu-farm-preparatov-i-medoborudovaniya](https://sk-pharmacy.kz/rus/press-centr/smi_o_nas/fond-razvitiya-promyshlennosti-podderzhit-proektyi-po-proizvodstvu-farm-preparatov-i-medoborudovaniya) (дата обращения: 14.02.2024).
10. Об утверждении правил государственной регистрации, перерегистрации лекарственного средства или медицинского изделия, внесения изменений в регистрационное досье лекарственного средства или медицинского изделия: приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 9 февраля 2021 года № КР ДСМ-16. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 11 февраля 2021 года № 22175 // ИПС «Әділет». URL: [adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022175](https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022175) (дата обращения: 14.02.2024).
11. Государственный реестр лекарственных и медицинских изделий. URL: [http://register.ndda.kz/category/search\\_prer](http://register.ndda.kz/category/search_prer) (дата обращения: 14.02.2024).
12. Григорьева К.Д. Лекарственное импортозамещение – перспективное направление развития российской экономики // Управленческое консультирование. 2018. №5 (113). С.137-142. DOI: 10.22394/1726-1139-2018-5-137-142.
13. Botnaryuk M.V, Timchenko T.N. The Russian pharmaceutical market: the main trends of development and pricing in modern conditions. Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniiai Istor Med. 2022. №2(30). С.198-206. DOI: 10.32687/0869-866X-2022-30-2-198-206.
14. Денисова О.К., Рахимбердинова М.У. Развитие импортозамещения как фактор обеспечения продовольственной безопасности Казахстана. Economics: the strategy and practice. 2021. №2(16). Р.107-115. DOI: 10.51176/1997-9967-2021-2-107-115
15. Отчет ТОО «СК-Фармация» по итогам 2022 года // СК-Фармация. URL: <https://sk-pharmacy.kz/image/news/2023/05/06/%D0%9E%D1%82%D1%87%D0%B5%D1%82%20%D0%95%D0%94%20%D0%B7%D0%B0%202022%20%D0%B3.%20%D1%80%D1%83%D1%81.pdf> (дата обращения: 14.02.2024).

## SUMMARY

### IMPORT SUBSTITUTION IN KAZAKHSTAN:

#### ANALYSIS OF DRUG SUPPLY ON THE EXAMPLE OF ANTIRETROVIRAL THERAPY

**Akpayeva K.M.**<sup>1</sup>, postgraduate student, senior lecturer (ORCID: 0000-0001-9753-131),  
**Sadykov N.Kh.**<sup>1</sup>, master, teacher (ORCID: 0000-0001-6394-5560), **Kaidarova A.R.**<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student, 2024  
 Supervisor: **Mironenkova Zh.V.**<sup>2</sup>, PhD, professor (ORCID: 0000-0003-1029-093X)

<sup>1</sup>NpJSC «Astana Medical University»

Astana, 010000, str. Saryarka 33, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197022, Russia, Saint-Petersburg, prof. Popova street, 14A

**E-mail:** karlygash.manapovna@mail.ru

The disease is caused by the human immunodeficiency virus (HIV), according to the order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan (RK) dated September 23, 2020 No. KR DSM-108/2020, is a socially significant disease. Antiretroviral drugs (ARVs) help suppress HIV replication, which leads to an improvement in the quality of life of people living with HIV (PLHIV) and a decrease in their mortality. ARV drugs in accordance with the order of the acting The Minister of Health of the Republic of Kazakhstan (RK) dated 03.03.2023 No. 35 is included in the List of strategically important medicines, which emphasizes the importance of ensuring their availability in controlling the spread of infection. During the analysis of the assortment presented to the State Register of Medicines and Medical Devices, public procurement of ARVs in the Republic of Kazakhstan, the need to reduce import dependence in this area was established. The analysis carried out examines current trends in the development of import substitution.

**Key words:** *HIV infection, range, strategically important drugs, people living with HIV.*

## REFERENCES

1. HIV and AIDS // World Health Organization (WHO). Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (Accessed: 14.02.2024)
2. Otchet po zakupkam preparatov dlya lecheniya VICH-inferkcii i VGS v Kazakhstane za 2021 god // ИТРС ЕЕСА. Available at: <https://itpc-eeca.org/2022/07/18/otchet-po-zakupkam-arv-preparatov-dlya-lecheniya-vich-infekczii-i-preparatov-dlya-lecheniya-virusnogo-gepatita-s-v-rk-za-2021-god/> (Accessed: 14.02.2024). (In Russ.)
3. Otchet po issledovaniyu zakupok ARV-preparatov dlya lecheniya VICH i preparatov dlya lecheniya virusnogo gepatita S v Kazakhstane v 2022 godu // ИТРС ЕЕСА. Available at: <https://itpc-eeca.org/2023/08/07/otchet-po-issledovaniyu-zakupok-arv-preparatov-dlya-lecheniya-vich-i-preparatov-dlya-lecheniya-virusnogo-gepatita-s-v-kazahstane-v-2022-godu/> (Accessed: 14.02.2024). (In Russ.)
4. О PEREBOYAH V KAZAHSTANE V 2021 GODU // Pereboi.kz. Available at: <https://pereboi.kz/2022/02/11/o-pereboyah-v-kazahstane-v-2021-godu/> (Accessed: 14.02.2024). (In Russ.)

5. O PEREBOYAH V KAZAHSTANE V 2022 GODU // Pereboi.kz. Available at: <https://pereboi.kz/2023/03/02/o-pereboyah-v-kazahstane-v-2022-godu/> (Accessed: 14.02.2024). (In Russ.)
6. Ovechkina O. M. Razvitie i perspektivy vzaimnoj trgovli tovarami medicinskogo naznacheniya mezhdru indiej i stranami Evrazijskogo Ekonomicheskogo Soyuza // Bol'shaya Evraziya: razvitie, bezopasnost', sotrudnichestvo. 2023. №6-1. P.444-448. (In Russ.)
7. Nozdrachev M. A. NATIONAL MEDICINAL SECURITY AND NATIONAL MEDICINAL INDEPENDENCE: ESSENCE AND THE ROLE IN ENSURING NATIONAL // Vestnik Universiteta 2012. No. 4. (In Russ.)
8. O merah po realizacii predvybornoj programmy Prezidenta Respubliki Kazahstan «Spravedlivyj Kazahstan – dlya vsekh i dlya kazhdogo. Sejchas i navsegda»: ukaz Prezidenta Respubliki Kazahstan ot 26 noyabrya 2022 goda № 2 // IPS «Adilet». Available at: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/U2200000002> (Accessed: 14.02.2024). (In Russ.)
9. FOND RAZVITIYA PROMYSHLENNOSTI PODDERZHIT PROEKTY PO PROIZVODSTVU FARMPREPARATOV I MEDOBORUDOVANIYA // SK-FARMACIYA. Available at: [https://sk-pharmacy.kz/rus/press-centr/smi\\_o\\_nas/fond-razvitiya-promyshlennosti-podderzhit-proekty-po-proizvodstvu-farmpreparatov-i-medoborudovaniya](https://sk-pharmacy.kz/rus/press-centr/smi_o_nas/fond-razvitiya-promyshlennosti-podderzhit-proekty-po-proizvodstvu-farmpreparatov-i-medoborudovaniya) (Accessed: 14.02.2024). (In Russ.)
10. Ob utverzhdenii pravil gosudarstvennoj registracii, pereregistracii lekarstvennogo sredstva ili medicinskogo izdeliya, vneseniya izmenenij v registracionnoe dos'e lekarstvennogo sredstva ili medicinskogo izdeliya: prikaz Ministra zdravooхранeniya Respubliki Kazahstan ot 9 fevralya 2021 goda № ҚР DSM-16. Zaregistrovan v Ministerstve yusticii Respubliki Kazahstan 11 fevralya 2021 goda № 22175 // IPS «Adilet». Available at: [adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022175](https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022175) (Accessed: 14.02.2024). (In Russ.)
11. State register of medicines and medical products. Available at: [http://register.ndda.kz/category/search\\_prep](http://register.ndda.kz/category/search_prep) (Accessed: 14.02.2024).
12. Grigorieva K. D. Drug import substitution – a promising direction for the development of the Russian economy // Management Consulting. 2018. №5 (113). P.137-142. DOI: 10.22394/1726-1139-2018-5-137-142.
13. Botnaryuk M. V, Timchenko T. N. The Russian pharmaceutical market: the main trends of development and pricing in modern conditions. Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranenniia Istor Med. 2022. №2(30). C.198-206. (In Russ.). DOI: 10.32687/0869-866X-2022-30-2-198-206.
14. Denissova O., Rakhimberdinova M. U. Development of import substitution as a factor in ensuring food security in Kazakhstan. Economics: the strategy and practice. 2021. №2(16). P.107-115. (In Russ.). DOI: 10.51176/1997-9967-2021-2-107-115
15. Otchet TOO «SK-FARMACIYA» po itogam 2022 goda // SK-FARMACIYA. Available at: <https://sk-pharmacy.kz/image/news/2023/05/06/%D0%9E%D1%82%D1%87%D0%B5%D1%82%D0%95%D0%94%D0%B7%D0%B0%202022%D0%B3.%20%D1%80%D1%83%D1%81.pdf> (Accessed: 14.02.2024). (In Russ.).

УДК 61:615.072

## ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ ОСНОВЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ И РАЗМЕЩЕНИЯ РЕКЛАМЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ АКТИВНЫХ ДОБАВОК К ПИЩЕ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Бабаева Р.Р., бакалаврnat 1 курса / 2023-2024 г.

Руководитель: **Ибрагимов М.Я.**, к.ф.н., доцент, заведующая кафедрой Организации фармацевтического дела  
Ташкентский фармацевтический институт Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,  
кафедра Организации фармацевтического дела  
Ташкент, Мирабадский район, улица Ойбека, 45, 100015

**E-mail:** ruxshona.babaeva05@mail.ru

В контексте предлагаемых мер по регулированию фармацевтической отрасли особое внимание уделяется контролю за рекламой лекарственных средств. Новый порядок, установленный Указом Президента Республики Узбекистан от 23 января 2024 года УП № 20 «О дополнительных мерах по регулированию фармацевтической отрасли», определяет задачи по регулированию рекламы, разрешая трансляцию рекламы лекарственных средств и биологических активных добавок к пище только после получения заключения от Министерства здравоохранения. Эти меры направлены на обеспечение точности и достоверности информации с целью общественного здоровья.

**Ключевые слова:** *регулирование фармацевтической отрасли, контроль за рекламой, лекарственные средства, биологические активные добавки, заключение Минздрава, общественное здоровье.*

Данная работа направлена на исследование проблем регулирования информации и размещения рекламы биологических активных добавок к пище в Республике Узбекистан. Несмотря на растущую популярность таких добавок, отсутствие должного контроля создает серьезные риски для общественного здоровья.

Анализируя текущее состояние предоставления информации и размещения рекламы биологических активных добавок к пище, выявляются недостатки в системе контроля, включая отсутствие строгих стандартов и нормативов. Предоставляются конкретные рекомендации, направленные на улучшение регулирования и обеспечение безопасности и эффективности потребляемых добавок.

**Цель** исследования заключается в выявлении ключевых аспектов, требующих внимания в предоставлении информации и размещения рекламы биологических активных добавок к пище. Это важный аспект развития индустрии таких добавок в стране, а также предложение практических шагов для их улучшения.

Биологически активные добавки представляют собой дополнительный источник пищевых и биологически активных веществ, направленный на оптимизацию обмена веществ в организме и снижение риска заболеваний. Они должны соответствовать установленным нормативам и предоставляться с четкой маркировкой, гарантирующей безопасность и качество продукта на всех этапах обращения.

Согласно постановлению Кабинета Министров Республики Узбекистан, предложенные рекомендации по улучшению системы маркировки БАДов соответствуют действующему законодательству и направлены на активное внедрение нормативов в практику рынка. Изменения в системе маркировки призваны обеспечить ясность, легкость в чтении и достоверность, предотвращая введение в заблуждение потребителей. Упаковка БАДов должна обеспечивать сохранность, безопасность и качество продукта на всех этапах обращения, а информация на этикетке должна строго соответствовать регулирующим документам.

Таким образом, внимание к упаковке и маркировке БАДов выражается не только в соответствии законодательным требованиям, но и в стремлении обеспечить потребителям полную и достоверную информацию о продукте.

Кроме соблюдения законов о качестве и безопасности, важным аспектом в области биологически активных добавок (БАДов) является соблюдение закона Республики Узбекистан «О рекламе», направленной на предотвращение введения потребителей в заблуждение и обеспечение этичного маркетинга продукции. Согласно соответствующим нормативным актам, рекламные кампании для биологически активных добавок (БАДов) обязаны придерживаться принципов, установленных в Статье 35 «Реклама биологически активных добавок к пище и пищевых добавок» Закона Республики Узбекистан «О рекламе» от 07.06.2022 года № ЗРУ-776.

Анализ рекламных материалов, транслируемых по телеканалам, показывает, что они не всегда основаны на научных исследованиях и фактах, подтверждающих эффективность продукта, и не предоставляют точной информации о характеристиках и свойствах БАДов. Чаще всего наблюдается использование необоснованных терминов и обещаний о здоровье без объективных доказательств.

Современное состояние размещения рекламных материалов БАДов не соответствует эффективному соблюдению законодательных актов о рекламе и предоставлении информации потребителям в сфере БАДов. Это не только не обеспечивает защиту интересов и здоровья потребителей, но и препятствует развитию честной и ответственной индустрии, где доверие между производителями и потребителями является ключевым элементом. Рекламные кампании должны соблюдать законы и защищать права потребителей, а производители несут ответственность за контроль за содержанием и исправление нарушений.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.71.47 Экономика здравоохранения и социального обеспечения

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития

УДК 614.27

### РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КЛАСТЕРА С ВНЕДРЕНИЕМ В ПРАКТИКУ R&D-СИСТЕМ

**Близняк О.В.**, студ. 5 курса (ORCID: 0000-0001-7011-0932)

Руководитель: **Зурнаджьянц Ю.А.**, к.э.н., доцент кафедры экономики  
и управления здравоохранением с курсом последиplomного образования (ORCID: 0000-0002-7820-9918)  
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д.121, Российская Федерация

**E-mail:** olhabliznyak@yandex.ru

Рассмотрена ситуация на рынке фармацевтических товаров и разработана концепция развития R&D-индустрии в условиях отечественного производства. Выделены основные параметры, влияющие на проектную работу в области фармации: создание модульной системы R&D-индустрии, привлечение дополнительных финансов и грамотная профориентация студентов.

**Ключевые слова:** *фармация, R&D-индустрия, инновации, проектная работа, инвестиции.*

Современный мир является моделью совокупных интеграционных связей в экономической, политической и международной сферах, что существенно ведёт к расширению влияния глобализации на мировой арене. Всё больше мировых компаний и производств являются монопольными. Их влияние распространяется по всему миру снижая возможность конкурентоспособности и развития собственного производства товаров. Сложившаяся ситуация ставит перед развивающимися странами два основных вопроса: как отказаться от импортируемой продукции и как развить собственную

экономику, ориентируемую на расширение производственных мощностей собственного государства. Одной из таких стран является Россия, которая в связи с ухудшением политических и экономических отношений со странами Западной Европы и Соединенными Штатами Америки, посредством введения санкций, начала развивать собственное производство товаров и услуг.

Ориентируясь на аналитические сведения по итогам внешней торговли России за 2023 год, можно сделать вывод о том, что экспорт продукции из страны снизился на 29 % (с 448,9 млрд долларов до 316,9 млрд долларов), а импорт увеличился на 18 % (с 180,3 млрд долларов до 213,3 млрд долларов). Данный показатель также свидетельствует о снижении общего оборота внешней торговли России на 16 % по данным федеральной таможенной службы (ФТС). Немаловажную роль в увеличении импортных товаров занимает ухудшение показателей заболеваемости в системе здравоохранения. Ежегодно увеличивается количество патологий, для лечения которых необходимы дорогостоящие лекарственные препараты или субстанции для их изготовления. От показателей здоровья населения зависит качество жизни и демографическая ситуация в стране, что приводит к необходимости выделения средств на закупку препаратов. Более того, увеличение случаев появления онкологических заболеваний, генетических патологий у детей (СМА), развития нейроонкогенетических расстройств (РАС) требует от здравоохранения не только приобретения лекарственных препаратов, но и развития научного кластера, позволяющего прогнозировать данные заболевания и сводить их количество к минимуму.

Для двадцатого столетия характерно увеличение качественных прорывов в науке, открывших человечеству новые возможности для лечения заболеваний и поддержания ремиссии у людей, имеющих хронические патологии. В настоящее время фармацевтика переходит от массового к частному: в самом ближайшем будущем биотехнологии позволят человечеству искать индивидуальные способы лечения для каждого конкретного случая, основываясь на генетической характеристике пациента. Для прямого расширения возможностей отечественного научного кластера необходима финансовая поддержка, ориентированная на безвозмездное привлечение инвестиций в фармацевтическую практику. Поскольку на разработку препарата и проведение всех этапов исследования необходимы огромные финансы, государственная политика должна иметь возможность отсеивать научные исследования по принципу определения актуальной R&D-активности данной идеи.

Снижение экспорта товаров в России опосредовано недостаточной R&D-деятельностью на отечественном рынке, что свидетельствует о необходимости внедрения серьезных изменений в корпоративные бизнес-стратегии крупных фармацевтических компаний.

Система, связанная с расширением возможностей R&D-активности (Research & Development), является актуальным направлением современной государственной политики, для развития которой необходимо создавать условия выгодного капиталовложения, с целью получения прибыли. Для России это особенно важно, поскольку без собственных R&D-подразделений фармацевтические компании способны закупать лишь готовые решения, но не могут выступать квалифицированным заказчиком и вести заказные научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (НИОКР). Для правильного функционирования данного вида деятельности необходимо не только усиленное капиталовложение, но и развитие многоэтапной системы R&D-деятельности в России. Сама система R&D-индустрии является эффективной в случае генерации и проверки инновационной идеи, которая впоследствии сможет принести высокую прибыль.

Для расширения R&D-активности в области фармацевтики необходимо создавать R&D-центры, которые позволят наладить взаимосвязь между основами фундаментальной и прикладной науки с производством лекарственных препаратов. Для этого необходимо, чтобы идея прошла несколько этапов-модулей, таких как: модуль проверки научной базы концепции; модуль развития идеи; модуль прототипирования инноваций; консалтинговый модуль.

Модуль проверки научной базы концепции позволяет отобрать идеи, прошедшие научную, техническую и маркетинговую проверки, по результатам которых была доказана перспективность идеи. Данный модуль ориентирован на выявление наиболее актуальных и выполняемых проектов, которым не грозит спад спроса на фармацевтическом рынке или в системе здравоохранения.

Модуль развития идеи позволяет начать работу над проектом в условиях лабораторной оснащенности. Данный этап направлен на подбор аппаратов, методик, новых технологий, которые находятся в доступном ценовом диапазоне для большинства научно-исследовательских центров. На этапе развития идеи необходимо подобрать персонал, имеющий навыки для работы с концепцией проекта, а также проверить техническую оснащенность лаборатории. Проведение экспертной оценки на данном этапе крайне важно, поскольку позволяет авторам идеи спрогнозировать необходимость реализации продукта на мировом рынке.

Модуль прототипирования инноваций позволяет получить прототипы готового продукта для дальнейшего представления инвесторам. В представленном модуле работа находится на стадии представления, когда существуют прототипы с различными функциями и методикой их усовершенствования, необходимой для подстраивания продукта под нужды рынка.

Консалтинговый модуль позволит готовому продукту успешно реализоваться на рынке, посредством разработки инвестиционных предложений, поисков инвестора, а также проведения маркетинговых исследований фармацевтического рынка. Данный модуль также занимается оформлением юридических и бухгалтерских вопросов исследования и патентования.

Представленная авторами модульная система является базовой, проработка которой зависит от типа реализуемого препарата, методики его получения, сырьевой базы, а также требований к стандартизации.

Преимущество представленной модульной системы заключается в принятии окончательного решения группой специалистов из различных сфер. В настоящее время не во всех компаниях значительно налажен процесс вовлеченности сотрудников в процесс разработки и реализации препаратов. Решение принимается, как правило, советом директоров компании, с последующей отдачей проекта под контроль руководителей структурных подразделений (фармацевтические и химические предприятия). Данная система не является открытой для сотрудников научной сферы, поскольку они работают в системе заказов с научно-исследовательской лабораторией.

Немаловажным аспектом развития R&D-индустрии является привлечение инвестиций в развитие проектной работы, поскольку государственные фонды всё реже идут на расширение стратегий производства, а не получения инноваций. Для построения устойчивой системы R&D-индустрии необходимо выделение значительных средств на расширение возможностей по разработке и синтезу новых лекарственных препаратов. Современная фармацевтическая индустрия работает над созданием новых лекарственных препаратов согласно следующим направлениям: выделение и изучение свойств биологически активных веществ; модификация известных синтетических препаратов; использование молекулярного моделирования, изготовление препаратов на основе принципов геномной фармакологии.

Одним из важных аспектов привлечения иностранных инвестиций является расширение сотрудничества между странами Евразийского Экономического союза, которые являются экономической опорой России. Помимо этого, средства для развития могут быть получены благодаря благотворительности крупных компаний, целью которых является вложение средств для получения наиболее качественного лекарственного препарата, и его дальнейшей успешной реализации на фармацевтическом рынке.

Важнейшим источником финансирования для развития НИОКР в нашей стране является государственный бюджет, средства из которого используются на разработку и усовершенствование подхода, необходимого для повышения уровня обеспечения качества препарата.

Одним из источников финансирования могут послужить инвестиции корпоративных венчурных капиталистов. Несмотря на то что их вложения узконаправленные и концентрируются на специализированных технологических нишах, их внедрение в фармацевтический бизнес довольно существенно. Финансирование новых и растущих компаний позволяет поддерживать отечественных производителей лекарственных препаратов и развивать новые инновационные проекты в фармацевтической отрасли.

Безусловно, одного инвестирования недостаточно, чтобы повысить R&D-активность необходимо предоставлять свободу для творчества исследователям, работающим над созданием новых комбинаций лекарственных препаратов. Возможность эмпирическим путём распознавать новые свойства и действия препаратов отражает сущность научных открытий, которые могут послужить решением проблем современной медицины.

Современное сотрудничество бизнеса с университетами является хорошей опорой для дальнейшей профориентации студентов и использования их практических умений и теоретических навыков в расширении научного потенциала страны. На базе научно-исследовательских центров и научно-технических лабораторий проходят обучение сотни студентов, которые составляют основной кадровый потенциал страны. Финансовую поддержку на реализацию своих идей и патенты на изобретения получают студенты, которые заинтересованы в развитии отечественной фармацевтической индустрии.

Обобщая, можно сказать, что в России есть все предпосылки к расширению R&D-активности в области фармацевтики. Лекарственные препараты отечественного производства не уступают в качестве импортным, но всё же не все активные субстанции возможно получить в настоящих условиях. Санкционная политика активизировала отечественное производство и развитие науки, которое при правильной реализации способствует расширению отечественного научно-технического прогресса.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.01.11 Современное состояние экономических наук

06.01.21 Организация научно-исследовательской работы в области экономических наук

УДК 614.272:614.273:339.13:339.14:339.18

### ОСОБЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИОННОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Блинкова П.Р.**, ординатор 1 года обучения (ORCID: 0000-0002-8604-0729)

Научные руководители: **Петрухина И.К.**, доктор фармацевтических наук, заместитель директора Института фармации, заведующий кафедрой управления и экономики фармации – базовой кафедры «Аптеки Плюс» (ORCID: 0000-0001-6207-5575), **Гладунова Е.П.**, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры управления и экономики фармации – базовой кафедры «Аптеки Плюс» (ORCID: 0000-0001-5198-0393),

**Рязанова Т.К.**, доктор фармацевтических наук, директор НОЦ «Фармация», доцент кафедры управления и экономики фармации – базовой кафедры «Аптеки Плюс» (ORCID: 0000-0002-4581-8610)

Самарский государственный медицинский университет  
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, Российская Федерация

**E-mail:** p.r.blinkova@samsmu.ru

В ходе исследования были изучены тенденции популяционного потребления ЛП, применяемых при артериальной гипертензии в розничном секторе фармацевтического рынка г. Москва и г. Санкт-Петербург в сравнительном аспекте за период с 2018 г. по 2022 г. Установлено, что в структуре реализации антигипертензивных ЛП обоих субъектов РФ преобладают монопрепараты. Составлены рейтинги наиболее востребованных антигипертензивных лекарственных средств в розничном секторе фармацевтического рынка г. Москва и г. Санкт-Петербург. Установлено наличие взаимосвязей

между изменением объемов реализации ЛП, назначаемых при артериальной гипертензии, за период с 2018 г. по 2022 г., и численностью населения, а также заболеваемостью БСК рассматриваемых субъектов.

**Ключевые слова:** *артериальная гипертензия, популяционное потребление антигипертензивных лекарственных препаратов.*

Артериальная гипертензия (АГ), или повышенное артериальное давление, является одним из самых распространенных хронических заболеваний среди населения. Опасность АГ заключается в ее длительном незаметном протекании, что может привести к серьезным последствиям, таким как инсульт, инфаркт, почечная недостаточность и нарушения зрения. Поэтому раннее выявление и контроль артериального давления являются важными мерами предотвращения возможных осложнений. В борьбе с данным заболеванием, здравоохранение играет ключевую роль. Современная медицина предлагает широкий спектр методов диагностики и лечения этого заболевания, включая лекарственные препараты, изменение образа жизни и диеты, а также профилактические меры.

Хронический характер течения АГ требует долговременной, а в некоторых случаях пожизненной, фармакотерапии с целью стабильного снижения уровня артериального давления, и уменьшения уровня риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время в рамках программ льготного лекарственного обеспечения ЛП, применяемые для лечения АГ (АГЛП) на льготных условиях могут получать лишь перенесшие острые сердечно-сосудистые заболевания граждане. При этом не охвачены лица с впервые выявленной или неосложненной АГ. Более того, на фоне отказа федеральных льготополучателей от получения набора социальных услуг в рамках программы ОНЛП эта проблема усугубляется. В связи с вышесказанным, подавляющее большинство граждан РФ приобретают АГЛП за свой счет. По этой причине показатели розничной реализации ЛП, применяемых при лечении данного заболевания, позволяют оценить доступность и использование определенных ЛП в аптечных организациях [1, 2, 3].

Фармакоэпидемиологический мониторинг популяционного потребления – это процесс сбора, анализа и оценки информации о потреблении лекарственных препаратов в определенной популяции. Он позволяет получить информацию о количестве и характере потребления определенных ЛП в различных группах населения, сделать вывод об эффективности и безопасности их применения, а также выявить возможные проблемы при их использовании. Целью проведения фармакоэпидемиологического мониторинга потребления ЛП является улучшение безопасности и эффективности лекарственной терапии, определение тенденций потребления ЛП в популяции, выявление побочных эффектов и рисков, связанных с использованием определенных лекарственных препаратов, а также оценка пользы и эффективности новых лекарственных средств. Проведение такого комплексного научного исследования является важным инструментом для обеспечения безопасности и качества лекарственной терапии, а также для принятия решений в области здравоохранения. Таким образом, актуальным является проведение фармакоэпидемиологического мониторинга потребления АГЛП [4, 5].

В связи со всем вышесказанным была сформулирована **цель** исследования – изучение особенностей популяционного потребления АГЛП в сравнительном аспекте на примере субъектов Российской Федерации (г. Москва и г. Санкт-Петербург).

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие **задачи**:

- 1) проведение анализа ассортимента АГЛП, представленного в розничном секторе г. Москва и г. Санкт-Петербург;
- 2) изучение в сравнительном аспекте структуры потребления АГЛП в выбранных субъектах РФ за период 2018-2022 гг.;
- 3) формирование рейтинга наиболее востребованных в розничном секторе фармацевтического рынка г. Москва и г. Санкт-Петербург АГЛП;
- 4) разработка математических моделей, подтверждающих наличие взаимосвязей между объемами потребления АГЛП и такими показателями, как численность населения и заболеваемость БСК;

При проведении научного исследования использовались такие методы, как контент-анализ, структурный, системный, логический, сравнительный, ретроспективный, прогнозный, маркетинговый анализы. Обработка результатов осуществлялась с помощью методов математической статистики.

В качестве объекта исследования использовались статистические показатели реализации номенклатуры АГЛП в розничном секторе фармацевтического рынка г. Москва и г. Санкт-Петербург. Период исследования – 2018-2022 гг. Источником информации о номенклатуре и объемах реализации являлась база данных аптечных продаж «М-аптека», предоставленная ГК «Эскейп».

Выбор в качестве субъектов РФ г. Москва и г. Санкт-Петербург для проведения сравнительного анализа особенностей популяционного потребления АГЛП обусловлен тем, что оба города носят статус федерального значения и являются крупнейшими на территории РФ, розничный сектор фармацевтического рынка в обоих субъектах является высококонцентрированным, а также оба города оснащены развитой структурой системы здравоохранения с достаточным количеством медицинских организаций, оказывающих медико-санитарную помощь населению.

Анализ показал, что в период с 2018 г. по 2022 г. на территории г. Москва реализовывалось 46 МНН монопрепаратов АГЛП и 44 сочетания МНН в виде фиксированных комбинаций, что составляло 439 торговых наименования (ТН) и 1632 номенклатурных позиции. В г. Санкт-Петербург также реализовывалось 46 МНН монопрепаратов и 44 сочетания МНН, представленных в розничном секторе фармацевтического рынка 420 ТН и 1590 номенклатурными позициями. Эти данные свидетельствуют о широких возможностях выбора ЛП, которые могут использоваться и назначаться врачами при лечении АГ, т.к. все АГЛП являются рецептурными.

На следующем этапе исследования была изучена структура потребления АГЛП в розничном секторе фармацевтического рынка рассматриваемых субъектов РФ за период с 2018 по 2022 гг. в зависимости от фармакотерапевтических групп и входящих в них МНН. Анализ показал, что основная доля реализации в обоих городах приходится на монопрепараты. Для

г. Москва этот показатель составил в среднем 90,1 %, для г. Санкт-Петербург – 85,6 %. На долю реализации фиксированных комбинаций АГЛП соответственно приходится в среднем 9,9 % в г. Москва и 14,4 % в г. Санкт-Петербург. Отмечено, что на протяжении ряда лет эти показатели оставались стабильными. На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что в Санкт-Петербурге потребность в комбинированных АГЛП выше (табл. 1).

**Таблица 1 – Структура потребления лекарственных препаратов, применяемых при артериальной гипертензии, в розничном секторе фармацевтического рынка в субъектах РФ в 2018-2022 гг.**

Название фармакотерапевтической группы / МНН	Доля от объема реализации (в упаковках), %								
	г. Москва				г. Санкт-Петербург				
	Ср. знач. (SD) в 2018-2022 гг.	Годы			Ср. знач. (SD) в 2018-2022 гг.	Годы			
	2018	2020	2022	2018	2020	2022	2018	2020	2022
<b>Монопрепараты</b>	<b>90,1± 0,7</b>	<b>90,0</b>	<b>90,9</b>	<b>89,4</b>	<b>85,6±0,2</b>	<b>85,4</b>	<b>85,9</b>	<b>85,6</b>	<b>85,6</b>
Тиазидные диуретики	6,7±0,6	7,3	6,5	6,2	6,1±0,4	6,5	5,9	5,9	5,9
Ингибиторы АПФ	26,6±6,0	33,0	25,8	21,1	22,0±4,2	26,6	21,1	18,3	18,3
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	9,5±1,5	8,2	9,1	11,2	8,5±1,00	7,5	8,4	9,5	9,5
Блокаторы кальциевых каналов	9,9± 1,0	8,9	10,9	10,1	10,1± 0,2	10,0	9,9	10,2	10,2
β-адреноблокаторы	23,9± 3,1	20,2	25,8	25,5	25,7± 1,3	24,4	27,0	25,7	25,7
Статины и прочие монопрепараты	13,5± 1,56	12,3	12,8	15,3	13,4± 2,9	10,4	13,6	16,1	16,1
<b>Фиксированные комбинации</b>	<b>9,9± 0,7</b>	<b>10,1</b>	<b>9,2</b>	<b>10,6</b>	<b>14,4± 0,2</b>	<b>14,6</b>	<b>14,1</b>	<b>14,4</b>	<b>14,4</b>
Ингибиторы АПФ + диуретик	3,5± 0,6	4,3	3,2	3,2	5,2± 1,0	6,2	4,8	4,4	4,4
Ингибиторы АПФ + β-адреноблокатор	0,1± 0,1	0,0	0,0	0,1	0,1± 0,1	0,0	0,1	0,2	0,2
Ингибиторы АПФ + блокатор кальциевых каналов	0,9± 0,3	0,7	0,8	1,3	1,9± 0,2	2,1	1,8	1,8	1,8
Блокаторы рецепторов ангиотензина II + диуретик	3,0± 0,1	3,0	2,9	3,1	4,0± 0,2	3,7	4,1	4,0	4,0
Блокаторы рецепторов ангиотензина II + блокатор кальциевых каналов	1,2± 0,1	1,3	1,1	1,3	1,4± 0,2	1,3	1,5	1,5	1,5
β-адреноблокатор + блокатор кальциевых каналов	0,1±0,0	0,1	0,1	0,1	0,2±0,0	0,2	0,2	0,2	0,2
β-адреноблокаторы + диуретик	0,5±0,0	0,5	0,5	0,4	0,5±0,1	0,6	0,6	0,4	0,4
блокатор кальциевых каналов + диуретик	0,0±0,0	0,0	0,0	0,0	0,1±0,0	0,0	0,1	0,1	0,1
Иное	0,1±0,1	0,0	0,0	0,1	0,1±0,1	0,0	0,1	0,2	0,2
Фиксированные тройные и более комбинации	0,6±0,4	0,2	0,5	1,0	1,0±0,5	0,5	1,0	1,5	1,5

*Примечание: для каждой фармакотерапевтической группы указаны доли от общего объема реализации в упаковках группы АГЛП.*

Дальнейший анализ позволил выявить различия в структуре реализации АГЛП в субъектах РФ. Среди монопрепаратов АГЛП в г. Москва лидерами продаж являются ингибиторы АПФ, на долю которых приходится в среднем 26,6 %. В г. Санкт-Петербург они менее востребованы и находятся после β-адреноблокаторов, на долю которых в среднем приходится 25,7 %. В то же время, в г. Санкт-Петербург на долю ингибиторов АПФ приходится 22,9 %, в г. Москва на долю β-адреноблокаторов – 23,9 %. Следующими по востребованности в обоих городах являются статины и прочие монопрепараты, на их доли приходится около 13 %. Важно отметить, что статины сами по себе не являются антигипертензивными лекарственными средствами, но в соответствии с клиническими рекомендациями и современными научными исследованиями, их применение пациентами с АГ необходимо при повышенном уровне холестерина. Блокаторы кальциевых каналов и блокаторы рецепторов ангиотензина II в обоих субъектах РФ приобретались приблизительно в 8-10 %, реже всего среди монопрепаратов предпочтение отдавалось тиазидным диуретикам (менее 7 %). Низкая востребованность последних, вероятно, связана с проявлением нежелательных побочных эффектов, а также применением их преимущественно в виде комбинаций с другими АГЛП.

В подгруппе фиксированных комбинаций в обоих городах наиболее востребованной является комбинация МНН ингибиторов АПФ с диуретиками, в г. Санкт-Петербург она востребована в 5,2 % случаев – это несколько чаще, чем в г. Москва (3,5 %). Причем в обоих субъектах РФ в период с 2018 г. по 2022 г. отмечается тенденция к снижению востребованности данной группы ЛП. В г. Москва этот показатель снизился с 4,3 % до 3,2 %, в г. Санкт-Петербург – с 6,2 % до 4,4 %. Это может быть связано с появлением на фармацевтическом рынке более современных комбинированных АГЛП, состоящих из трех компонентов и более. Их доля в общей структуре реализации АГЛП возросла в г. Москва с 0,2 % до 1,0 %, в г. Санкт-Петербург – с 0,5 % до 1,5 %. Вместе с тем, этот показатель в настоящее время остается ничтожно мал, несмотря на то, что современные научные исследования в области кардиологии подтверждают – применение многокомпонентных фиксированных комбинаций позволяет повысить приверженность пациентов к лечению и эффективность антигипертензивной терапии.

На следующем этапе на примере 2022 г. были установлены наиболее востребованные АГЛП в розничном секторе фармацевтического рынка г. Москва и г. Санкт-Петербург по количеству реализованных DDD (установленных суточных доз) в среднем на 1 аптечную организацию (табл. 2).

**Таблица 2 – Наиболее востребованные АГАП в розничном секторе фармацевтического рынка в субъектах РФ в 2022 гт.**

ТОР-10 монопрепаратов АГАП	
г. Москва	г. Санкт-Петербург
1. Амлодипин – 9,9 %	1. Амлодипин – 11,67 %
2. Эналаприл – 9,4 %	2. Аторвастатин – 7,8 %
3. Лозартан – 8,8 %	3. Бисопролол – 7,7 %
4. Розувастатин – 8,4 %	4. Розувастатин – 7,2 %
5. Бисопролол – 8,2 %	5. Лозартан – 6,8 %
6. Аторвастатин – 7,1 %	6. Эналаприл – 6,7 %
7. Моксонидин – 4,5 %	7. Периндоприл – 6,2 %
8. Периндоприл – 4,5 %	8. Моксонидин – 4,1 %
9. Индапамид – 4,1 %	9. Индапамид – 3,7 %
10. Валсартан – 2,9 %	10. Валсартан – 3,4 %
ТОР-10 фиксированных комбинаций АГАП	
г. Москва	г. Санкт-Петербург
1. Периндоприл + индапамид – 2,1 %	1. Периндоприл + индапамид – 3,5 %
2. Лозартан + гидрохлортиазид – 2,0 %	2. Лозартан + гидрохлортиазид – 2,4 %
3. Валсартан + амлодипин – 1,1 %	3. Амлодипин + периндоприл – 1,4 %
4. Амлодипин + периндоприл – 1,1 %	4. Валсартан + амлодипин – 1,2 %
5. Азилсартан + хлорталидон – 0,8 %	5. Валсартан + гидрохлортиазид – 1,1 %
6. Эналаприл + гидрохлортиазид – 0,7 %	6. Амлодипин + индапамид + периндоприл – 1,1 %
7. Амлодипин + индапамид + периндоприл – 0,7 %	7. Азилсартан + хлорталидон – 1,0 %
8. Темнисартан + гидрохлортиазид – 0,5 %	8. Эналаприл + гидрохлортиазид – 0,8 %
9. Валсартан + гидрохлортиазид – 0,5 %	9. Темнисартан + гидрохлортиазид – 0,7 %
10. Атенолол + хлорталидон – 0,3 %	10. Амлодипин + индапамид + лизиноприл – 0,5 %

На следующем этапе исследования с помощью корреляционного анализа установлено наличие взаимосвязей между объемами реализации АГАП в натуральном выражении (в упаковках) в г. Москва и г. Санкт-Петербург за период 2018-2022 г., и показателями численности населения и заболеваемости БСК в каждом субъекте РФ. Примеры, характеризующиеся наиболее выраженной корреляционной взаимосвязью, представлены в таблице 3. На фоне возрастания численности населения (X1) и заболеваемости БСК (X2) чаще всего наблюдается рост потребления ЛП рассматриваемой группы (Y).

**Таблица 3 – Зависимость объемов потребления лекарственных препаратов, применяемых при артериальной гипертензии, от численности населения и заболеваемости БСК в г. Москва за период 2018-2022 г.**

№	Наименование группы/МНН ЛП	Регрессионная и факторная модели	Статистическая оценка моделей
1	Статины	$Y = -157,39 - X_1 + X_2$	R= 0,99329214 R2= 0,98662928 Скоррект. R2= 0,97771546 F(2,3)=110,69 p<0,00155
2	Трандолаприл + верапамил	$Y = 31,31485 - X_1 - X_2$	R= 0,99373773 R2= 0,98751467 Скоррект. R2= 0,97919112 F(2,3)=118,64 p<0,00140
3	Эналаприл + нитрендипин	$Y = 1,267872 - X_1 + X_2$	R= 0,96300817 R2= 0,92738474 Скоррект. R2= 0,87897457 F(2,3)=19,157 p<0,01957

В ходе исследования были изучены тенденции популяционного потребления АГАП в розничном секторе фармацевтического рынка г. Москва и г. Санкт-Петербург. Изучены особенности популяционного потребления ЛП, назначаемых при АГ, в г. Москва и г. Санкт-Петербург за период с 2018 г. по 2022 г. В г. Москва ассортимент реализуемых АГАП представлен 46 МНН монопрепаратов АГАП и 44 сочетаниями МНН в виде фиксированных комбинаций, 439 ТН и 1632 номенклатурными позициями, в г. Санкт-Петербург – 46 МНН монопрепаратов и 44 фиксированными комбинациями МНН, 420 ТН и 1590 номенклатурными позициями. Монопрепараты преобладают в структуре реализации АГАП обоих субъектов РФ (90,1 % и 85,6 %). В г. Москва лидерами потребления среди монопрепаратов АГАП являются ингибиторы АПФ (26,6 %), в г. Санкт-Петербург –  $\beta$ -адреноблокаторы (25,7 %). В подгруппе фиксированных комбинаций в обоих субъектах РФ наиболее востребованы ингибиторы АПФ в сочетании с диуретиками, на долю которых приходится 3,5 % и 5,2 % в структуре продаж АГАП в г. Москва и в г. Санкт-Петербург соответственно. Составлены рейтинги наиболее востребованных монопрепаратов и фиксированных комбинаций АГАП в розничном секторе фармацевтического рынка г. Москва и г. Санкт-Петербург. Установлено наличие зависимости между объемами реализации ЛП в натуральном выражении (в упаковках), назначаемых при АГ, в г. Москва и г. Санкт-Петербург за период 2018-2022 г., численностью населения и заболеваемостью БСК рассматриваемых субъектов. Результаты исследования легли в основу

разработки методических рекомендаций по совершенствованию лекарственного обеспечения амбулаторных пациентов с АГ. Кроме того, результаты исследования включены в состав базы данных товарного ассортимента АГЛП и могут быть использованы фармацевтическими организациями оптовой торговли и аптечными организациями для определения потребности в закупке ЛП анализируемой группы, а также фармацевтическими предприятиями для расширения ассортиментной линейки новых современных ЛП.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кобалава Ж. Д. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 149-218.
2. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г./Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и [др.] // Российский кардиологический журнал. 2018. № 12. С. 131-142. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142
3. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии / Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов // 2019. № 1(16). С. 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
4. Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование // Качественная Клиническая Практика. 2017. № 1. С. 34-41.
5. Рачина С. А., Козлов Р. С., Белькова Ю. А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014. № 1(7). С.33-39.

## SUMMARY

### FEATURES OF POPULATION CONSUMPTION OF MEDICINES USED FOR ARTERIAL HYPERTENSION IN THE REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

**Blinkova P.R.**, 1<sup>st</sup> year resident (ORCID: 0000-0002-8604-0729)

Supervisors: **Petrukhina I.K.**, PhD, Deputy Director of the Institute of Pharmacy, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy – the base department of «Pharmacy Plus» (ORCID: 0000-0001-6207-5575),

**Gladunova E.P.**, PhD, Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy – the base department of «Pharmacy Plus» (ORCID: 0000-0001-5198-0393),

**Ryazanova T.K.**, PhD, Director of the REC «Pharmacy», Associate Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy – the base department of «Pharmacy Plus» (ORCID: 0000-0002-4581-8610)

Samara State Medical University

89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russian Federation

**E-mail:** p.r.blinkova@samsmu.ru

During the research, trends in the population consumption of drugs used for arterial hypertension in the retail sector of the pharmaceutical market in Moscow and St. Petersburg were studied in a comparative aspect for the period from 2018 to 2022. It was established that in the structure of sales of antihypertensive drugs of both the subjects of the Russian Federation, single-dose drugs predominate. Ratings of the most popular antihypertensive drugs in the retail sector of the pharmaceutical market in Moscow and St. Petersburg have been compiled. The presence of relationships has been established between changes in the volume of sales of drugs prescribed for arterial hypertension over the period from 2018. by 2022, and the population size, as well as the incidence of CSD in the subjects under consideration.

**Key words:** *Arterial hypertension, population consumption of antihypertensive drugs.*

## REFERENCES

1. Kobalava Zh. D. et al. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendacii 2020 // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2020. – № 3. – S. 149-218. (In Russ.)
2. Memorandum ekspertov Rossijskogo kardiologicheskogo obshchestva po rekomendaciyam Evropejskogo obshchestva kardiologov/Evropejskogo obshchestva po arterial'noj gipertenzii po lecheniyu arterial'noj gipertenzii 2018g./Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V. [et al.] // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2018. № 12. S.131-142. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142 (In Russ.)
3. Klinicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii. Sistemnye gipertenzii/ Chazova I. E., Zhernakova Yu. V. ot imeni ekspertov// 2019. № 1(16). S. 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (In Russ.)
4. Belousov D. Yu., Cheberda A. E. Farmakoepidemiologicheskie issledovaniya: metodologiya i regulirovanie// Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika. 2017. № 1. S.34-41. (In Russ.)
5. Rachina S. A., Kozlov R. S., Bel'kova Yu. A. Farmakoepidemiologiya: ot teoreticheskikh osnov k prakticheskomu primeniyu// Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya. 2014. № 1(7). S.33-39. (In Russ.)

**МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ПОЛУЧАТЕЛЯ  
Льготных лекарственных препаратов по региональной программе  
«Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» в Тюменской области**

Ваганов М.Д., асп. 3 года обучения

Руководитель: **Бреднева Н.Д.**, д. фарм. н., заведующий кафедрой фармации  
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России  
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, Российская Федерация

**E-mail:** 98mikha98@gmail.com

В статье представлены результаты социологического исследования (анкетирования) посетителей специализированного отдела льготного лекарственного обеспечения аптеки, получающих по рецепту врача препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Анкета содержала вопросы о перенесенных сердечно-сосудистых заболеваниях, информированности посетителя аптеки о возможности получения лекарственных препаратов для лечения отдельных сердечно-сосудистых заболеваний по рецепту врача бесплатно, удовлетворенности граждан порядком льготного лекарственного обеспечения, приверженности к здоровому образу жизни, наличия и частоты проявления вредных привычек (табакокурение, употребление алкоголя).

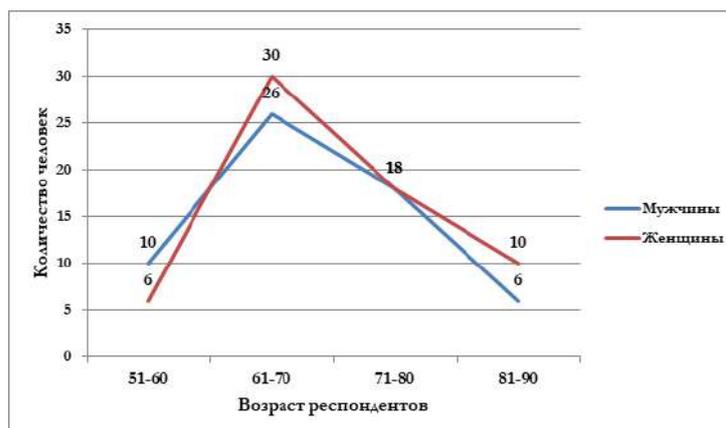
**Ключевые слова:** анкета, лекарственные препараты, женщины, мужчины, сердечно-сосудистые заболевания.

С целью снижения уровня смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний, повышения качества жизни после перенесенных острых состояний, в Тюменской области с 2020 года реализуется региональная программа «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» [1]. Программа включает сегмент лекарственного обеспечения диспансерных пациентов поликлиник, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием, катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Обеспечение лекарственными препаратами осуществляется по перечню препаратов, утвержденному Министерством здравоохранения Российской Федерации в течение двух лет с момента постановки диагноза или проведения операционного вмешательства [2].

**Цель.** Провести анкетный опрос посетителей аптеки – получателей льготных лекарственных препаратов, определение медико-социального портрета потребителя сердечно-сосудистых препаратов для оценки доступности лекарственной помощи диспансерным пациентам медицинской организации, перенесшим острые сердечно-сосудистые заболевания.

**Материалы и методы.** Анкеты, заполненные анкетером при беседе с респондентами. Метод социологического опроса, метод сравнения, метод компьютерных технологий.

В анкетировании приняли участие 124 посетителя аптеки, расположенной в пешеходной доступности от медицинских организаций [3]. Анкетный опрос был очный, индивидуальный, прямой. Состав респондентов по полу примерно равный: мужчины (48 %) и женщины (51 %) в возрасте от 54 до 85 лет. Удельный вес опрошенных в возрастном диапазоне от 61 до 70 лет независимо от пола составил 45,16 % (рис. 1).



**Рисунок 1.** Возрастной диапазон лиц, принявших участие в анкетировании

Среди пациентов, имеющих право получать сердечно-сосудистые препараты по рецепту врача бесплатно, 93 % являются пенсионерами, 5 % работающими, 2 % на момент проведения исследования не имели работы. Из общего числа респондентов мужчин, работающие составили 10,2 %. Все опрошенные женщины имели статус пенсионера. На вопрос: «Переносили ли Вы инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения?» 35 % респондентов дали утвердительный ответ. Соотношение среди опрошенных женщин и мужчин, перенесших острые сердечно-сосудистые состояния, различно. Мужчины, перенесшие инфаркт или инсульт, составляли 48,28 %, женщины – 22,58 % (рис. 2).

### Переносили ли Вы инфаркт миокарда или инсульт?

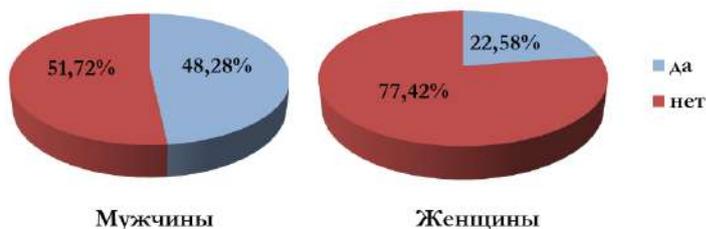


Рисунок 2. Результат опроса о перенесенных заболеваниях респондентами

Оперативное вмешательство на сосудах сердца проведено 25,02 % респондентам, удельный вес мужчин, перенесших операции на сосудах, значительно выше чем у женщин (рис. 3).

### Проводилась ли Вам операция на сосудах?

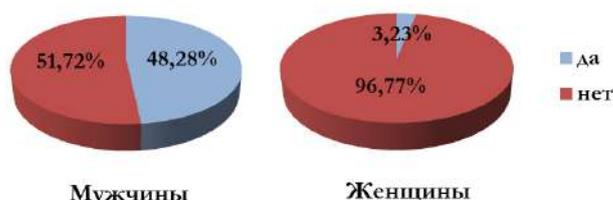


Рисунок 3. Сравнительный анализ ответов на вопрос оперативного вмешательства на сосуды сердца у мужчин и женщин (по данным анкетного опроса)

По данным опроса можно сделать вывод о развитии доступности в лечении пациентов с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями высокотехнологическими методами лечения. Льготный сегмент лекарственного обеспечения претерпел изменения в сроках предоставления льгот с одного года до двух лет, в связи с этим четверть респондентов получают препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний менее 2 лет (мужчины – 41,38 %, женщины – 9,68 %) [2].

На вопрос анкетера «Удовлетворены ли Вы порядком получения льготных лекарственных препаратов в аптеке?» более половины респондентов (55 %) дали утвердительный ответ, 73 % опрошенных отметили, что для них не имеет значения завод-производитель лекарственного препарата [3]. На вопрос о приобретении сердечно-сосудистых препаратов на личные средства 65,05 % респондентов ответили утвердительно, так как ряд препаратов не находятся в льготном перечне либо есть необходимость назначения дополнительных, других препаратов.

Результаты опроса показали, что 61,67 % опрошенных получателей, имеющих право на льготы в получении лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, по региональной программе «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями, располагают среднемесячным доходом в размере от 20 до 40 тыс. рублей. О доходе размером менее 20 тыс. рублей заявило 28,33 % респондентов. Среди респондентов, принявших участие в анкетном опросе, 10,00 % имеют среднемесячный доход более 40 тыс. рублей. Размер среднемесячного дохода мужчины и женщины различны. Среди мужчин, получающих лекарственные препараты на льготных основаниях, 75,86 % имеют доход в диапазоне от 20 до 40 тыс. рублей, доходом в размере менее 20 тыс. рублей располагают 6,89 % опрошенных мужчин. Среди женщин-респондентов наблюдается более равномерное распределение размера среднемесячного дохода: 48,39 % женщин имели доход менее 20 тыс. рублей, у 51,62 % – доход в диапазоне от 20 до 40 тыс. рублей.

На вопрос анкетера «Какую сумму Вы бы могли тратить на препараты для лечения сердечно-сосудистого заболевания в месяц при отсутствии льготы на лекарственное обеспечение?» 45,00 % респондентов ответили, что смогли бы выделять из личного бюджета на покупку препаратов менее 3000 рублей в месяц. Сумму в интервале от 3000 до 5000 рублей на приобретение лекарств ежемесячно могли бы тратить 11,67 % опрошенных. Выразили свою готовность тратить любую сумму, которая потребуется для приобретения назначенных сердечно-сосудистых препаратов, 43,34 % опрошенных (рис. 4).

### При отсутствии права на льготы препараты, какую сумму Вы бы могли тратить на лекарства для сердца и сосудов в месяц?

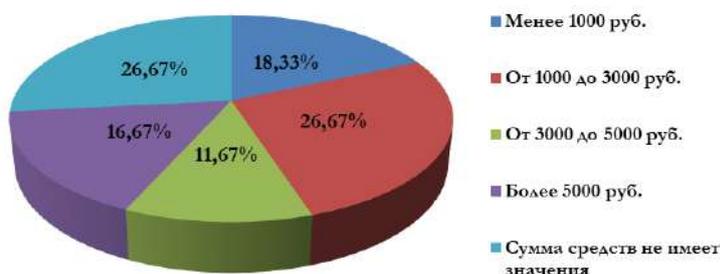
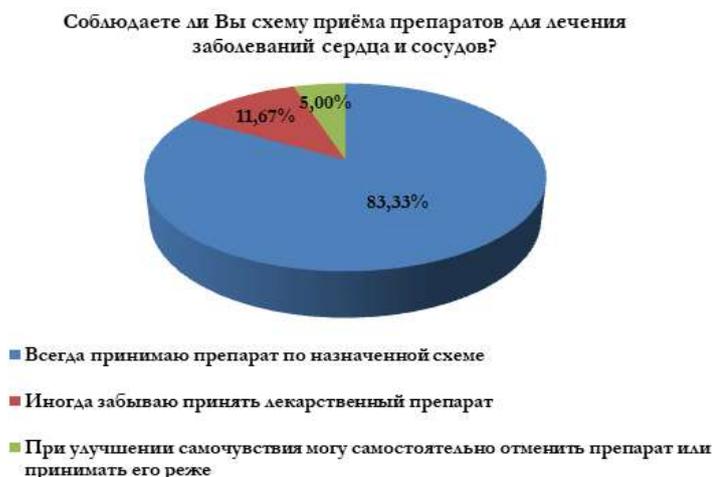


Рисунок 4. Возможности респондентов приобретения препаратов на личные средства

Результат анкетного опроса также показал высокий уровень комплаентности пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. На вопрос о соблюдении схемы приема препаратов, назначенных врачом, 83,33 % респондентов ответили, что соблюдают назначения врача. Иногда забывают вовремя принять лекарственный препарат только 11,67 % опрошенных посетителей аптеки. При улучшении самочувствия могут самостоятельно изменить схему приема или отменить прием препарата 5,00 % респондентов (рис. 5).



**Рисунок 5. Результат опроса о соблюдении респондентами назначения врача**

На вопрос «Был ли инфаркт миокарда или инсульт у Ваших близких родственников (до 65 лет у матери или родных сестер, до 55 лет у отца или родных братьев)?» 31,67 % респондентов дали утвердительный ответ. При этом соотношение мужчин и женщин, ответивших утвердительно, различается в 2 раза. Среди респондентов мужского пола 20,69 % имели родственников, перенесших острые состояния в молодом и среднем возрасте. Среди женщин этот показатель составил 41,94 %. Более чем две трети опрошенных (71,67 %) уделяют внимание здоровому образу жизни, поддерживают двигательную активность и более 30 минут в день тратят на ходьбу умеренным шагом. Однако 15 % респондентов имеют вредную привычку «табакокурение», 33 % курящих выкуривают более 15 сигарет в день. Как показал анкетный опрос, 38,33 % респондентов не употребляют алкоголь, частота употребления алкогольных напитков у 51,67 % респондентов 1 раз в месяц или реже, только 6,67 % опрошенных ответили, что употребляют алкоголь еженедельно.

Проведенный опрос показал, что получателями льготных лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний являются посетители аптек в возрасте от 61 до 70 лет, пенсионеры со среднемесячным доходом от 20 до 40 тыс. рублей. Более четверти опрошенных получателей льготных препаратов перенесли острые сердечно-сосудистые состояния и оперативное вмешательство на сосудах сердца. Более половины респондентов удовлетворены порядком получения льготных сердечно-сосудистых препаратов, не испытывали трудностей при их получении. Более 75 % получателей льготы придерживаются здорового образа жизни, поддерживают уровень двигательной активности и не имеют вредных привычек.

## 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. Распоряжение Правительства Тюменской области от 21.06.2019 № 688-рп «Об утверждении региональной программы Тюменской области «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» на 2019-2024 годы». URL: <https://docs.cntd.ru/document/570818342> (Дата обращения: 01.02.2024).
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.09.2022 № 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://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202210270019> (Дата обращения: 01.02.2024).
3. Изучение социальной функции аптеки в многоуровневой системе льготного лекарственного обеспечения граждан в Тюменской области / Н. Д. Бреднева, Н. П. Фирсенко, А. С. Путинцева [и др.] // Современная организация лекарственного обеспечения. 2022. Т. 9, № 4. С. 46-52.

## SUMMARY

### MEDICAL AND SOCIAL PROFILE OF A BENEFICIARY OF PREFERENTIAL MEDICINES BY THE REGIONAL PROGRAM «BORBA S SERDECHNO-SOSUDISTYMI ZABOLEVANIYAMI» IN THE TYUMEN REGION

Vaganov M.D., 3<sup>rd</sup> year postgraduate student

Advisor: **Bredneva N.D.**, PhD, Head of the Department of Pharmacy  
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tyumen State Medical University»  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
54 Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russian Federation  
**E-mail:** 98mikha98@gmail.com

The article presents the results of sociological research (questionnaire) of the visitors of the specialized department of preferential drug provision of the pharmacy, who receive drugs for the treatment of cardiovascular diseases on a doctor's prescription. The questionnaire contained questions about cardiovascular diseases, awareness of the pharmacy visitor about the possibility of receiving medicines for the treatment of certain cardiovascular diseases on a doctor's prescription free of charge, satisfaction of citizens with the procedure of preferential drug provision, commitment to a healthy lifestyle, the presence and frequency of bad habits (tobacco smoking, alcohol consumption).

**Key words:** *questionnaire, drugs, women, men, cardiovascular diseases.*

## REFERENCES

1. Order of the Government of the Tyumen region No. 688-rp of 21.06.2019 «About Approval of Regional Program of the Tyumen region "Borba s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami" for 2019-2024». Available at: <https://docs.cntd.ru/document/570818342> (Accessed:01.02.2024). (In Russ.)
2. Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation from 29.09. 2022 № 639n «About Approval of the list of drugs for medical use in order to provide in outpatient settings to persons under dispensary supervision, who have suffered an acute cerebral circulatory failure, myocardial infarction, as well as who have undergone aortocoronary bypass surgery, coronary artery angioplasty with stenting and catheter ablation for cardiovascular diseases, within 2 years from the date of diagnosis and (or) surgical intervention». Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202210270019> (Accessed: 01.02.2024). (In Russ.)
3. Research of the social function of pharmacy in the multilevel system of preferential drug provision of citizens in the Tyumen region / N. D. Bredneva, N. P. Firsenko, A. S. Putintseva [et al.] // Modern organization of drug provision. 2022. V. 9(4). P. 46-52. (In Russ.)

УДК 615.1

### ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЛьГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

Всяких Л.В., студ. 5 курса

Руководитель: **Пушкайнен 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 Лит. А., Российская Федерация  
**E-mail:** liliya.vsyakh@spcru.ru

Современное льготное обеспечение, позволяющее пациентам получить доступ к лекарственным препаратам для лечения серьезных хронических заболеваний, базируется на целом ряде законодательных, нормативно-правовых и организационных документов. Статья посвящена выявлению несоответствий законодательства и последствий. Результатом исследования явилось определение возможных изменений нормативно-правового регулирования путём внесения правок в документы.

**Ключевые слова:** *льготное лекарственное обеспечение, нормативно-правовая база, правовые коллизии, судебная практика.*

**Целью** настоящей работы является выявление возможных путей совершенствования системы льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО).

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи:**

1. Провести анализ литературных источников для выявления ключевых проблем в сфере ЛЛО.
2. Провести контент-анализ нормативной документации с целью определения несоответствий в регулировании ЛЛО.
3. Изучить судебные решения по делам неудовлетворённости льготополучателей.
4. Проанализировать информационно-справочные документы Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга по вопросам ЛЛО.
5. Предложить возможные пути совершенствования системы.

Был проведен анализ нормативной документации, регламентирующей льготное лекарственное обеспечение. В качестве материалов были использованы информационно-справочные документы Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, судебные акты и литературные источники.

При анализе литературных источников за период 2014-2023 гг. по запросу «льготное лекарственное обеспечение» – поисковая система Elibrary представляет 846 статей. При детальном изучении возможно выделение ключевых проблем системы льготного лекарственного обеспечения, которые стояли наиболее остро в тот или иной год. Исходя из анализа статей за 2023 год – ведущими проблематичными аспектами явились: вариабельность показателей реализации ЛЛО (их неоднородность в регионах); привлечение средств на лекарственное обеспечение федеральных льготополучателей из регионального бюджета; дублирование льготы (пересечение регионального и федерального сегментов); высокая доля пациентов, заменяющих лекарственные средства денежным эквивалентом; несоответствие между нормативом и фактическими затратами на лечение одного льготополучателя и т.д.

Для оценки эффективности лекарственного обеспечения льготополучателей требуется проведение комплексных исследований с учетом социологических и организационных факторов. Одной из составляющих такого исследования может быть анализ количества и содержания судебных дел, связанных с льготным лекарственным обеспечением для населения.

Результатом исследования судебных решений за 2020 год явились следующие данные: 166 дел были связаны с необеспечением льготников лекарственными препаратами и нарушением условий отсроченного обслуживания. Самостоятельная закупка необходимых лекарств и требования о возмещении затраченных финансовых средств стали второй по частоте причиной 39 судебных дел. Такие причины подачи иска как: отказ в выдаче рецепта на получение ЛП на льготных условиях; отпуск аналога взамен указанного в рецепте торгового наименования; отсутствие наименований ЛП в ТППГ и др. занимают менее 7 % от количества судебных дел [1].

Результаты анализа судебных дел, представленные в таблице, демонстрируют следующую ситуацию: 90 % судебных решений, связанных с рассмотрением исков, были вынесены в пользу истца, отвечая его требованиям. При этом 84 % дел касались проблемы обеспечения аптечного ассортимента лекарственными препаратами. Интересно отметить, что всего 3 иска были поданы лицами, которые имеют право на 50 % скидку при приобретении лекарственных средств по льготному тарифу. В отношении 87 % дел ответчиками были названы территориальные органы управления здравоохранением (ГОУЗ). Однако стоит отметить, что требования, предъявленные в делах, где ответчиком выступало государственное бюджетное учреждение здравоохранения (ГБУЗ), не были удовлетворены, так как организатором процесса обеспечения лекарственными препаратами выступают территориальные органы управления здравоохранением (ГОУЗ).

**Таблица – Распределение судебных дел по отдельным критериям анализа [1]**

Решение суда			
Отказ – 17		Удовлетворение требований – 161	
Вид товара аптечного ассортимента, являющегося объектом исковых требований			
АС – 150	Медицинские изделия (МИ) – 25	АС+МИ – 2	Продукты специализированного питания – 1
Доля скидки на получение ЛП на льготных условиях			
50 % ЛЛО – 3		100 % ЛЛО – 175	
Учреждение, являющееся ответчиком по исковому заявлению			
Территориальный орган исполнительной власти, ответственный за управление здравоохранением – 154	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения – 21	Территориальный фонд обязательного медицинского страхования – 2	Территориальный орган управления в сфере социального благополучия – 2

В Российской Федерации льготное лекарственное обеспечение населения осуществляется за счёт:

- бюджета субъектов Российской Федерации – региональное лекарственное обеспечение (РЛО), регламентируемое Постановлением Правительства РФ № 890 от 30 июля 1994 года и Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ;
- федерального бюджета – программа обеспечения лекарственными препаратами для медицинского применения (ОНАП), регулируемая Федеральным законом РФ № 178 от 17 июля 1999 года, программа «Развитие здравоохранения», а также программа для лиц с ВЗН (Постановление Правительства РФ от 6 апреля 2021 г. № 545 и Указ Президента Российской Федерации от 05.01.2021 № 16).

В основу данной работы положен сравнительный анализ Постановления Правительства РФ № 890 от 30 июля 1994 года (далее – Постановление) и Федерального закона № 178 от 17 июля 1999 года.

Согласно Федеральному закону «О государственной социальной помощи» гражданам предоставляется право выбора набора социальных услуг: в натуральном или денежном выражении [2].

В соответствии с данными, предоставленными Пенсионным фондом Российской Федерации, число граждан, которые имеют право на получение социальных услуг в форме лекарственного обеспечения, но отказываются от них, составляет порядка 94 %-95 % от общего числа граждан, включенных в Федеральный регистр лиц (данные за 2020 год). Таким образом, уровень отказа граждан от получения набора социальных услуг высок.

Например, в Краснодарском крае только 21–23 % федеральных льготников не прибегли к монетизации льгот, из чего следует, что краевой бюджет, получив субвенции, большую часть средств будет вынужден направить на выплаты, а не на закупку лекарственных препаратов [3].

По данным Комитета по здравоохранению в Санкт-Петербурге отказ от социальной услуги по лекарственному обеспечению в сторону денежной компенсации составляет порядка 75 % ежегодно.

В связи с тем, что федеральное финансирование напрямую зависит от количества лиц, не отказавшихся от социального пакета, субъекты Российской Федерации испытывают острый дефицит бюджетных средств на закупку лекарственных препаратов [3,4].

На основании указанной нормы Постановления у субъектов РФ возникает обязательство обеспечить граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи, лекарственными препаратами и медицинскими изделиями за счет средств регионального бюджета [5]. Это включает и тех, кто отказался от предоставленного права в пользу денежной компенсации. Однако такая политика приводит к увеличению нагрузки на бюджет субъекта и существенному ущемлению прав «региональных льготников» на получение лекарственных препаратов. Рост количества отказов от набора социальных услуг гражданами создает риски нецелевого использования бюджетных средств.

Важно отметить, что получение полноценной лекарственной терапии по онкологическим, сосудистым и другим заболеваниям существенно влияет на продолжительность жизни граждан и уровень смертности. Кроме того, своевременное оказание льготного лекарственного обеспечения лицам, имеющим право на набор социальных услуг (НСУ), может снизить нагрузку на скорую медицинскую помощь и медицинские организации с круглосуточным пребыванием.

Пользуясь отсутствием четко установленных правовых норм, некоторые граждане используют указанные недостатки законодательства и обращаются в суд для восстановления своих прав.

По данным судебной практики Комитета по здравоохранению в 2020 году в Куйбышевском районном суде Санкт-Петербурга находился на рассмотрении иск инвалида III группы с сахарным диабетом и глаукомой, отказавшегося от социальной услуги по лекарственному обеспечению. Содержание иска состояло в обеспечении истца ЛП на бесплатной основе за счет средств бюджета Санкт-Петербурга в соответствии с категориями заболеваний, утвержденными приложением № 1 к Постановлению Правительства РФ № 890 [6].

Согласно Постановлению, инвалиды III группы имеют право на получение лекарственных препаратов с 50 % скидкой. Данное право было предоставлено пациенту, но он категорически отказался от получения препаратов с 50 % скидкой, ссылаясь на норму Постановления, согласно которой больные «диабетом» и «глаукомой» обеспечиваются лекарственными препаратами бесплатно за счет средств бюджетов субъектов РФ.

На основании вышеизложенного наблюдается противоречия внутри постановления и с Федеральным законом «О государственной социальной помощи».

В связи с этим возможны следующие пути решения:

1. исключение из приложений к Постановлению групп населения, поименованных в статье 6.1. Федерального закона «О государственной социальной помощи»;

2. в приложении № 1 к Постановлению дополнить фразу «категории заболеваний»: «за исключением лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи в соответствии с Федеральным законом «О государственной социальной помощи», и отказавшихся от социальной услуги»;

3. переименовать приложение № 2 «Перечень групп населения, за исключением лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи в соответствии с Федеральным законом «О государственной социальной помощи», и отказавшихся от социальной услуги, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства отпускаются по рецептам врачей с 50-процентной скидкой».

Как правило, суды определяют: отказ лица, признанного инвалидом, от получения государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, предусмотренных частью 1 статьи 6 Федерального закона № 178-ФЗ, не влияет на реализацию им права на получение бесплатно лекарственного препарата, относящегося к жизненно необходимым лекарствам, гарантированного Федеральным законом об основах охраны здоровья граждан и принятыми во исполнение его требований иными подзаконными актами, в частности постановлением Правительства Российской Федерации № 890 [6, 7, 8].

В 2020 году в Вологодский городской суд поступило дело по исковому заявлению истца об ее льготном лекарственном обеспечении. В обоснование иска указано, что она является инвалидом и недавно ей был поставлен диагноз, «данные изъяты». При этом, несмотря на отказ от социальных услуг за счет средств федерального бюджета, истец утверждает, что имеет право на льготное лекарственное обеспечение в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 890. В ходе дела было определено, что за счет средств бюджета субъекта истец обеспеченно лекарствами не подлежит, поскольку она не относится к категории лиц, которым по законодательству субъекта предоставляются меры социальной поддержки в виде бесплатного обеспечения лекарственными средствами [9].

В области обеспечения лекарственными препаратами существует значительное количество участников: от пациентов до государственных органов. В связи с этим возникают споры, связанные с неравным статусом участников. Дела о лекарственном обеспечении инвалидов являются обширными в судебной практике, что указывает на широкий спектр правовых проблем [10].

Одно из характерных нарушений в этой сфере – неправомерный отказ в предоставлении лекарственных препаратов инвалидам на льготной основе. Обращения пациентов в суды и прокуратуру для защиты своего права на бесплатное обеспечение лекарствами составляют значительную часть судебной практики. Причиной отказа может быть отсутствие необходимых препаратов, недостаток финансовых средств для закупки, неправильное применение нормативов и т.д. [11, 12].

Как правило, суды, изучив все обстоятельства дела и установив, что пациент действительно имеет право на соответствующую медицинскую помощь, за которой он обратился и не получил в нужном объеме, приходят к выводу о нарушении его конституционного права на получение медицинской помощи за счет государственных средств бюджетов, страховых взносов и других поступлений (согласно статье 41 Конституции РФ) и права, указанного в Федеральном законе № 323. В результате суды обязывают государственные органы и организации обеспечить пациента необходимыми лекарственными препаратами в соответствии с медицинскими показаниями [10, 13, 14].

Согласно Постановлению № 890 практически все категории граждан из Перечня групп населения, а также лица, страдающие следующими заболеваниями: СПИД и ВИЧ, онкологическими заболеваниями, лепрой, диабетом, психическими заболеваниями, психозами, эпилепсией, обеспечиваются всеми лекарственными средствами. В то же время в Федеральном законе «О государственной социальной помощи» закреплена следующая формулировка: «обеспечение в соответствии со стандартами медицинской помощи необходимыми лекарственными препаратами для медицинского применения в объеме не менее, чем это предусмотрено перечнем жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» [15].

Данная правовая коллизия приводит к возрастанию количества судебных споров в сфере льготного лекарственного обеспечения населения.

В Куйбышевском районном суде Санкт-Петербурга находился на рассмотрении иск жительницы другого субъекта РФ, страдающей сахарным диабетом, к Комитету по здравоохранению в части необеспечения её лекарственными препаратами (и спиртом этиловым), с требованием возмещения ей морального вреда. В своем иске истица ссылалась на норму Постановления № 890, согласно которой лица, страдающие диабетом, обеспечиваются «всеми лекарственными препаратами, этиловым спиртом (100 г в месяц), инсулиновыми шприцами, шприцами типа «Новопен», «Пливапен» 1 и 2, иглами к ним, средствами диагностики».

В настоящее время все пациенты с инсулинозависимым сахарным диабетом в Санкт-Петербурге для введения инсулина используют автоматические инъекторы – шприц-ручки с одноразовыми иглами или пользуются инсулиновой помпой. При этом этиловый спирт не рекомендован для регулярного применения на коже и может вызвать коагуляцию инсулина.

В связи с этим возможны следующие пути решения:

- замена в приложении № 1 к Постановлению у групп населения фразы «все лекарственные средства» на «лекарственные препараты, включенные в стандарты медицинской помощи в объеме не менее, чем это предусмотрено перечнем жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов»;

- исключение из приложения № 1 к Постановлению у категорий заболеваний фразы «все лекарственные средства» и «все лекарственные средства, этиловый спирт (100 г в месяц), инсулиновые шприцы, шприцы типа «Новопен», «Пливапен» 1 и 2, иглы к ним, средства диагностики», заменив на фразу «лекарственные препараты, включенные в перечень, утвержденный Территориальной программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» или «все лекарственные средства, необходимые для лечения данного заболевания».

В Санкт-Петербурге исполнительным органом по льготному лекарственному обеспечению является Комитет по здравоохранению. Работа с информационно-справочными документами за 2018-2023 гг. позволила выявить недостатки системы ЛЛО с точки зрения государственного аппарата:

Отсутствие прозрачной системы формирования заявки на закупку, механизма управления процессом лекарственного обеспечения в условиях дефицита. Данные неточности влекут за собой риск субъективного принятия решений участников системы льготного лекарственного обеспечения.

Недостаточное финансирование на осуществление сформированной потребности

Формирование дефектуры лекарственных препаратов по причине:

Несостоявшихся контрактов (отсутствие препарата на момент осуществления аукциона; необходимого объема ЛП; изменение курса валют).

Высокая нагрузка на «региональный бюджет» в связи с высоким уровнем отказов граждан от НСУ и соответственно недополучением городом средств федерального бюджета.

Исходя из выявленных недостатков системы ЛЛО дополнительными путями решения являются:

1. Проведение информационно-разъяснительной работы с гражданами, имеющими право на набор социальных услуг в субъектах Российской Федерации. Это позволит достичь результативности в увеличении числа граждан, сохранивших это право и повысит поступление финансовых средств из федерального бюджета.

2. Формирование регламента по формированию Заявки для закупки с целью повышения прозрачности системы и предупреждения рисков субъективных принятий решений.

3. С целью снижения уровня судебных исков по вопросам ЛЛО – формирование перечней с конкретизацией названий и формулировок, проведение разъяснительной работы с гражданами с целью повышения осведомленности о системе ЛЛО, информирование граждан о закупках и поступлении препарата в аптеку.

**Заключение.** Анализ литературных источников за период 2014-2023 гг. показал актуальность исследуемой темы. В 2023 г. ключевыми проблемными аспектами явились: вариабельность показателей реализации ЛЛО; привлечение средств на лекарственное обеспечение федеральных льготополучателей из регионального бюджета; дублирование льготы (пересечение регионального и федерального сегментов). В ходе контент-анализа были выявлены противоречия норм правовых документов, которые являются основополагающими в системе льготного лекарственного обеспечения. Суды и исполнительные органы в сфере здравоохранения сталкиваются с затруднениями в принятии исчерпывающего однозначного решения об обеспечении лекарствами на основе законодательства, что подтверждается приведёнными практическими примерами. Анализ судебных решений за 2020 год показал, что основной причиной исковых требований явилось необеспечение лекарственными препаратами в сроки отсроченного обслуживания. Анализ информационно-

справочных документов Комитета по здравоохранению доказал проблематичность таких аспектов как: дублирование льготы; высокая доля пациентов, заменяющих лекарственные средства денежным эквивалентом; неполное покрытие потребности в ЛП. В связи с этим нами были предложены возможные пути решения для предотвращения подобных правовых коллизий в будущем.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.75.31 Социальное обеспечение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ судебных решений по вопросам лекарственного обеспечения льготополучателей / Пухакайнен Ю. А., Всяких Л. В., Иванова И. Д. // Актуальные вопросы развития российской фармации – Ильинские чтения : Материалы XIII ежегодной межвузовской межрегиональной научной конференции, Санкт-Петербург, 2024. Под редакцией Р. А. Голубенко, Н. Л. Костенко. / Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова.
2. Федеральный закон от 17 июля 1999 г. № 178-ФЗ (ред. от 14.02.2024) «О государственной социальной помощи» // Государственная дума. URL: <https://docs.cntd.ru/document/901738835> (дата обращения: 12.02.2024).
3. Льготное лекарственное обеспечение пациентов в Федеральных округах и субъектах Российской Федерации на примере наиболее распространённых заболеваний / Линник С. А., Швачко С. А., Туменко Е. Е // Менеджер здравоохранения. 2023. № 2. С. 40-49. DOI: 10.21045/1811-0185-2023-2-40-49.
4. Шишов М. А. Актуальные вопросы льготного лекарственного обеспечения. URL: <https://login.consultant.ru/link/?req=doc&base=CJI&n=122253&dst=100019&demo=1> (дата обращения: 12.02.2024).
5. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». URL: <https://docs.cntd.ru/document/9006396> (дата обращения: 14.02.2024).
6. Апелляционное определение от 16 сентября 2021 г. № 33-19617/2021 URL: <https://spspsmart.consultant.ru/Home/Doc?sessionId=4ab5e1f9-7974-4c31-833e-baf208ede0bf&index=5> (дата обращения: 15.02.2024).
7. Кассационное определение от 14 апреля 2021 г. N 56-КАД21-2-К9 [Электронный ресурс] URL: <https://spspsmart.consultant.ru/Home/Doc?sessionId=4ab5e1f9-7974-4c31-833e-baf208ede0bf&index=2> (дата обращения: 15.02.2024).
8. Апелляционное определение от 2 июня 2022 г. по делу N 33-7244/2022 [Электронный ресурс] <https://spspsmart.consultant.ru/Home/Doc?sessionId=f2168ffb-1cde-4993-8e09-15b1677a60b7&index=2> (дата обращения: 15.02.2024).
9. Решение № 2-3081/2020 2-3081/2020~М-1278/2020 М-1278/2020 от 7 июля 2020 г. по делу № 2-3081/2020 [Электронный ресурс]. URL: <https://sudact.ru/regular/doc/GCLEERRQZXd6H/> (дата обращения: 15.02.2024)
10. Волкова Н. С., Еремينا О. Ю. Лекарственное обеспечение инвалидов: теоретические и практические проблемы // Журнал российского права. 2018. № 11 (263). С. 85-96.
11. Мохов А. А. О закупках редких лекарственных препаратов для обеспечения государственных нужд в лечении редких заболеваний // Консультант Плюс: [сайт]. – URL: <https://login.consultant.ru/link/?req=doc&base=CJI&n=75368&dst=100043> (дата обращения: 15.02.2024).
12. Крысанова Н. В. Жаворонков Р. Н. Правовое регулирование труда и социального обеспечения инвалидов в Российской Федерации // Социальные и гуманитарные науки. Отечественная и зарубежная литература. Сер. 4, Государство и право: Реферативный журнал. 2015. № 2. С. 122-124.
13. Решение Октябрьского районного суда города Владимира от 15.06.2022 по делу № 2-1720/2021. URL: <https://spspsmart.consultant.ru/Home/Doc?sessionId=7e7f708d-0b9d-4be4-85ab-6493665ad100&index=8> (дата обращения: 15.02.2024).
14. Решение Новгородского районного суда Новгородской области от 16.06.2020 по делу N2а-2894/2020 [Электронный ресурс] URL: <https://spspsmart.consultant.ru/Home/Doc?sessionId=7e7f708d-0b9d-4be4-85ab-6493665ad100&index=16> (дата обращения: 15.02.2024).
15. Карева Н. Н., Васягина Ю. А. Оценка отдельных аспектов системы дополнительного лекарственного обеспечения населения // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2007. № 2(18). С. 120-122.

## SUMMARY

### WAYS TO IMPROVE THE SYSTEM OF PREFERENTIAL MEDICINAL PROVISION

Vsyakih L.V., student 5<sup>th</sup> course

Supervisor: **Puhakainen I.A.**, PhD (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:** [liliya.vsyakih@spcpcu.ru](mailto:liliya.vsyakih@spcpcu.ru)

Modern preferential provision, which allows patients to get access to modern drugs for the treatment of serious chronic diseases, is based on a number of legislative, regulatory and organizational documents. The article is devoted to the identification

of some inconsistencies within the legislation and the resulting consequences. The result of the study was the identification of possible ways to harmonize regulatory aspects by adding more precise formulations within regulatory documents.

**Key words:** *preferential medicinal provision, regulatory framework, legal conflicts, judicial practice.*

## REFERENCES

1. Analysis of court decisions on the issues of drug provision of beneficiaries // Actual issues of development of Russian pharmacy / Puhakainen Yu. A., Vyaskikh L. V., Ivanova I. D. // – Ilyinskies readings : Proceedings of the XIII annual interuniversity interregional scientific conference, St. Petersburg, 2024. Edited by R.A. Golubenko, N.L. Kostenko. /St. Petersburg: Kirov Military Medical Academy. (In print). (In Russ.)
2. Federal Law of July 17, 1999 No. 178-FZ (ed. of 14.02.2024) “On State Social Assistance” // State Duma. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/901738835>. (Accessed: 02/12/2024). (In Russ.)
3. Preferential drug provision to patients in Federal Districts and subjects of the Russian Federation by the example of the most common diseases / Linnik S. A., Shvachko C. A., Tumenko E. E // Health Care Manager. 2023. № 2. P. 40-49.(In Russ.). DOI: 10.21045/1811-0185-2023-2-40-49.
4. Shishov, M. A. Topical issues of preferential drug provision // Available at: <https://login.consultant.ru/link/?req=doc&base=CJI&n=122253&dst=100019&demo=1> (Accessed: 02/12/2024). (In Russ.)
5. Decree of the Government of the Russian Federation dated July 30, 1994 No. 890 «On State support for the development of the medical industry and improving the provision of medicines to the population and healthcare institutions means and medical devices» [Electronic resource]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/9006396> (Accessed: 02/14/2024). (In Russ.)
6. Appeal ruling of September 16, 2021 N 33-19617/2021 <https://spspsmart.consultant.ru/Home/Doc?sessionId=4ab5e1f9-7974-4c31-833e-baf208ede0bf&index=5> (Accessed: 02/15/2024). (In Russ.)
7. Cassation ruling of April 14, 2021 N 56-KAD21-2-K9 [Electronic resource] URL: <https://spspsmart.consultant.ru/Home/Doc?sessionId=4ab5e1f9-7974-4c31-833e-baf208ede0bf&index=2> (Accessed: 02/15/2024). (In Russ.)
8. The appeal ruling of June 2, 2022 in case No. 33-7244/2022 [Electronic resource] <https://spspsmart.consultant.ru/Home/Doc?sessionId=f2168ffb-1cde-4993-8e09-15b1677a60b7&index=2> (Accessed: 02/15/2024). (In Russ.)
9. Decision No. 2-3081/2020 2-3081/2020 ~M-1278/2020 M-1278/2020 dated July 7, 2020 in case No. 2-3081/2020 [Electronic resource]. URL: <https://sudact.ru/regular/doc/GCLERRQZXd6H/> (Accessed: 02/15/2024) (In Russ.)
10. Volkova N. S., Eremina O. Yu. Drug provision for the disabled: theoretical and practical problems // Journal of Russian Law. 2018. №11 (263). P. 85-96. (In Russ.)
11. Mokhov A. A. On the procurement of rare medicines to meet state needs in the treatment of rare diseases // Consultant Plus: [website]. – URL: <https://login.consultant.ru/link/?req=doc&base=CJI&n=75368&dst=100043> (Accessed: 02/15/2024). (In Russ.)
12. Krysanova N. V. Zhavoronkov R. N. Legal regulation of labor and social security of the disabled in the Russian Federation // Social and Humanities. Domestic and foreign literature. Ser. 4, State and Law: Abstract Journal. 2015. №2. P.122-124. (In Russ.)
13. The decision of the Oktyabrsky district court of the city of Vladimir from 15.06.2022 in case N 2-1720/2021. URL: <https://spspsmart.consultant.ru/Home/Doc?sessionId=7e7f708d-0b9d-4be4-85ab-6493665ad100&index=8> (Accessed: 15.02.2024). (In Russ.)
14. The decision of the Novgorod District Court of the Novgorod region of 06/16/2020 in the case N2a-2894/2020 URL: <https://spspsmart.consultant.ru/Home/Doc?sessionId=7e7f708d-0b9d-4be4-85ab-6493665ad100&index=16> (Accessed: 02/15/2024). (In Russ.)
15. Kareva N. N., Vasyagina Yu. A. Assessment of certain aspects of the system of additional drug provision for the population // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2007. № 2(18). P. 120-122. (In Russ.)

УДК 615.15

## АНАЛИЗ ДОСТУПНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В РФ

Гацко С.В., студ. 4 курса

Руководитель: **Куликова О.А.**, старший преподаватель, начальник учебного отдела института фармации

Ярославский государственный медицинский университет

150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, Российская Федерация

**E-mail:** sofkabobr@mail.ru

В данной работе проведено изучение структуры рынка высших учебных заведений, осуществляющих подготовку фармацевтических кадров, по видам образовательных организаций, по территориально-географическому расположению, по количеству мест и видам финансирования в рамках цифр приема.

**Ключевые слова:** *фармация, высшие учебные заведения, образование, кадры.*

Фармацевтическая отрасль в настоящее время занимает важное место в экономике России. Она является неотъемлемой частью национальной и политической безопасности страны, а также является одним из самых прибыльных

и быстрорастущих секторов экономики. С каждым годом актуальность формирования кадрового резерва возрастает, так как в фармацевтической отрасли наблюдается существенный дефицит квалифицированных сотрудников, подготовка которых начинается в процессе обучения в образовательных организациях.

**Цель исследования:** изучение рынка высших учебных заведений РФ, осуществляющих подготовку по специальности «Фармация».

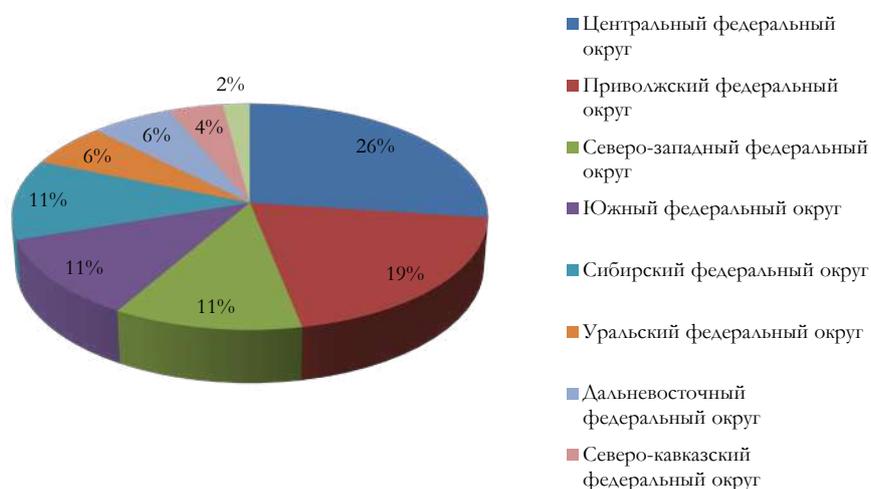
Для достижения поставленной цели были поставлены следующие **задачи**:

- 1) Выявить виды образовательных организаций, осуществляющих подготовку провизоров.
- 2) Определить расположение высших учебных заведений по территориально-географическому признаку.
- 3) Проанализировать количественные показатели набора студентов на специальность 33.05.01 Фармация.

В работе были использованы методы контент-анализа, обобщения и сравнения. Для сбора первичной информации использовались данные Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки. В процессе исследования были проанализированы официальные сайты 52 высших учебных заведений России, осуществляющих подготовку по специальности 33.05.01 Фармация.

В результате исследования было выявлено, что подготовку провизоров осуществляют разные виды образовательных организаций. Среди них 48 университетов, 3 академии и 1 институт. Из числа данных вузов только 3 занимаются исключительно фармацевтическим образованием (Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет, Пермская государственная фармацевтическая академия и Пятигорский государственный фармацевтический институт). Они составляют менее 6 % от числа всех учреждений.

Анализ территориально-географического размещения исследуемых образовательных организаций по федеральным округам представлен на рисунке.



**Рисунок. Распределение высших учебных заведений по федеральным округам**

Из данных рисунка следует, что большая часть исследуемых образовательных организаций сосредоточена в Центральном и Приволжском федеральных округах.

В ходе исследования были определены минимальные и максимальные цифры набора обучающихся на 1 курс. Разброс цифровых показателей составил от 10 до 300 абитуриентов. Выявлено, что более 30 % организаций осуществляет набор только на места за счет федерального финансирования и финансирования посредством физических лиц. Около 17 % от числа всех вузов осуществляют набор за счет всех видов финансирования. Примерно такое же количество ведет набор на места только за счет федерального финансирования, около 7 % – только на места за счет финансирования физическими лицами, и лишь 3 % имеют набор на места за счет федерального бюджета.

Полученные данные свидетельствуют о поддержке государством будущих фармацевтических специалистов, поскольку более 70 % вузов предлагают бюджетные места. Кроме того, фармацевтические организации активно участвуют в привлечении будущих сотрудников, выдавая целевые направления на обучение, однако на данный момент доля таких организаций составляет менее 50 % от числа всех учреждений. Существенное число мест с финансированием за счет физических лиц, предоставляемых большинством вузов, также расширяет возможности поступления на данную специальность.

**Заключение.** По результатам проведенного исследования установлено, что среди видов образовательных организаций, осуществляющих подготовку провизоров, преобладают университеты (92,3 %). Анализ территориально-географического месторасположения вузов показал их неравномерное размещение по федеральным округам. Цифровые показатели набора на специальность 33.05.01 Фармация в вузах имеют существенный разброс. Значительная доля образовательных организаций предоставляет бюджетные места, что делает получение фармацевтического образования более доступным.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.33 Медицинское и фармацевтическое образование

## НАДЛЕЖАЩАЯ ДИСТРИБЬЮТОРСКАЯ ПРАКТИКА КАК ФАКТОР ОПТИМИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ТОВАРОДВИЖЕНИЯ

Ерденбек И.Б.<sup>1</sup>, маг. 1 курса / год обучения 2023-2024

Руководители: Байдуллаева Ш.А.<sup>1</sup>, доктор биологических наук,

Арыстанов Ж.М.<sup>2</sup>, доктор фармацевтических наук, профессор

<sup>1</sup>НАО «Медицинский университет Астана»

Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49 а

<sup>2</sup>Казахская фармацевтическая компания «МЕДСЕРВИС ПЛЮС»

Республика Казахстан, 50016, Алматинская обл., Карасайский р-н, восточнее села Абай

**E-mail:** incar\_marjan@mail.ru

На данный момент развитие фармацевтического товародвижения требует разработки новых научных методик оптимизации и управления качеством данного сложного процесса. Благодаря данному исследованию представляется возможным внедрить и использовать предложенные разработки на практике, а также перейти на полную автоматизацию фармацевтических процессов.

**Ключевые слова:** *фармацевтический рынок, дистрибьюторская практика, дистрибьютор, лекарственные препараты, товародвижение фармацевтических предприятий.*

Актуальность данной работы обусловлена тем, что традиционные методы товародвижения фармацевтического рынка нашей страны, использующиеся по сей день, устарели, требуют оптимизации и модернизации, которые значительно сэкономят время деятельности технологических процессов в компаниях, а также позволят интегрировать бизнес-процессы товародвижения с основными принципами надлежащей дистрибьюторской практики: качество, эффективность и безопасность лекарственных средств и медицинских изделий.

Решение проблем способно повысить конкурентоспособность отечественных фармацевтических предприятий и поднять их на мировой фармацевтический рынок за счет усовершенствования товародвижения, грамотной организации и управления качеством всей цепи поставок, внедряя, применяя и соблюдая все требования надлежащей дистрибьюторской практики.

К примеру подобных проблем мы можем отнести тот факт, что такие технологические процессы, выполняемые в аптечных складах нашей страны, как: прием, размещение, набор, комплектация, контроль и отпуск фармацевтического товара во многих фармацевтических предприятиях осуществляется неавтоматизированным, традиционным методом, то есть вручную, с использованием товарной накладной. Такой метод значительно снижает скорость товародвижения, к тому же существует риск допущения погрешностей и ошибок человеческим фактором при работе на аптечном складе, таких как: пересорт, допущение неточностей при подсчете количества ЛС и МИ, и т.п.

Разработка новейших методов управления и надзора за качеством процесса фармацевтического товародвижения, а также применение компьютеризированных систем таких как – SAP, EFIS, 1С позволят обеспечить выполнение требований надлежащей дистрибьюторской практики с применением новейших технологий и методов.

Даже несмотря на то, что фармацевтическая промышленность государства способствует поддержанию высоких стандартов управления качеством лекарственных препаратов, до сих пор есть пробелы в работе дистрибьюторов, от которых страдает фармацевтическая деятельность и потребители в целом.

Важность надлежащей дистрибьюторской практики (Good Distribution Practice; GDP) продиктована не только развитием фармацевтической промышленности, но и способностью установить единый подход к организационным процессам реализации лекарственных средств, а также обеспечению качества поставляемых лекарственных средств на всём пути реализации от производителя до розничных сетей и медицинских организаций.

Динамичное развитие фармацевтического рынка приводит к большому уровню конкуренции и требований к менеджменту фармацевтических компаний. И именно введение новшеств, соответствующих надлежащей дистрибьюторской практике, способно вывести преуспевающие фармацевтические предприятия на мировой рынок.

**Целью** настоящей работы является разработка научных методик оптимизации и управления качеством процессов товародвижения лекарственных средств и медицинских изделий, применяя требования надлежащей дистрибьюторской практики.

Исходя из сформулированной цели, следует выделить следующие **задачи** исследования:

1. Провести сравнительный анализ литературных данных, отечественных и международных нормативных правовых документов по проблеме управления качеством в фармацевтической отрасли и выявить особенности функционирования систем качества в субъектах товародвижения лекарственных средств.

2. Предложить методический подход по оптимизации товародвижения с применением компьютеризированных, автоматизированных систем.

3. Изучение правил маркировки и прослеживаемости лекарственных средств и маркировки медицинских изделий.

4. Проанализировать подготовленность фармацевтических работников к внедрению новой системы управления качеством и обеспечения, контроль надежности выполняемой ими деятельности.

5. Разработать структуру внутрикорпоративного управления качеством процессов субъектов товародвижения лекарственных средств и определить основные функции ответственных лиц предприятия.

В данном исследовании использовались следующие материалы – интернет-ресурсы и исследования нашей страны в период 2012–2023 гг.; научные статьи по выбранной тематике, соответствующее законодательство Республики Казахстан и стандарты зарубежных стран.

Методологии, представленные в данной работе, при применении на практике позволят внедрить и эффективно использовать новейшие инновационные технологии в фармацевтическом рынке Казахстана, применяя требования надлежащей дистрибьюторской практики и выйти на международный уровень.

GDP можно рассмотреть как новые модернизированные условия, способные помочь не только развивать, но и оптимизировать всю систему фармацевтического товарооборота. Соблюдение подобных стандартов может повысить и обеспечить качество поставляемых лекарственных средств, гарантированное производителем.

Грамотное выстроение системы менеджмента качества гарантирует, что:

- 1) лекарственные средства приобретаются, хранятся, транспортируются и поставляются с соблюдением требований надлежащей дистрибьюторской практики;
- 2) обязанности руководства организации четко определены;
- 3) лекарственные средства доставляются надлежащим получателям в согласованный период времени;
- 4) документальное оформление действий осуществляется в ходе выполнения или непосредственно после завершения соответствующих действий;
- 5) отклонения от установленных процедур документально оформляются и в их отношении проводятся расследования;
- 6) необходимые корректирующие и предупреждающие действия предпринимаются для устранения отклонений и предупреждения их появления в соответствии с принципами управления рисками для качества.
- 7) все риски выявлены и находятся под контролем.

На современном этапе развития фармацевтического рынка изучение надлежащей дистрибьюторской практики играет большую роль в создании эффективного механизма фармацевтического товарооборота.

В соответствии с надлежащей дистрибьюторской практикой, заинтересованность появляется у различных субъектов фармацевтического рынка, и она имеет различные характерные черты, указанные в таблице:

**Таблица – Характерные черты заинтересованности субъектов фармацевтического рынка**

Заинтересованная сторона	Характер интереса
Государство	Наличие гарантий сохранения качества лекарственных средств, отсутствия факта фальсификации в цепи поставок.
Производители лекарственных средств	Наличие гарантий сохранения качества лекарственных средств, бережное отношение к товару и наличие возможности повторного выпуска препарата в случае возврата.
Пациенты (конечные потребители)	Безопасность и качество лекарственного средства.
Собственник дистрибьюторского склада	Конкурентные преимущества, гарантированное присутствие на фармацевтическом рынке будущего, увеличение капитала компании.

Для перехода нашей страны на требования, предъявляемые GDP, фармацевтике необходимо выполнить ряд изменений, таких как:

1. Пересмотреть организацию движения потоков внутри аптечных складов;
2. Обеспечить надлежащим обслуживанием инженерные системы и заняться их оснащением;
3. Не оставлять без внимания транспорт и заниматься его своевременным обслуживанием;
4. Подготовить квалифицированные кадры и обратить внимание на назначение ответственного лица;
5. Создать систему качества с обратной связью, а также разработать концепцию системы управления рисками.
6. Внедрить автоматизацию аптечных складов с помощью применения компьютеризированных систем, таких как: SAP, EFIS. 1С и терминалов сбора данных.
7. Изучить и применить немецкие инновационные технологии организации складского хранения, например: адресное хранение, высотное хранение, производство комплектации и контроля собираемого фармацевтического товара с применением конвейерной линии и т.д.

В современное время фармацевтические дистрибьюторские организации являются ключевым звеном в цепи поставок лекарственных средств и во многом помогают данному рынку функционировать в условиях глобализации.

Трансформационные процессы неизбежны и чем быстрее фармацевтический рынок примет эти изменения и прибегнет к надлежащей дистрибьюторской практике, тем быстрее все остальные процессы будут прогрессивно развиваться и оптимизироваться, в том числе и фармацевтический товарооборот.

Дистрибуция в фармацевтике способна составить центральное направление совершенствования работы не только с аптечными учреждениями, но и с больницами, госпиталями, что может обеспечить новую возможность снижения совокупных затрат по логистике всей цепи поставок.

Существует также единое мнение о том, что оптимизация системы фармацевтического товарооборота необходима для улучшения транспортировки, а вместе с тем, и качества поставляемых препаратов, а совместно с внедрением надлежащей дистрибьюторской практики это может стать особо действенным инструментом в борьбе с некачественной продукцией.

В результате анализа было установлено, что одним из решающих факторов, способствующих развитию фармацевтического рынка в Республике Казахстан является динамичное, а главное, эффективное функционирование оптового звена в поставках лекарственных средств. Это связано с тем, что именно активное развитие дистрибьюторского сегмента

в системе товарооборота лекарственных препаратов в Казахстане способствует нормальному существованию такого понятия, как оптимизация системы товарооборота в фармацевтическом рынке.

Важно понимать, что одним из основных факторов развития фармацевтического рынка Казахстана выступает эффективное и слаженное функционирование товарооборота в данной сфере, в цепях поставок фармацевтической продукции. Это обусловлено тем, что самым важным звеном в таких поставках выступает дистрибьюторская организация.

В последние годы конкуренция на данном рынке, а также появление аптек-дискаунтеров, переход производителей на систему прямой поставки формируют основной общий вектор изменения цепей поставок препаратов и изделий медицинского назначения, а это, в свою очередь, является стимулом концентрации специализации операторов рынка или фармацевтических дистрибьюторских компаний.

Оптимизация системы фармацевтического товарооборота путём активного использования надлежащей дистрибьюторской практики должна занимать центральное направление совершенствования взаимодействия аптечных учреждений, больниц, социальных учреждений, что также может способствовать снижению совокупных логистических затрат по всей цепи поставок.

Оценка развития отечественной фармацевтической промышленности может быть осуществлена с тем, что будут взяты во внимание особенности внутреннего рынка лекарственных препаратов в стране.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

82.01.00 Общие вопросы организации и управления

УДК 614.27

### ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГРАЖДАН, ИМЕЮЩИХ ПРАВО НА ГОСУДАРСТВЕННУЮ ПОДДЕРЖКУ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СТРАНАХ СНГ

Жагыпар В.И., маг. 1 курса

Руководитель: Байдуллаева Ш.А., доктор биологических наук, профессор,  
заведующий кафедрой фармацевтических дисциплин

НАО «Медицинский университет Астана»

Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49 а

E-mail: vzhagypar@mail.ru

В настоящее время в обществе обостряется эпидемиологическая ситуация, связанная с ростом заболеваемости социального характера. Социально значимые заболевания – болезни, вызывающие наибольшую смертность и инвалидность населения из-за их способности широко распространяться в обществе (массово). Болезни этой группы имеют большое значение для общества, представляют опасность для многих людей. Поэтому система здравоохранения уделяет большое внимание их диагностике и лечению.

**Ключевые слова:** *социально-значимые заболевания, медицинская помощь, бесплатное лекарственное обеспечение.*

Социально значимые заболевания являются основными факторами риска. Основные признаки, включенные в понятие «социально значимые заболевания»:

- массовое распространение болезни, то есть высокий процент распространения болезни среди населения, в том числе значительный процент «скрытых» пациентов в обществе;
- высокие темпы ежегодного роста числа больных, болезни этой группы имеют возможность быстрого распространения;
- ограничение полноценного функционирования пациента в обществе при наличии такого заболевания;
- опасность заболевания для окружающих;
- заболевания инфекционного и неинфекционного характера.

Приоритетным решением проблемы социально значимых заболеваний является профилактика факторов риска их развития и обеспечение лекарственными средствами с проведением современных профилактических технологий. Это позволяет целенаправленно и успешно использовать экономические и медицинские ресурсы для первичной профилактики социально значимых заболеваний и оздоровления населения.

Медицинская помощь больным социально значимыми заболеваниями оказывается в амбулаторных, стационарных, стационарозамещающих формах.

Для получения права на бесплатное лекарственное обеспечение со стороны государства гражданин должен встать на учет и быть в реестре тех, кто нуждается в социальной поддержке. В целом, в настоящее время система бесплатного лекарственного обеспечения постоянно совершенствуется и приносит пользу гражданам. Каждая страна создает необходимые условия для всеобщего доступа к лекарственной терапии.

Целью аналитического отчета являлся сравнительный анализ организации лекарственного обеспечения граждан, имеющих право на государственную поддержку социально значимых заболеваний в странах СНГ.

Повествовательный обзор, основанный на поиске литературы в базе медицинских и биологических публикаций PubMed, Web of Science. Используются статистические данные Всемирной Организации Здравоохранения.

Бесплатное лекарственное обеспечение финансируется за счет средств республиканского и местных бюджетов, а также путем целевого текущего распределения. Закуп лекарственных средств производится в рамках бюджетных программ, администратором которых является Министерство Здравоохранения.

Важно понимать, что медицинские услуги по основному заболеванию оказываются в рамках ГОБМП, если гражданам, страдающим социально значимыми заболеваниями, поставлен диагноз и они состоят на диспансерном учете по социально значимому заболеванию в своей поликлинике. Таким образом, при коррекции проводимой терапии или обострении хронического заболевания медицинские услуги предоставляются в рамках ГОБМП и, следовательно, становятся доступными в системе обязательного социального медицинского страхования (ОСМС) независимо от статуса страхования.

Обеспечение медикаментами социально значимых заболеваний связано со значительными финансовыми затратами государства, что объясняется значительными финансовыми вложениями в их разработку и производство в зависимости от целевой группы пациентов.

Рассматривая перечень социально значимых заболеваний в странах СНГ, следует отметить, что в настоящее время лекарственное обеспечение больных туберкулезом, инфекциями, передающимися половым путем, гепатитом В, гепатитом С, ВИЧ, раком, сахарным диабетом, психическими и поведенческими расстройствами, характеризующимися высоким кровяным давлением, связано со значительными финансовыми затратами государства, что объясняется высоким уровнем вложений в разработку и производство лекарственных препаратов в зависимости от группы.

В Беларуси, Казахстане, Кыргызстане, России, Таджикистане, Узбекистане, Армении, Молдове, Туркменистане, Украине пациенты с вышеуказанными заболеваниями имеют право на бесплатное лекарственное обеспечение со стороны государства (табл.).

**Таблица – Перечень социально-значимых заболеваний в странах СНГ и право на бесплатное лекарственное обеспечение со стороны государства**

№	Страны СНГ	Перечень социально значимых заболеваний	Право на бесплатное лекарственное обеспечение со стороны государства
1	Казахстан	Туберкулез, болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), хронические вирусные гепатиты и цирроз печени, злокачественные новообразования, сахарный диабет, психические, поведенческие расстройства, детский церебральный паралич, острый инфаркт миокарда, ревматизм, системные поражения соединительной ткани, дегенеративные болезни нервной системы, демиелинизирующие болезни центральной нервной системы, орфанные заболевания [4].	+
2	Азербайджан	Туберкулез, ВИЧ, язвенный колит, заболевания кровообращения, респираторные заболевания, психические и поведенческие расстройства, деформации и хромосомные расстройства [5].	
3	Армения	Сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, сахарный диабет, хронические обструктивные заболевания легких, туберкулез, с хронической почечной недостаточностью, респираторный дистресс-синдром новорожденных, вирусный гепатит С, ВИЧ, психические и поведенческие расстройства, заболевания кровообращения [6].	+
4	Беларусь	ВИЧ, туберкулез, вирусные гепатиты В и С, инфекции, передающиеся половым путем, коронавирусная инфекция, диабет, рак, психические и поведенческие расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, характеризующиеся высоким кровяным давлением [7].	+
5	Кыргызстан	Туберкулез, йододефицит, болезни, передающиеся половым путем, СПИД, наркомании и алкоголизма [8].	+
6	Молдова	Сердечно-сосудистые заболевания, рак, диабет, хронические обструктивные заболевания легких, туберкулез, вирусный гепатит С, ВИЧ, психические и поведенческие расстройства [9].	+
7	Россия	Туберкулез, инфекции, передающиеся половым путем, гепатит В, гепатит С, ВИЧ, рак, диабет, психические и поведенческие расстройства, заболевания, характеризующиеся высоким кровяным давлением [10].	+
8	Таджикистан	Туберкулез, ВИЧ, малярия, холера, брюшной тиф, рак, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет [11].	+
9	Туркменистан	Туберкулез, ВИЧ, патологии сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем, психические и онкологические заболевания, сахарный диабет [12].	+
10	Узбекистан	Онкологические заболевания, туберкулез, проказа, эндокринологические заболевания (сахарный диабет), психические заболевания, ВИЧ, хронические вирусные гепатиты и цирроз печени, сердечно-сосудистые заболевания [13].	+
11	Украина	Туберкулез, инфекции, передающиеся половым путем, гепатит В, гепатит С, ВИЧ, рак, диабет, психические и поведенческие расстройства, заболевания, характеризующиеся высоким кровяным давлением [14].	+

В странах СНГ разработаны и систематически действуют национальные, государственные программы по организации медико-социальной помощи гражданам, страдающим социально значимыми заболеваниями и болезнями, представляющими опасность для окружающих. Только в Азербайджане в 2024 году в рамках программы ОСМС будет реализован проект по бесплатному получению лекарств.

В настоящее время лекарства рассматриваются государством как стратегические продукты, которые косвенно влияют на поддержание национальной безопасности страны и улучшение качества жизни населения. Вопросы совершенствования лекарственного обеспечения актуальны во всем мире.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Medical and social aspects of health. Modern approaches to the prevention of socially significant diseases / S.N. Puzin, M.A. Shurgaya, O.T. Bogova, V.N. Potapov, S.A. Chandirli, L.Yu. Baleka, V.V. Belichenko, D.S.Ogay // *Ekspertiza i rehabilitaciya*. 2013. N 3. P. 3-7

2. Некоторые аспекты льготного лекарственного обеспечения населения в рф // М. Е. Валеева // сборник: «Молодежь, образование и наука XXI века» 2023 г .С.16-18

3. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 21 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-309/2020 «Об утверждении правил и методики формирования тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и (или) в системе обязательного социального медицинского страхования» / URL: <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V2000021858> (дата обращения: 15.12.2023 г.)

4. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 августа 2022 года № ҚР ДСМ-75 О внесении изменений и дополнений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 20 августа 2021 года № ҚР ДСМ-89 «Об утверждении правил обеспечения лекарственными средствами и медицинскими изделиями в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и (или) в системе обязательного социального медицинского страхования, а также правил и методики формирования потребности в лекарственных средствах и медицинских изделиях в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и (или) в системе обязательного социального медицинского страхования». URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2200029062#z7> (дата обращения: 25.12.2023 г.)

5. Вестник Кавказа // В следующем году в Азербайджане будут бесплатно выдавать лекарства // 15 дек 2023 г. <https://vestnikavkaza.ru/news/v-sledyussem-godu-v-azerbajdzane-budut-besplatno-vydavat-lekarstva.html?ysclid=Irs111axbx623417418> (дата обращения: 17.12.2023 г.)

6. Заболеваемость взрослого населения Республики Армения // С.А. Азнаурян // 2010 <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaemost-vzroslogo-naseleniya-respubliki-armeniya?ysclid=Irs1fg5pb1448767656> (дата обращения: 15.12.2023 г.)

7. Социально-значимые заболевания: профилактика и последствия // Кравец М.Н. // Материалы ЕДИ, февраль 2022 г. <https://ipo.grsu.by/wp-content/uploads/2022/02/5.-%D0%A1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE-%D0%B7%D0%BD%D0%B0%D1%87%D0%B8%D0%BC%D1%8B%D0%B5-%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0-%D0%B8-%D0%BF%D0%BE%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B8%D1%8F.docx?ysclid=Irryifvkn960130394> (дата обращения: 11.01.2024 г.)

8. Закон Кыргызской Республики от 9 января 2005 года № 6 «Об охране здоровья граждан в Кыргызской Республике» (В редакции Законов КР от 8 августа 2017 № 167). URL: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/1602/90?cl=ru-ru&ysclid=Irs07gyu3c89666224> (дата обращения: 15.12.2023 г.)

9. Полис и бесплатные лекарства в Молдове // Вероника Василяки // 25 мая 2013г URL: [https://www.semia.md/ru/info/prezentari/sanataate/polis\\_v\\_moldove/default.aspx](https://www.semia.md/ru/info/prezentari/sanataate/polis_v_moldove/default.aspx) (дата обращения: 21.01.2024 г.)

10. Постановление Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». URL: <http://government.ru/docs/all/50614/> (дата обращения: 25.12.2023 г.)

11. Здравоохранение в Таджикистане – Health in Tajikistan. URL: [https://ru.wikibrief.org/wiki/Health\\_in\\_Tajikistan](https://ru.wikibrief.org/wiki/Health_in_Tajikistan) (дата обращения: 25.12.2023 г.)

12. Закон Туркменистана от 12 января 2016 года №319-V «О лекарственном обеспечении». URL: [https://base.spinform.ru/show\\_doc.fwx?rgn=84123#B4QB0XEC8D](https://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=84123#B4QB0XEC8D) (дата обращения: 17.01.2024 г.)

13. Организация оказания фармацевтической помощи больным орфанными заболеваниями в системе государственных социальных гарантий // Ф.З.Талбауи // Харьков – 2023 год. URL: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/31463/1/%D0%A2%D0%B0%D0%BB%D0%B1%D0%B0%D1%83%D1%96%20%D0%A4%D0%B0%D1%82%D1%96%D0%BC%D0%B0%20%D0%97%D0%B0%D1%85%D1%80%D0%B0.pdf> (дата обращения: 17.01.2024 г.)

14. Официальный сайт: <https://advice.uz/ru> Льготы на обеспечение лекарственными средствами (дата обращения: 17.01.2024 г.)

## SUMMARY

### MAIN TRENDS IN THE ORGANIZATION OF DRUG PROVISION OF CITIZENS ENTITLED TO STATE SUPPORT FOR SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES IN THE CIS COUNTRIES

Zhagypar V.I., Master's student of the 1<sup>st</sup> course

Supervisor: **Baidullaeva Sh.A.**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Disciplines  
NAO «Astana Medical University»

Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Beibitshilik str., 49a

**E-mail:** vzhagypar@mail.ru

Currently, the epidemiological situation in society is aggravated due to the growth of socially significant diseases. Socially significant diseases are diseases that cause the greatest mortality and disability of the population due to their ability to spread widely in society (mass). Diseases of this group are of great importance for the society and pose a danger to many people. Therefore, the health care system pays great attention to their diagnosis and treatment.

**Key words:** *socially significant diseases, medical care, free drug provision.*

## REFERENCES

1. Medical and social aspects of health. Modern approaches to the prevention of socially significant diseases / S.N. Puzin. Puzin, M.A. Shurgaya, O.T. Bogova, V.N. Bogova, V.N. Potapov, S.A. Chandirli, L.Yu. Baleka, V.V. Belichenko, D.S. Ogay // *Ekspertiza i reabilitaciya*. 2013. N 3. P. 3-7
2. Some aspects of preferential drug provision of the population in rf// M. E. Valeeva // Collection: «Youth, Education and Science of the XXI century» 2023 .C.16-18
3. Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan from December 21, 2020 № ҚР АСМ-309/2020 «On approval of the rules and methodology of tariff formation for medical services provided within the guaranteed volume of free medical care and (or) in the system of compulsory social health insurance / URL: <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V2000021858> (date of circulation: 15.12.2023g.)
4. Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan from August 5, 2022 № ҚР DSM-75 On making amendments and additions to the order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan from August 20, 2021 № KR DSM-89 «On approval of the rules of provision of medicines and medical devices within the guaranteed volume of free medical care and (or) in the system of compulsory social medical insurance, as well as the rules and methods of formation of the need for medicines and medical devices within the guaranteed volume of free medical care and (or) in the system of compulsory social medical insurance, as well as the rules and methods of formation of the need for medicines and medical devices within the guaranteed volume of free medical care and (or) in the system of compulsory social medical insurance. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2200029062#z7> (date of circulation: 25.12.2023)
5. Vestnik Kavkaza // Next year free medicines will be provided in Azerbaijan //15 Dec 2023 <https://vestnikavkaza.ru/news/v-sleduusem-godu-v-azerbajdzane-budut-besplatno-vydavat-lekarstva.html?ysclid=lrsl11axbx623417418> (date of circulation: 17.12.2023)
6. Adult morbidity in the Republic of Armenia //S.A. Aznaurian// 2010 <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaemost-vzroslogo-naseleniya-respubliki-armeniya?ysclid=lrsl1fg5pb1448767656> (date of access: 15.12.2023)
7. Социально-значимые заболевания:профилактика и последствия //Кравец М.Н. // Материалы ЕДИ, февраль 2022 г.<https://ipo.grsu.by/wp-content/uploads/2022/02/5.-%D0%A1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE-%D0%B7%D0%BD%D0%B0%D1%87%D0%B8%D0%BC%D1%8B%D0%B5-%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0-%D0%B8-%D0%BF%D0%BE%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B8%D1%8F.docx?ysclid=lrlyifvkna960130394> (дата обращения: 11.01.2024г.)
8. Law of the Kyrgyz Republic No. 6 of January 9, 2005 «On Health Protection of Citizens in the Kyrgyz Republic» (In the wording of the Laws of the Kyrgyz Republic No. 167 of August 8, 2017).
9. Policy and free medicines in Moldova // Veronica Vasilaki // May 25, 2013 URL: [https://www.semia.md/ru/info/prezentari/sanata/polis\\_v\\_moldove/default.aspx](https://www.semia.md/ru/info/prezentari/sanata/polis_v_moldove/default.aspx) (date of circulation: 21.01.2024).
10. Resolution of the Government of the Russian Federation No. 715 of 01.12.2004 «On Approval of the List of Socially Significant Diseases and the List of Diseases Endangering the Environment». URL: <http://government.ru/docs/all/50614/> (date of circulation: 25.12.2023).
11. Health in Tajikistan – Health in Tajikistan. URL: [https://ru.wikibrief.org/wiki/Health\\_in\\_Tajikistan](https://ru.wikibrief.org/wiki/Health_in_Tajikistan) (accessed on December 25, 2023).
12. Law of Turkmenistan № 319-V «On Drug Provision» dated January 12, 2016. URL: [https://base.spininform.ru/show\\_doc.fwx?rgn=84123#B4QB0XEC8D](https://base.spininform.ru/show_doc.fwx?rgn=84123#B4QB0XEC8D) (date of circulation: 17.01.2024).
13. Organization of pharmaceutical care for patients with orphan diseases in the system of state social guarantees// F.Z.Talbaoui// Kharkiv – 2023. URL: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/31463/1/%D0%A2%D0%B0%D0%BB%D0%B1%D0%B0%D1%83%D1%96%20%D0%A4%D0%B0%D1%82%D1%96%D0%BC%D0%B0%20%D0%97%D0%B0%D1%85%D1%80%D0%B0.pdf> (дата обращения: 17.01.2024г.)
14. Official website: <https://advice.uz/ru> Benefits for provision of medicines (date of circulation: 17.01.2024).

## ИССЛЕДОВАНИЕ АСПЕКТОВ ДИСТАНЦИОННОЙ ТОРГОВЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ Г. ВОРОНЕЖА

Жарикова У.К., студ. 5 курса специалитета

Руководители: Буркут А.М., ассистент кафедры УЭФ, Журавлева Т.И., ассистент кафедры УЭФ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Воронежский государственный университет»

394018, г. Воронеж, ул. Университетская площадь, д. 1, Российская Федерация

E-mail: annsizova1@yandex.ru

В настоящее время дистанционная торговля лекарственными препаратами является актуальным и перспективным направлением развития фармацевтической индустрии, поскольку для аптечных организаций представляет собой дополнительное конкурентное преимущество. В ходе исследования было проведено анкетирование 50 потребителей лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента для выявления их потребительских предпочтений. Установлено, что преобладающая доля респондентов приобретали товары дистанционным способом (90 %), были выделены преимущества и недостатки использования дистанционной торговли.

**Ключевые слова:** *дистанционная торговля, аптечные организации, лекарственные препараты, товары аптечного ассортимента, потребительские предпочтения.*

Цифровизация экономики и переход аптек в онлайн-режим являются актуальными вопросами в современном мире. Этот переход в дистанционный формат открывает новые возможности для повышения эффективности и удобства предоставления услуг потребителям интернет-аптек. Расширение дистанционной торговли в сфере розничного сегмента фармацевтического бизнеса позволяет аптекам сохранять конкурентное преимущество в предоставлении персонализированных товаров и услуг потребителям, а также обеспечивает более высокое качество обслуживания. Регулирование перехода аптек в интернет-пространство становится важной задачей, как для бизнеса, так и для государства в целом.

Постановлением Правительства РФ от 16.05.2020 г. № 697 утверждены Правила выдачи разрешения на осуществление розничной торговли лекарственными препаратами (далее – ЛП) для медицинского применения дистанционным способом, осуществления такой торговли и доставки гражданам ЛП, а Постановление Правительства РФ от 31.05.2021 № 827, утвердило изменения к первому Постановлению в части требований к выдаче разрешения.

Дистанционным способом может осуществляться розничная торговля ЛП для медицинского применения, за исключением наркотических и психотропных ЛП, спиртосодержащих ЛП с объёмной долей этилового спирта свыше 25 процентов и ЛП, отпускаемых по рецепту.

Розничная торговля ЛП дистанционным способом включает приём, формирование, хранение, доставку заказов и отпуск ЛП.

**Цель** исследования: анализ аспектов дистанционной торговли ЛП в аптечных организациях г. Воронежа.

**Материалы и методы:** результаты анкетирования 50 респондентов, проведенного в период с 17.11.2023 г. по 24.11.2023 г. с помощью Google Forms для анализа потребительских предпочтений при дистанционном приобретении ЛП и других товаров аптечного ассортимента (далее – ТАА). В качестве методов использовали контент-анализ, анкетирование, анализ абсолютных и относительных показателей, логический и графический методы.

Результаты и их обсуждение. Преимущественно возрастной интервал респондентов составляет 18-25 лет (70 %). По гендерному признаку преобладают потребители женского пола – 88 %.

Преобладающая часть опрошенных (90 %) приобретали ЛП дистанционным способом, что может быть связано с возрастной группой респондентов (от 18 до 25 лет), которые активно используют электронные технологии и сервисы онлайн-заказа товаров.

Средняя сумма заказа для большинства респондентов (48 %) составляет от 500 до 1000 рублей, что отражает среднюю стоимость ТАА при однократном приобретении.

подавляющая часть опрошенных считает, что аптеке нужен сервис по дистанционной реализации ЛП и других ТАА (90 %), что является для АО дополнительным конкурентным преимуществом по сравнению с другими организациями.

Наиболее удобный способ приобретения ЛП для потребителей (44 %) – в АО. Однако 40 % считают удобным приобретать ТАА дистанционно, что говорит о значимости данного способа в жизни населения.

При осуществлении заказа большинство респондентов (40 %) используют приложение, остальные в одинаковой степени используют сайт аптеки и комплексно – сайт и приложение.

В ходе поиска ТАА 92 % потребителей хватает информации, которая размещена на сайте или в приложении аптеки. Это говорит о полноте информации, представленной разработчиками сайтов/приложений аптек.

В основном, респонденты (54 %) считают ассортимент, представленный для дистанционной торговли, достаточным. Это говорит о низких запросах потребителей в ТАА, реализуемых через интернет-аптеки.

Преобладающая доля потребителей (80 %) считает преимуществом дистанционной торговли отсутствие очередей, 62 % – возможность приобрести товар по выгодной цене, 42 % – доставку курьером, 40 % – уменьшение контакта с людьми (рис. 1).

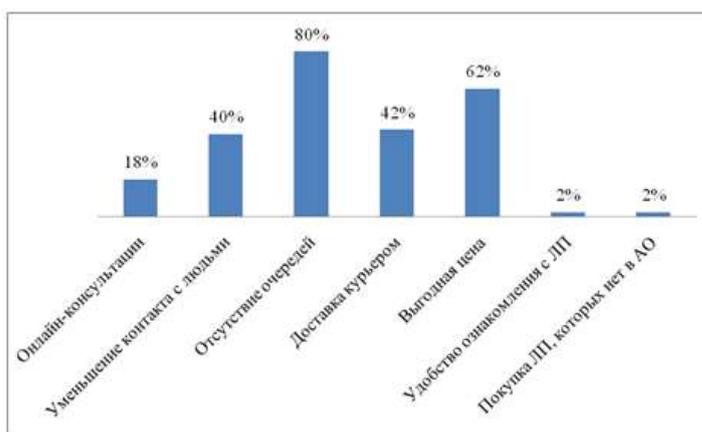


Рисунок 1. Предпочтения потребителей при дистанционной реализации лекарственных препаратов

Большинство опрошенных (86 %) при оформлении заказа пользовались сервисом – Аптека.ру. Однако сказано, что несмотря на высокую популярность, сервис Аптека.ру не осуществляет доставку заказа на дом: получение потребителем интернет-заказов осуществляется в ближайшей аптеке, подключенной к этому сервису, т.е. данный ресурс не представляет собой в полной мере формат дистанционной торговли.

На втором месте – Сбер ЕАПТЕКА, её выбрали 40 %. Кроме того, значительное количество респондентов отдали предпочтение сервисам дистанционной торговли ТАА – Аптека 36,6 и Апрель – 16 % и 20 % соответственно.

Основные трудности, возникающие у респондентов при покупке ЛП и других ТАА дистанционным способом: отсутствие консультаций (42 %), заказ приходит не вовремя (26 %), сложности оплаты (22 %) (рис. 2).

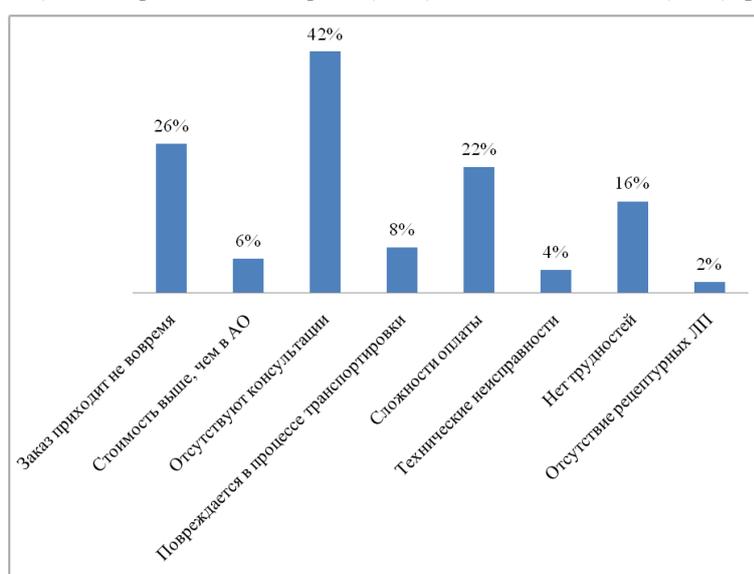


Рисунок 2. Трудности, возникающие при заказе лекарственных препаратов дистанционным способом

Для 38 % респондентов дистанционное приобретение ТАА не является причиной возвращения в аптеку, 36 % – наоборот, хотят вернуться в аптеку.

**Заключение.** При анализе аспектов дистанционной торговли было установлено, что большинство респондентов приобретают лекарственные препараты дистанционным способом с частотой несколько раз в год, при этом средняя сумма заказа составляет от 500 до 1000 рублей. Кроме того, потребители считают необходимым наличие у аптеки сервиса по дистанционной реализации ТАА, но в то же время популярным способом приобретения ЛП является традиционное посещение АО. При осуществлении заказа в одинаковой степени могут использоваться как сайт, так и приложение аптеки. Информация и ассортимент, размещенные в сети «Интернет» для дистанционной торговли ЛП, считаются потребителем достаточными. Среди положительных характеристик дистанционной торговли респонденты отмечают отсутствие очередей, возможность приобрести товар по выгодной цене, доставку курьером и минимизация контакта с людьми. А среди отрицательных – отсутствие консультаций с фармацевтическим работником, несоответствие времени выполнения заказа заявленному, сложности оплаты.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития

**АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН  
НА ПРИСУТСТВИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ  
ИЗ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РАСТЕНИЙ *CALLIGONUM***

**Жолдасбай А.Ж.**, докторант 1 года обучения (ORCID: 0009-0006-0318-1443)

Руководители: **Сейтимова Г.А.**, PhD, доцент (ORCID: 0000-0002-5157-1255),

**Тургумбаева А.А.**, PhD, доцент (ORCID: 0000-0002-8000-9202),

**Бурашева Г.Ш.**, д.х.н., профессор (ORCID: 0000-0003-2935-3531)

Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби

050040, Алматы, Аль-Фараби 71, Республика Казахстан

**E-mail:** zhumagazeyeva@gmail.com

На фармацевтическом рынке Казахстана в настоящее время отсутствуют продукты, содержащие компоненты растений из рода *Calligonum*. В свете этого, учитывая обильные запасы такого рода лекарственного растительного сырья в Казахстане и богатство его биологически активными веществами, становится особенно важным провести детальные исследования этого растения. Разработка отечественных фитопрепаратов на основе *Calligonum* не только имеет весомое значение для местной фармацевтической индустрии, но и является важным и актуальным направлением в современной фармакологии.

**Ключевые слова:** джугзун, жузгун, фармацевтический рынок, отечественное растительное сырье, фитопрепараты, *Calligonum*.

Главным недостатком казахстанского фармацевтического рынка является его высокая импортная ориентированность. Имеющийся богатый потенциал для развития отечественной фармацевтической отрасли задействован слабо. Доля лекарственных средств и медицинских изделий отечественного производства на локальном фармацевтическом рынке (в стоимостном выражении) составила 24 %, на долю импортной продукции приходится 76 %.

Для решения данных задач Правительством Республики Казахстан утвержден Комплексный план развития фармацевтической промышленности до 2025 года, принят Национальный проект «Здоровая нация» на 2021-2025 годы, где одним из направлений является развитие отечественной фармацевтической промышленности. Президент поручил увеличить долю лекарственных средств и медицинских изделий отечественного производства до 50 % уже в 2025 году.

В программе стратегии «Казахстан – 2050» правительство Республики Казахстан также акцентирует внимание на увеличении выпуска лекарственных средств отечественного производства и, в частности, препаратов из лекарственного растительного сырья. В связи с этим актуальным становится вопрос совершенствования государственного регулирования фармацевтической отрасли, а также производство отечественных лекарственных форм и препаратов, получаемых из растительного сырья произрастающих на территории Республики Казахстан. Кроме того, с каждым годом возрастает интерес к лекарственному растительному сырью, так как оно имеет обширные зоны произрастания, что позволяет использовать их в промышленных масштабах и обеспечить потребности здравоохранения в этом виде сырья. Препараты, изготовленные на основе лекарственного растительного сырья менее токсичны, более экономичны и проявляют наименьшее количество побочных эффектов.

Семейство *Polygonaceae* Juss. (Гречишные) – довольно древнее семейство, имеющее около 900 видов из 40 родов. Семейство Гречишные относится к отряду *Magnoliophyta* (*Angiospermae*), классу *Magnoliopsida* (*Dicohydones*), подклассу *Caryophyllidae*, надпорядку *Polygonaceae*, монотипному порядку Гречихоцветные (*Polygonales*). Во Флоре Казахстана насчитывается 11 родов семейства Гречишных: кисленник, щавель, ревень, курчавка, жузгун, гречица, кенигия, горец, аконогон, фалопия, каллифиза. Среди них наибольшее значение имеют щавель (*Rumex*), горец (*Polygonum*), жузгун (*Calligonum*), гречица (*Fagopyrum*), ревень (*Rheum*).

При изучении флористического состава и особенностей распределения растительности юго-востока Кызылкумских песков самое большое количество видов отмечено у родов *Calligonum* – 14 (7,6 %). Далее следуют роды: *Astragalus* – 11 (5,9 %), *Cousinia* – 6 (3,2 %), *Salsola* – 5 (2,7 %), *Climacoptera* – 3 (1,6 %).

Джугзун, кандым (лат. *Calligonum*) – род многолетних ветвистых кустарников произрастающих в песчаных пустынях и степях Западной Сибири, Средней, Центральной и Передней Азии, Северной Африки. Общее распространение: в теплоумеренных и тропических областях северного полушария. Кустарники от 0,4 до 7 м высотой, очень ветвистые, с ажурной кроной.

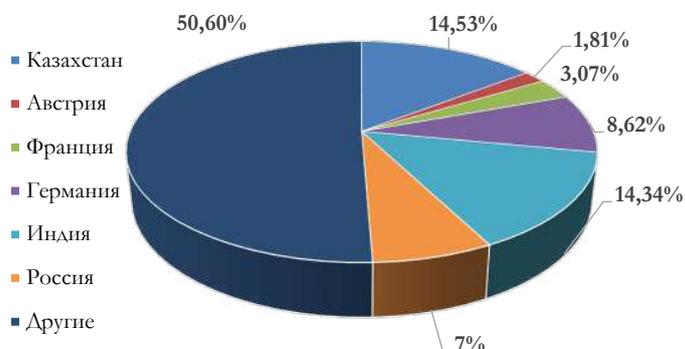
Высокое содержание в джугзуне дубильных веществ (до 10-12 %), лимонной кислоты (до 5 %), алкалоидов (до 1,3 %), флавоноидов (0,31-0,61 %) и лейкоантоцианидинов с противоопухолевыми и противовоспалительными свойствами, большие запасы сырья в природе позволяют рассматривать джугзуну как возможные источники технического сырья, на основе которого можно развивать комбинированные производства, обеспечивающие комплексное его использование.

Джугзун имеет длительную историю использования в медицине для лечения различных заболеваний. Различные части растений используются в качестве антибактериальных, противовоспалительных, антиоксидантных, антигеморрагических и противомикробных препаратов. Также используется для лечения заболеваний мочевыделительной системы, таких как цистит и почечная недостаточность. Помимо использования в медицинских целях, также используется в пищу и в качестве корма для животных. Листья и молодые побеги растения употребляют в пищу, а семена используют для производства масла, которое используется для приготовления пищи и в косметике.

Таким образом, исходя из описанного выше, следует, что создание новых лекарственных препаратов на основе некоторых видов растений *Calligonum* является актуальным.

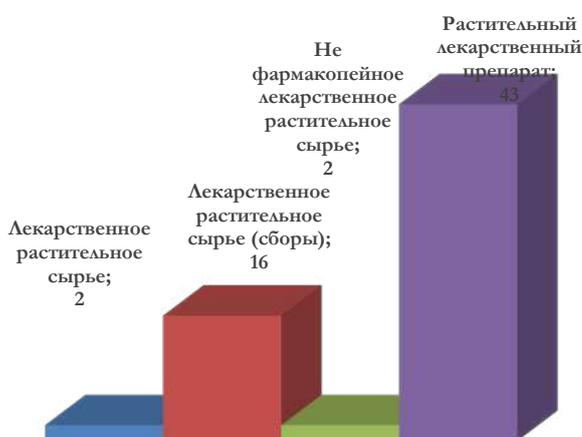
Мониторинг фармацевтического рынка проводился по Государственному реестру Республики Казахстан. По данным мониторинга представлены диаграммы (рисунки 1-3).

На сегодняшний день в Казахстане большими темпами развивается фармацевтическая деятельность. В Государственном реестре зарегистрировано 6994 лекарственных средств и 41 медицинского изделия, из них стандартам GMP соответствует 97,27 % (на 1 февраля 2024 года). На рисунке 1 показаны страны-производители, чьи средства зарегистрированы в Государственном реестре.



**Рисунок 1. Страны-производители зарегистрированных в государственном реестре Республики Казахстан лекарственных средств**

На рисунке 2 представлена классификация лекарственных средств по типам (группам): лекарственное растительное сырье, лекарственное растительное сырье (сборы), не фармакопейное лекарственное растительное сырье и растительный лекарственный препарат. Из данных можно сделать вывод, что наибольшее количество зарегистрированных ЛС относится к группе «Растительный лекарственный препарат» и составляет всего 0,61 % от общего количества. И всего 2 препарата из 43 выпускается в Республике Казахстан «Пиона настойка» компанией «ТК Фарм Актобе» и сироп КМ-Туссофит компанией «Фирма «КЫЗЫЛАМАЙ», которые соответствуют стандартам GMP.



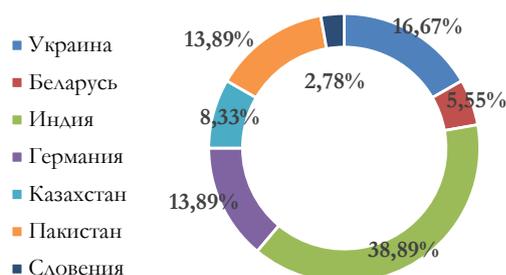
**Рисунок 2. Классификация лекарственных средств по типам (группам) из Государственного реестра**

В таблице представлены все отечественные лекарственные растительные препараты зарегистрированные в реестре, где основными производителями являются: Зерде-Фито, ФитОлеум, Фирма Кызылмай и Даулет-Фарм.

**Таблица – Отечественные лекарственные препараты и их производители**

№	Торговое название	Производитель	GMP	АТХ классификация
<b>I</b>				
<b>Лекарственное растительное сырье</b>				
1	Соссюрея солончаковая трава	Карагандинский фармацевтический завод	Нет	(0) Нет данных
2	Пустырника туркестанского трава	ФитОлеум ТОО	Да	(0) Нет данных
<b>II</b>				
<b>Лекарственное растительное сырье (сборы)</b>				
1	Валериана	Зерде-Фито	Да	(N05C) Снотворные и седативные средства
2	Мята	Зерде-Фито	Нет	(A03AX) Другие препараты для лечения функциональных расстройств кишечника

№	Торговое название	Производитель	GMP	АТХ классификация
3	Шалфей	Зерде-Фито	Нет	(V03A) Другие терапевтические препараты все
4	Черёда	Зерде-Фито	Нет	(V03A) Другие терапевтические препараты все
5	Пармелии слоевища	Даулет-Фарм	Нет	(R07AX) Другие препараты для лечения заболеваний органов дыхания
6	Сенна	Зерде-Фито	Нет	(A06AX) Прочие слабительные
7	Дуба кора	Зерде-Фито	Нет	(A01AD11) Прочие
8	Крапивы листья	Зерде-Фито	Нет	(V03AX) Другие лекарственные препараты
9	Подорожник большой	Зерде-Фито	Да	(R05CA) Отхаркивающие препараты
10	Польнь горькая	Зерде-Фито	Нет	(A15) Стимуляторы аппетита
11	Девясил	Зерде-Фито	Нет	(R05CA) Отхаркивающие препараты
12	Бессмертник	Зерде-Фито	Нет	(A05AX) Другие препараты для лечения заболеваний желчевыводящих путей
13	Брусника	Зерде-Фито	Нет	(G04) Урологические препараты
14	Толокнянка	Зерде-Фито	Да	(G04BX) Урологические препараты другие
<b>III</b>	<b>Не фармакопейное лекарственное растительное сырье</b>			
1	Лопуха корни	ФитОлеум	Да	(0) Нет данных
2	Зизифоры Бунге трава	ФитОлеум	Нет	(0) Нет данных
<b>IV</b>	<b>Растительный лекарственный препарат</b>			
1	Пиона настойка	ДАУЛЕТ-ФАРМ	Нет	(N05CM) Снотворные и седативные препараты другие
2	Календулы настойка	ДАУЛЕТ-ФАРМ	Нет	(D08AX) Антисептики и дезинфицирующие препараты другие
3	Элеутерококк-ТК	«ТК Фарм Актобе»	Нет	(A13A) Общетонизирующие препараты
4	Пиона настойка	«ТК Фарм Актобе»	Да	(N05CM) Снотворные и седативные препараты другие
5	Кукурузы столбики с рыльцами	Зерде-Фито	Нет	(V03AX) Другие лекарственные препараты
6	Зверобой – Зерде	Зерде-Фито	Нет	(A16AX) Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушения обмена веществ прочие
7	КМ-Туссофит	Фирма Кызылмай	Да	(R05CA10) Комбинация отхаркивающих препаратов
8	Календулы цветки	Зерде-Фито	Нет	(V03AX) Другие лекарственные препараты



**Рисунок 3. Страны-производители, поставляющие на рынок Казахстана растительные лекарственные препараты**

Из диаграммы на рисунке 3 следует, что среди стран-производителей, поставляющих на рынок Казахстана растительные лекарственные препараты первое место занимает Индия (38,89 %), второе место – Украина (16,67 %) и третье место делят между собой Пакистан и Германия по 13,89 %. Основными растительными компонентами препаратов, выпускаемых данными странами, являются: артишока листьев экстракт, трава пустырника, экстракт семян соломоцвета шероховатого, хлорофиллипта экстракт, масло лаванды, трава пиона, мяты перечной масло, трава шалфея, экстракт из смеси листьев подорожника, кукурузы столбики с рыльцами, трава зверобоя и др. И ни в одном из выпускаемых лекарственных растительных препаратов нет видов растений *Calligonum*.

Таким образом, резюмируя результаты проведенного анализа можно отметить, что ассортимент товаров на основе видов растений *Calligonum* не представлен. Поэтому, учитывая достаточные запасы на территории Казахстана этого вида лекарственного растительного сырья, а также значительное содержание в нем ценных биологически активных веществ, тщательное исследование данного вида сырья и разработка на его основе отечественных фитопрепаратов имеют огромное значение для отечественной фармацевтической деятельности и являются актуальными и современными.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития

УДК 614.272

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ: ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ, РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ, РИСКИ В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ

Замкина М.А., студ. 4 курса

Научный руководитель: **Немятых О.Д.**, доктор фарм. наук, профессор кафедры управления и экономики фармации,  
(ORCID: 0000-0001-5933-2120, ResearcherID: AAN-4303-2020)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
19376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** mariya.zamkina@spcpu.ru

В работе представлены результаты сравнительного анализа механизмов нормативно-правового регулирования рынка лекарственных препаратов и биологически активных добавок. Установлено, что оборот БАД в преломлении к современному нормативно-правовому полю обращения лекарственных препаратов характеризуется упрощенными требованиями и механизмами государственного регулирования. Выявлены риски в области обращения БАД на российском фармацевтическом рынке.

**Ключевые слова:** государственное регулирование, биологически активные добавки, фармацевтический рынок.

Лекарственные препараты, введенные в гражданский оборот, имеют достаточный уровень доказательств эффективности в условиях развития различных патологий и приемлемый профиль безопасности для конечного потребителя. При этом позиции, представленные на современном российском фармацевтическом рынке, могут иметь принципиально отличающийся по подходам к разработке регистрационный статус биологически активной добавки, что во многом определяет цели их конечного использования, условия выведения на рынок, правила реализации и, в конечном итоге, определяет стратегию ценообразования.

**Целью** работы было провести сравнительную оценку механизмов государственного регулирования обращения лекарственных препаратов и БАД, а также анализ рисков в отношении данных категорий товаров аптечного ассортимента.

Анализ проводили в рамках стандартов этического и профессионального поведения международного кодекса ICC/ESOMAR [13]. Информационную базу исследования составили данные справочно-правовой системы Консультант плюс, рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации [8], реферативная база данных PubMed [9], официальный сайт Федеральной электронной медицинской библиотеки [10], сайты профильных профессиональных ассоциаций по состоянию на январь 2024 г. [11, 12]. Исследование информационного массива проводилось методом контент-анализа.

Понятие лекарственного препарата охватывает лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

На территории России требования к разработке, доклиническим исследованиям, клиническим исследованиям, экспертизе, государственной регистрации, стандартизации, контролю качества, производству, изготовлению, хранению, перевозке, ввозу в Российскую Федерацию, вывозу из Российской Федерации, рекламе, отпуску, реализации, передаче, применению, уничтожению лекарственных средств установлены Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», согласно которому производством и реализацией лекарственных препаратов могут заниматься организации, имеющие лицензию на производство лекарственных средств или фармацевтическую деятельность.

Система лицензирования производства гарантирует, что вся продукция, разрешенная к применению, произведена в полном соответствии с приказом Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Правила надлежащей производственной практики» производителями, которые имеют соответствующие разрешения (лицензии) и регулярно инспектируются уполномоченными органами с использованием принципов управления рисками для качества. Государственное регулирование реализуется также на уровне лицензирования фармацевтической деятельности.

Государственный контроль (надзор) за обращением лекарственных препаратов сегодня реализован на всех этапах обращения жизненного цикла. Стоит подчеркнуть, что мероприятия по контролю за препаратом на стадии разработки включают в себя соблюдение правил проведения доклинических и клинических исследований в рамках надлежащих практик.

Процедура государственной регистрации предполагает получение официального разрешения на выпуск на рынок конкретного наименования лекарственного препарата, с последующим получением регистрационного удостоверения и внесением информации о препарате в государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.

Важно отметить, что соответствие лекарственных препаратов требованиям качества принимается по результатам экспертизы представленных в регистрационном досье методов контроля качества лекарственного средства ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, что гарантирует их фармацевтическую и биологическую безопасность. Кроме этого, в отношении

каждой позиции проводится экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата у человека, что обуславливает риск-ориентированный подход к анализу эффективности их применения.

Обращение лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке регламентировано также лицензионными требованиями к осуществлению фармацевтической деятельности, правилами надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения, а также правилами надлежащей аптечной практики и системой фармаконадзора, формирующей основу постмаркетингового анализа безопасности лекарственных средств, применяемых в условиях реальной клинической практики.

В связи с высокой социальной значимостью и востребованностью ряда лекарственных препаратов отдельные позиции внесены в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а следовательно, подлежат особому механизму ценообразования.

Обращение препаратов, присутствующих в Списках II и III Перечней наркотических средств и психотропных веществ и их прекурсоров регламентирует Федеральный закон от 08.01.1998 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» и соответствующие подзаконные нормативно-правовые акты.

Таким образом, государственное регулирование, контроль и надзор охватывают все этапы жизненного цикла лекарственного препарата обеспечивая многовекторный и многоуровневый мониторинг эффективности, безопасности и качества конечного продукта.

Биологически активные добавки относятся к пищевым продуктам, что закреплено в ст. 1 Федерального закона от 02.01.2000 № 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов». Согласно дефиниции, пищевые продукты (пищевая продукция, продовольственные товары, продукты питания) – продукты животного, растительного, микробиологического, минерального, искусственного или биотехнологического происхождения в натуральном, обработанном или переработанном виде, которые предназначены для употребления человеком в пищу. Биологически активные вещества, компоненты пищи и продукты, являющиеся их источниками, используемые при изготовлении биологически активных добавок к пище, должны обеспечивать их эффективность и не оказывать вредного воздействия на здоровье человека.

Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции», утвержденный Решением Комиссии Таможенного союза от 09.12.2011 № 880, а также Приложение 9 к Санитарным правилам «СанПиН 2.3.2.1078-01. 2.3.2. Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы», введенным в действие Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 14.11.2001 № 36, определяют БАД как природные и (или) идентичные природным биологически активные вещества, а также пробиотические микроорганизмы, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевой продукции.

Специфика БАД заключается в том, что их производство и реализация напрямую связаны с правоотношениями в сфере оборота пищевых продуктов, а косвенно – с правоотношениями в сфере здравоохранения. При этом БАД не относятся к лекарственным препаратам, их производство и реализация лицензированию не подлежат. По отношению к БАД действует ряд положений законодательства, регулирующих их производство и оборот. Так, в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 № 322 регистрация БАД относится к компетенции Роспотребнадзора. На территории Евразийского экономического союза процессы производства (изготовления), хранения, перевозки (транспортирования), реализации и утилизации, а также маркировка и безопасность БАД регламентируются техническими регламентами Таможенного союза ТР ТС 021/2011, ТР ТС 022/2011, ТР ТС 029/2012. Сведения о государственной регистрации специализированной пищевой продукции, в том числе биологически активных добавок к пище размещаются на обновляемом специализированном поисковом сервере в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресам: <http://www.eurasiancommission.org/> и <http://fp.crc.ru> (российская часть).

Стоит отметить, что с момента ввода БАД в гражданский оборот каждая партия продукта должна сопровождаться документацией, позволяющей проследить его происхождение и качество, а именно – удостоверением о качестве и безопасности, свидетельствующим о соответствии требованиям по микробиологическим нормативам безопасности, гигиеническим требованиям и допустимому уровню радионуклидов, обозначенных в соответствующих положениях ТР ТС 021/2011. Следует подчеркнуть, что показатели качества, обязательные для лекарственного препарата, включая идентификацию, чистоту и количественное содержание действующих веществ, производитель БАД контролировать не должен. Более того, обязательными элементами информирования потребителей являются дисклеймер «Не является лекарством», что подчеркивает невозможность применения БАД в качестве альтернативы лекарственным препаратам в силу отсутствия доказательной базы такого использования и, соответственно, отсутствия результатов оценки профиля эффективности БАД. В отношении биологически активных добавок к пище производитель должен также проинформировать потребителей о наименовании ингредиентов, входящих в состав, рекомендациях по применению, противопоказаниях к их использованию и указать данные о государственной регистрации.

Обязанность изготовителя (исполнителя, продавца) своевременно предоставлять потребителю необходимую и достоверную информацию о товарах, в т.ч. содержащую сведения о составе пищевых продуктов закреплена в п. 2 ст. 10 Закона РФ от 07.02.1992 № 2300-1 «О защите прав потребителей». При этом индивидуальные предприниматели и юридические лица обязаны соблюдать требования к пищевым продуктам в соответствии с законодательством РФ в части их маркировки в целях предупреждения действий, вводящих в заблуждение потребителей относительно достоверной и полной информации о пищевых продуктах (п. 3 ст. 18 Закона о качестве продуктов).

Особенностью лекарственных препаратов является необходимость стандартизации как исходного ингредиента (фармацевтической субстанции, лекарственного растительного сырья), вспомогательных веществ, так и конечного продукта,

что ориентировано на нивелирование рисков динамики компонентного состава и подтверждение полного соответствия требованиям стандартам качества (государственной фармакопеи Российской Федерации, Фармакопеи ЕАЭС) либо нормативной документации производителя.

В рамках фармакопеи Российской Федерации, а также Фармакопеи ЕАЭС требования к качеству лекарственных средств представляют собой совокупность тестов, которые направлены на подтверждение различных параметров качества, а именно: подлинность, чистота, количественное содержание действующего вещества, фармацевтико-технологические показатели. Данный комплекс испытаний направлен на подтверждение идентичности и доброкачественности лекарственного препарата, что наряду с результатами доклинических и клинических исследований является гарантией его эффективности и безопасности. Требования государственной фармакопеи обязательны к исполнению для всех субъектов обращения лекарственных средств. Контроль качества каждой серии продукции лекарственных средств включает в себя отбор проб, проведение испытаний, оценку полученных результатов на соответствие критериям спецификации, разработанной на основе фармакопейных статей, предупреждая таким образом возможность поступления в гражданский оборот продукции, не соответствующей требованиям стандартов качества.

В отношении БАД подходы к качеству в значительной степени упрощены. Так, гигиенические требования безопасности БАД содержатся в п. 1.10 Приложения 1 к Санитарным правилам безопасности пищевых продуктов и в соответствующих приложениях к ТР ТС 021/2011. В соответствии с нормативными документами, в отношении БАД на основе пробиотических микроорганизмов нормируются показатели допустимых уровней микроорганизмов-пробиотиков, токсичных элементов (свинец, мышьяк, кадмий ртуть), пестицидов, а также микробиологические показатели, базирующиеся на идентификации БГКП, E.coli, S.aureus, патогенных микроорганизмов, дрожжей, плесени. При этом содержание в суточной дозе биологически активных добавок биологически активных веществ, полученных из растений и (или) их экстрактов, должно быть в пределах от 10 до 50 процентов от величины их разовой терапевтической дозы, определенной при применении этих веществ в качестве лекарственных средств.

Риски обращения на фармацевтическом рынке фальсифицированной, контрафактной и недоброкачественной продукции, регулируются отдельными положениями Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 № 195-ФЗ и Уголовного кодекса Российской Федерации от 13.06.1996 № 63-ФЗ. Кроме того, в нормативно-правовом поле сегодня закреплены условия допуска работников к осуществлению медицинской и фармацевтической деятельности, ограничения, а также ответственность в сфере охраны здоровья, связанная с возмещением вреда, причиненного здоровью гражданина.

В свете рассматриваемого круга вопросов нельзя обойти вниманием факт потенциальной угрозы здоровью человека, возникающей в условиях применения БАД в качестве лекарственного препарата. Отсутствие законодательно закрепленных ограничений по присвоению наименований биологически активным добавкам из числа торговых наименований лекарственных средств и международных непатентованных наименований, а также производных от них, либо имеющих существенное сходство с ними, общность в оформлении листка-вкладыша БАД с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, общие каналы товародвижения обуславливают необоснованное применение БАД в результате своеобразного совмещения категорий товаров аптечного ассортимента в глазах потребителя. Все чаще пациенты прекращают обоснованный прием лекарственных препаратов для лечения заболеваний, полностью переходя на применение БАД, что ставит под сомнение дальнейшую эффективность назначенной врачом терапии, поскольку биологически активные добавки являются исключительно пищевым продуктом и не могут рассматриваться как терапевтический эквивалент лекарственному препарату с приемлемыми показателями ценовой доступности. Все эти особенности нашли соответствующее отражение в ограничениях при продвижении БАД.

Реклама в условиях современного фармацевтического рынка является наиболее эффективным каналом продвижения. В контексте продвижения лекарственных средств, безусловно, БАД не является аналогом лекарственного препарата, однако в глазах потребителей зачастую происходит смешение этих понятий, в связи с чем регулирование рекламы БАД во многом обусловлено целью подчеркнуть различия между препаратом и БАД. Так, требованиям в отношении рекламы БАД посвящена ст. 25 Федерального закона от 13.03.2006 № 38-ФЗ «О рекламе». На основании ч. 1 указанной статьи реклама биологически активных добавок и пищевых добавок не должна:

- создавать впечатление о том, что они являются лекарственными средствами и (или) обладают лечебными свойствами;
- содержать ссылки на конкретные случаи излечения людей, улучшения их состояния в результате применения таких добавок;
- содержать выражение благодарности физическими лицами в связи с применением таких добавок;
- побуждать к отказу от здорового питания;
- создавать впечатление о преимуществах таких добавок путем ссылки на факт проведения исследований, обязательных для государственной регистрации таких добавок, а также использовать результаты иных исследований в форме прямой рекомендации к применению таких добавок.

Согласно ч. 1.1 ст. 25 Федерального закона о рекламе реклама БАД в каждом случае должна сопровождаться предупреждением о том, что объект рекламирования не является лекарственным средством. В данной рекламе, распространяемой в радиопрограммах, продолжительность такого предупреждения должна составлять не менее чем три секунды, в рекламе, распространяемой в телепрограммах, при кино- и видеослуживании, – не менее чем пять секунд, и такому предупреждению должно быть отведено не менее чем семь процентов площади кадра, а в рекламе, распространяемой другими способами, – не менее чем десять процентов рекламной площади (пространства).

Таким образом, корректное позиционирование на рынке и грамотное продвижение должны реализовывать требования федерального закона о наличии предупреждения, что продукт не является лекарственным средством. С другой стороны, реклама БАД не должна создавать впечатление о лечебных свойствах БАД. Однако второе требование является источником многочисленных споров, связанных с рекламой БАД, т.к. вопрос, создаст ли реклама впечатление о лечебных свойствах продукта, является в определенной мере субъективным. В практике на уровне ВАС России сложился подход, согласно которому реклама БАД может быть признана ненадлежащей в случае, если в такой рекламе содержится название заболевания / описываются его симптомы и одновременное упоминание продукта как средства, оказывающего лечебный и/или профилактический эффект.

Оборот БАД в преломлении к современному нормативно-правовому полю обращения лекарственных препаратов характеризуется упрощенными требованиями и механизмами государственного регулирования, в том числе в отношении показателей качества и безопасности. Оценка клинической эффективности в отношении данной категории товаров аптечного ассортимента не проводится, вопросы механизма действия БАД остаются открытыми или носят вероятностный характер. Все это в конечном итоге обуславливает коммерческие, репутационные риски для субъектов, действующих в сфере обращения данной категории товаров аптечного ассортимента, и определяет отсутствие гарантии соответствующего лекарственному препарату профиля безопасности продукта для конечного потребителя.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (дата обращения: 11.03.2024)
2. Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету: приказ Министерства здравоохранения РФ от 22.04.2014 № 183н (ред. от 27.07.2018) // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_166181/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_166181/) (дата обращения: 11.03.2024)
3. Федеральный закон от 08.01.1998 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_17437/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_17437/) (дата обращения: 11.03.2024)
4. Федеральный закон от 02.01.2000 № 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_25584/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_25584/) (дата обращения: 11.03.2024)
5. Решение Комиссии Таможенного союза от 09.12.2011 № 880 (ред. от 25.11.2022) О принятии технического регламента Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_124768/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_124768/) (дата обращения: 11.03.2024)
6. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 20.11.2020 № 36 Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 2.3.6.3668-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям деятельности торговых объектов и рынков, реализующих пищевую продукцию» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_371582/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_371582/) (дата обращения: 11.03.2024)
7. Федеральный закон от 13.03.2006 № 38-ФЗ «О рекламе» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_58968/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_58968/) (дата обращения: 11.03.2024)
8. Рубрикатор клинических рекомендаций. Минздрав России. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> (дата обращения: 11.03.2024)
9. Реферативная база данных PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения: 11.03.2024)
10. Федеральная электронная медицинская библиотека. URL: <https://femb.ru/> (дата обращения: 11.03.2024)
11. Ассоциация Российских фармацевтических производителей. URL: <https://arfp.ru/> (дата обращения: 11.03.2024)
12. Союз производителей БАД к пище. URL: <http://nppbad.ru/> (дата обращения: 11.03.2024)
13. Стандарт этического и профессионального поведения международного кодекса ICC/ESOMAR URL: <https://esomar.org/uploads/attachments/ckqtgf5ux0119kjtrrv6ovzlx-iccesomar-code-russian.pdf> (дата обращения: 11.03.2024)

## SUMMARY

### MEDICINES AND DIETARY SUPPLEMENTS:

### LEGAL FRAMEWORK, STATE REGULATORY MECHANISMS, CIRCULATION RISKS

Zamkina M.A., 4<sup>th</sup> year student

Scientific supervisor: **Nemyatykh O.D.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy (ORCID: 0000-0001-5933-2120, ResearcherID: AAN-4303-2020)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

**E-mail:** mariya.zamkina@spcпу.ru

The paper presents the results of a comparative analysis of the mechanisms of legal regulation of the market for medicines and food supplements. Risks in field of food supplements circulation have been identified.

**Key words:** *legal regulation, dietary supplements, pharmaceutical market.*

## REFERENCES

1. Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010 «On the circulation of medicines» // Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350) / (Accessed: 03/11/2024). (In Russ.).
2. On approval of the list of medicines for medical use subject to quantitative accounting: order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 4, 2014 No 183n (ed. dated 07/27/2018) // ConsultantPlus. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_166181](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_166181) / (Accessed: 03/11/2024). (In Russ.).
3. Federal Law No. 3-FZ of 08.01.1998 «On Narcotic drugs and psychotropic substances» // Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_17437](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_17437) / (Accessed: 03/11/2024). (In Russ.).
4. Federal Law No. 29-FZ of 02.01.2000 «On the quality and safety of food products» // Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_25584](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_25584) / (Accessed: 03/11/2024). (In Russ.).
5. Decision of the Commission of the Customs Union of 09.12.2011 N 880 (as amended on 11/25/2022) «On the adoption of the technical regulations of the Customs Union «On food safety» // ConsultantPlus. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_124768](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_124768) / (Accessed: 03/11/2024). (In Russ.).
6. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of 11/20/2020 No. 36 «On approval of sanitary and epidemiological rules of SP 2.3.6.3668-20 “Sanitary and epidemiological requirements for the conditions of operation of retail facilities and markets selling food products» // ConsultantPlus. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_371582](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_371582) / (Accessed: 03/11/2024). (In Russ.).
7. Federal Law No. 38-FZ of 03/13.2006 «On Advertising» // Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_58968](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_58968) / (date of access: 03/11/2024)
8. The rubricator of clinical recommendations. The Ministry of Health of Russia. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> (Accessed: 03/11/2024). (In Russ.).
9. PubMed abstract database. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (Accessed: 03/11/2024). (In Russ.).
10. Federal Electronic Medical Library. URL: <https://femb.ru/> / (date of application: 03/11/2024)
11. Association of Russian Pharmaceutical Manufacturers. URL: <https://arfp.ru/> / (Accessed: 03/11/2024). (In Russ.).
12. Union of manufacturers of dietary supplements. URL: <http://nppbad.ru/> / (Accessed: 03/11/2024). (In Russ.).
13. The Standard of Ethical and Professional Conduct of the ICC/ESOMAR International Code URL: <https://esomar.org/uploads/attachments/ckqtgf5ux0119kjtrrv6ovzlx-icesomar-code-russian.pdf> / (Accessed: 03/11/2024). (In Russ.).

## УДК 614.2

### ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ (ОРФАННЫХ) ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Зеликова Д.Д.**, студ. 5 курса (ORCID: 0000-0002-2776-3222)

Руководитель: **Медведева Д.М.**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация  
**E-mail:** darya.zelikova@spcpu.ru

В настоящей работе представлен обзор применения экстемпоральных лекарственных препаратов для лечения редких (орфанных) заболеваний. Показано, что в зарубежной практике ЛПАИ широко применяются в клинической практике для лечения жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, связанных с болезнями кожи (21,6 %), нарушением обмена веществ (19,3 %), нервной системы (19,3%), кровеносной системы (18,1 %). На основании проведенного исследования сделан вывод что наиболее часто для пациентов с редкими (орфанными) заболеваниями назначают и изготавливают лекарственные препараты в виде жидких лекарственных форм – суспензии (28,8 %), растворы для приема внутрь (21,6 %), сиропы (17,6 %).

**Ключевые слова:** *изготовление лекарственных препаратов, производственные аптеки, экстемпоральные лекарственные препараты, персонализированная медицина, орфанные заболевания.*

Одним из общемировых трендов современной медицины и фармации является развитие персонализированного подхода лечения пациентов, что в свою очередь позволяет по-новому взглянуть на изготовление лекарственных препаратов для медицинского применения (далее – ЭЛП, экстемпоральные лекарственные препараты) в аптеках. Изготовление лекарственных препаратов как в структуре медицинских, так и аптечных организаций позволяет не только адаптировать дозировку, форму выпуска, вкус и состав лекарственного средства, но и способствует оптимизации затрат бюджетов всех уровней и повышению доступности лекарственной терапии. Например, в 2014 году было зарегистрировано новое показание для препарата мексилетин – помимо лечения желудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий, была выявлена эффективность для лечения неодиistroфической миотонии, которая относится к редким (орфанным) заболеваниям по коду МКБ G71.1. Появление нового показания привело к повышению стоимости лечения пациентов в год (с 4400 евро на пациента в год до 85 000 евро). В целях оптимизации затрат, была предпринята попытка решения данной

проблемы и обеспечения пациентов посредством назначения и применения лекарственного препарата, изготовленного в условиях аптечной организации [1,2].

Согласно данным исследования состояния отечественного фармацевтического рынка на территории Российской Федерации и анализу потребностей системы здравоохранения в лекарственных препаратах отмечается повышение финансирования обеспечения препаратов в сегменте малых молекул, применяемых для терапии редких заболеваний, в том числе вне показаний к применению [3], что в целом определило актуальность настоящего исследования.

**Целью** работы является оценка опыта применения лекарственных препаратов аптечного изготовления для лечения редких (орфанных) заболеваний.

Анализ литературы проводился с использованием баз данных научной литературы: PubMed, Google Scholar по ключевым словам: «изготовление лекарств», «орфанные заболевания», «редкие заболевания», «compounding», «extemporaneous», «In-Hospital Production», «rare disease», «orphan disease». Отбор публикаций осуществлялся на основе заранее установленных критериев – оригинальные полнотекстовые исследовательские работы по вопросам ЭЛП для лечения орфанных заболеваний. Данные по лекарственным препаратам были оформлены в виде таблицы в формате Excel, на основе которой были представлены результаты исследования в виде перечня препаратов и графиков, представленных в разделе «Результаты и обсуждение». Поиск ограничивался оригинальными статьями с датой публикации в период с 01/01/1992 по 01/02/2024.

Полученные данные свидетельствуют, что наиболее часто для лечения пациентов с редкими заболеваниями используются экстенпоральные лекарственные препараты, относящиеся к группам: L01 Противоопухолевые препараты (8,4 %), A16 Другие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ (7,2 %), L04 Иммунодепрессанты (4,8 %), N06 Психоаналептики (4,8 %), R03 Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (4,8 %). Важно подчеркнуть, что 95 % лекарственных препаратов относятся к категории малых молекул, 2,5 % к радиофармацевтическим препаратам, 2,5 % к моноклональным антителам (табл.).

**Таблица – Перечень экстенпоральных лекарственных препаратов для лечения редких (орфанных) заболеваний**

МНН	Применение	Ссылка
Фампридин	Рассеянный склероз	[4]
Фенилбутират натрия	Гипераммониемия при наследственных нарушениях обмена веществ	[4]
Хенодесоксихолевая кислота	Церебротендиозный ксантомадоз	[4,5]
Примахина фосфат	Малярия	[4]
Фенфлурамин	Судороги при синдроме Драве и синдроме Леннокса-Гасто	[4]
Оксибутират натрия	Нарколепсия	[4]
Дифенилциклопропенон	Гнездная алопеция	[4]
Биконаза (глокамилаза+инвертаза)	Врожденный дефицит сахаразы-изомальтазы	[4]
Будесонид	Эозинофильный эзофагит	[5]
Кофеина цитрат	Первичное апноэ у недоношенных новорожденных	[5]
Холевая кислота	Дефекты синтеза желчных кислот	[5], [11]
Гликопиррония бромид	СIALорея	[5]
Идебенон	Атаксия Фридрейха	[5]
Мидазолам	Эпилепсия у детей и подростков	[5]
Пропранолол	Детская гемангиома	[5]
Мексилетин	Недистрофическая миотония	[6]
Лютеция-октреотат	Редкие нейроэндокринные новообразования	[7]
N-ацетилцистеин	Ламеллярный ихтиоз	[8]
Карбоцистеин	Ламеллярный ихтиоз	[8]
Аллантонин	Пруригинозная форма дистрофического буллезного эпидермолиза	[8]
Сиролimus	Туберозный склероз	[8]
Триоксид мышьяка	Миелофиброз	[9]
Эстрадиол	Синдром Шерешевского – Тёрнера	[9]
Силденафил	Легочная артериальная гипертензия у детей	[9]
Ибупрофен	Открытый артериальный проток у недоношенных детей	[9]
Мексерамин	Тяжелый первичный дефицит инсулиноподобного фактора роста-1	[9]
L-карнитин	Дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы	[10]
Ипилимумаб	Меланома	[11]
Эрлотиниб	Олмстеда синдром	[12]
Азатиоприн	Аутоиммунный буллезный дерматоз	[13]
Циклофосфамид	Аутоиммунный буллезный дерматоз	[13]

МНН	Применение	Ссылка
Микофенолата мофетил	Аутоиммунный буллезный дерматоз	[13]
Циклоспорин	Аутоиммунный буллезный дерматоз	[13]
Дапсон	Аутоиммунный буллезный дерматоз	[13]
Метотрексат	Аутоиммунный буллезный дерматоз	[13]
Ритуксимаб	Аутоиммунный буллезный дерматоз	[13]
Сапроптерин	Фенилкетонурия	[13]
Бозентан	Легочная артериальная гипертензия у детей	[13]
Фолиевая кислота	Наследственный микросфероцитоз	[13]
Дантролен	Миопатия Броуди	[13]
Индометацин	Синдром Барттера	[13]
Диэтиленгликоль гидрохлорид	Склеродермия	[13]
Амитриптилин	Эритромелалгия	[13]
Левамизол	Кортикозависимый нефротический синдром	[13]
Ловастатин	Диссеминированный поверхностный актинический порокератоз	[13]
Симвастатин	Пороккератоз	[13]
L-тирозин	Немалиновая миопатия	[13]
Левотироксин натрия	Врожденный гипотиреоз новорожденных	[13]
Бензоат натрия	Детская некетозная гипергликемия	[13]
Клонидин гидрохлорид	Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек	[13]
Эналаприла малеат	Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек	[13]
Лабеталол гидрохлорид	Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек	[13]
Амлодипин	Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек	[13]
Гидрокортизон	Синдром де Морье	[13]
Десмопрессин	Синдром де Морье	[13]
Бикалутамид	СМА	[13]
Тимолола малеат	Врожденная гемангиома	[13]
Метформин	Синдром ломкой X-хромосомы	[13]
Сульфадиазин натрий	Врожденный токсоплазмоз	[13]
Пириметамин	Врожденный токсоплазмоз	[13]
Урсодезоксихолевая кислота	Мальформация Абернети	[13]
Холестирамин	Мальформация Абернети	[13]
Амброксол	Болезнь Гоше	[13]
Кромогликат натрия	Мастоцитоз	[13]
Ламотриджин	Нефебрильные судороги у детей с идиопатическим расстройством аутистического спектра	[13]
Бета-каротин	Эритропоэтическая протопорфирия	[13]
Натрия тиосульфат	Кальцифилаксия	[13]
Зонисамид	Синдром Ретта	[13]
Клопидогрел	Синдром Кавасаки	[13]
Десмопрессин	Пангипопитuitarизм	[13]
Гликопирролат	СМА у детей	[13]
Гидрохлорохина Сульфат	Интерстициальное заболевание легких с дефицитом АВСА3	[13]
Тиратрикол	Синдром Аллана-Херндона-Далли	[13]
Налтрексона гидрохлорид	Пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли	[13]
Идебенон	Атаксия Фридрейха	[13]
Амифампридин	Миастенический синдром Ламберта-Итона	[13]
Аминолевулиновой кислоты гидрохлорид	Глиома (подозрение на III или IV степени) по предоперационной визуализации	[13]
Бетанин	Гомоцистинурия	[13]
Меркаптамина битартрат	Нефропатический цистиноз	[13]
Бетаметазона дипропионат	T-клеточная лимфома кожи	[13]
Цистеамин	Цистиноз	[14]

Показано, что в большинстве случаев лекарственной формой препарата является: суспензия (28,8 %), раствор для приема внутрь (21,6 %), сироп (17,6 %) и капсулы (14,4 %).

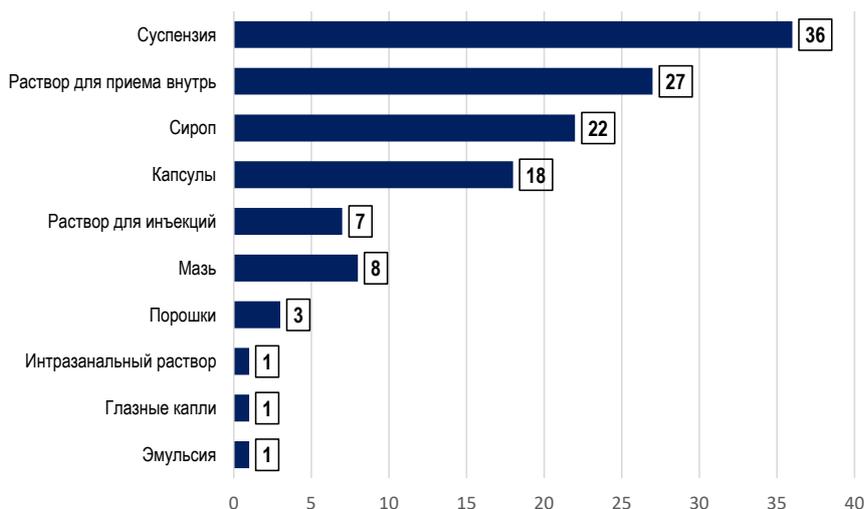


Рисунок 1. Распределение лекарственных препаратов аптечного изготовления для лечения орфанных заболеваний по лекарственным формам

Одним из основных источников данных об изготовлении ЭЛП для лечения редких заболеваний является Испания (62,7 %), что связано с наличием приоритета в сфере здравоохранения и развитием проекта национальной системы здравоохранения, направленном на развитие изготовления лекарств для лечения орфанных заболеваний больничными аптеками [8].

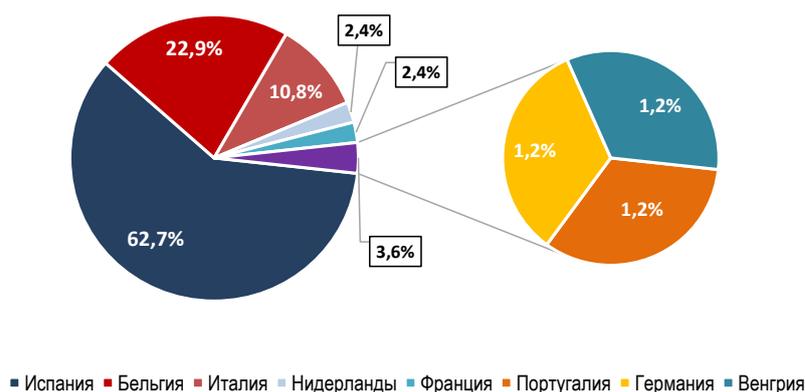


Рисунок 2. Распределение публикаций по теме изготовления лекарственных препаратов для лечения орфанных заболеваний по странам

В зарубежной практике ЛПАИ используются для лечения орфанных заболеваний, связанных с болезнями кожи (21,6 %), нарушением обмена веществ (19,3 %), нервной системы (19,3 %), кровеносной системы (18,1 %) (рис. 3).

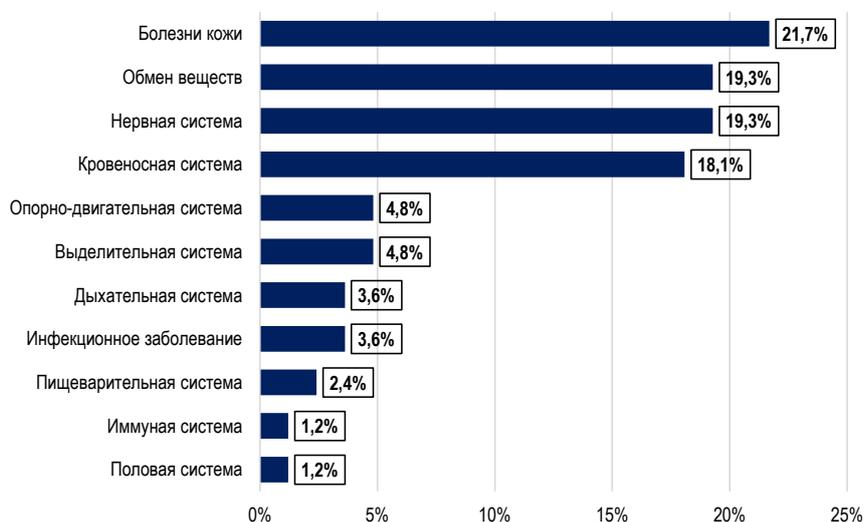


Рисунок 3. Распределение лекарственных препаратов аптечного изготовления по классификации заболеваний

Для контроля качества экстермпоральных лекарственных препаратов в зарубежных аптечных организациях используются фармакопеи (национальная, Европейская, фармакопея США), а также стандартизированные рецептуры, утвержденные на национальном уровне. Так отмечено, что 69,9 % ЛПАИ, используемых у пациентов с редкими заболеваниями, включены в виде монографий в состав фармакопеи США и дополнения фармакопеи США – USP Compounding Compendium [15].

Полученные результаты дают основание утверждать, что наибольшая потребность в экстермпоральных лекарственных препаратах среди пациентов с редкими заболеваниями наблюдается в сегменте противоопухолевых препаратов (8,4 %), препаратов для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ (7,2 %), иммунодепрессантов (4,8 %) и психоаналептиков (4,8 %). ЛПАИ наиболее часто используется для лечения редких заболеваний, связанных с поражениями кожных покровов, нарушениями работы эндокринной, нервной и кровеносной систем. Важно подчеркнуть, что для 69,9 % ЛПАИ для лечения редких заболеваний разработаны методики контроля качества в рамках фармакопеи США и дополнения фармакопеи США – USP Compounding Compendium.

## 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. Good practice guidance for patient and healthcare professional organisations on the prevention of shortages of medicines for human use [Электронный ресурс]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/good-practice-guidance-patient-and-healthcare-professional-organisations-prevention-shortages-medicines-human-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/good-practice-guidance-patient-and-healthcare-professional-organisations-prevention-shortages-medicines-human-use_en.pdf) (дата обращения: 25.01.2024)
2. Continued misuse of orphan drug legislation: a life-threatening risk for mexiletine [Электронный ресурс] / Pieter G Postema [et al] // *European Heart Journal*. V. 41. 2020. P. 614–617. URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/5/614/5718413?login=false> (дата обращения: 25.01.2024)
3. Сабольш Н., Егорычева Е.А., Мазурчук Т.М. Развитие рынка лекарственных препаратов в России для лечения редких (орфанных) заболеваний в современных условиях // *Экономические системы*. 2021. Т.14. № 4. С. 155-166.
4. Pharmaceutical compounding of orphan active ingredients in Belgium: how community and hospital pharmacists can address the needs of patients with rare diseases / Vanhoorne V. [et al] // *Orphanet J Rare Dis*. 2019. №14(1).
5. Cases of drug repositioning in children's orphan drugs: Licenced drugs versus unlicensed magistral preparations / Davide Zanon [et al] // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. V.82. 2023. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224723002010#bib88> (дата обращения: 25.01.2024)
6. Magis Pharma [Электронный ресурс]. – URL: <https://magis-pharma.be/en/question/magistral-preparation-mexiletin> (дата обращения: 25.01.2024)
7. In-Hospital Production of Medicines: Preparing for Disruption / Shona Kalkman [et al] // *Science&Society*. V. 38. 2020. P. 1045-1047. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167779919302434> (дата обращения: 25.01.2024)
8. Effect of Drug Compounding on Quality of Life in Patients With Genodermatoses: A Cross-Sectional Study / M Oro-Ayude [et al] // *Actas Dermosifiliogr*. 2022. № 113(6). P. 543-549.
9. M. Dooms, M. Carvalho Compounded medication for patients with rare diseases // *Orphanet J Rare Dis*. – 2018. – № 13.
10. Case study on an ipilimumab cost-containment strategy in an italian hospital / A. Russi [et al] // *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. – 2017. – № 33(2). – P. 199-205.
11. Product Validation and Stability Testing of Pharmacy Compounded Cholic Acid Capsules for Dutch Patients with Rare Bile Acid Synthesis Defects / Y. Polak [et al] // *Pharmaceutics*. – 2023. – № 15(3).
12. Stability and Formulation of Erlotinib in Skin Creams / D.Nguyen [et al] // *Molecules*. – 2022. – № 27(3).
13. Buscador de Fórmulas Magistrales en Enfermedades Raras [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.sefh.es/formulas-eerr/buscador.php>
14. K. Hendrickx, M. Dooms Orphan Drugs, Compounded Medication and Pharmaceutical Commons // *Frontiers in Pharmacology*. – V.12. –2021. – P. 1-5.
15. USP Compounding Compendium [Электронный ресурс]. URL: <https://www.usp.org/products/usp-compounding-compendium> (дата обращения: 07.02.2024)

## SUMMARY

### THE USE COMPOUNDING PHARMACY OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF RARE DISEASE

**Zelikova D.D.**, 5<sup>th</sup> year student (ORCID: 0000-0002-2776-3222)

Scientific supervisor: **Medvedeva D.M.**, candidate of Pharmaceutical Sciences,  
Associate Professor of the Department of Pharmacy Management and Economics  
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 use of pharmaceutical preparations for the treatment of orphan diseases is carried out. It is shown that in foreign practice, the direction of using pharmaceutical preparations for the treatment of orphan diseases in children is developing.

**Key words:** *compounding of drugs, compounding pharmacy, extemporaneous drugs, personalized medicine, rare disease.*

## REFERENCES

1. Good practice guidance for patient and healthcare professional organisations on the prevention of shortages of medicines for human use [Electronic resource]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/good-practice-guidance-patient-and-healthcare-professional-organisations-prevention-shortages-medicines-human-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/good-practice-guidance-patient-and-healthcare-professional-organisations-prevention-shortages-medicines-human-use_en.pdf) (Accessed: 25.01.2024)
2. Continued misuse of orphan drug legislation: a life-threatening risk for mexiletine [Electronic resource] / Pieter G Postema [et al] // *European Heart Journal*. V. 41. 2020. P. 614–617. [Electronic resource]. URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/5/614/5718413?login=false> (Accessed: 25.01.2024)
3. Sabolsh N., Egorycheva E.A., Mazurchuk T.M. Development of the market of medicines in Russia for the treatment of rare (orphan) diseases in modern conditions // *Economic systems*. – T.14. – №4. – 2021. – Pp. 155-166.
4. Pharmaceutical compounding of orphan active ingredients in Belgium: how community and hospital pharmacists can address the needs of patients with rare diseases / Vanhoorne V. [et al] // *Orphanet J Rare Dis*. – 2019. – 14(1).
5. Cases of drug repositioning in children's orphan drugs: Licenced drugs versus unlicensed magistral preparations / Davide Zanon [et al] // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. V.82. 2023. [Electronic resource]. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224723002010#bib88> (Accessed: 25.01.2024)
6. Magis Pharma [Electronic resource]. URL: <https://magis-pharma.be/en/question/magistral-preparation-mexiletin> (Accessed: 25.01.2024)
7. In-Hospital Production of Medicines: Preparing for Disruption / Shona Kalkman [et al] // *Science&Society*. V. 38. 2020. P. 1045-1047. [Electronic resource]. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167779919302434> (Accessed: 25.01.2024)
8. Effect of Drug Compounding on Quality of Life in Patients With Genodermatoses: A Cross-Sectional Study / M Oro-Ayude [et al] // *Actas Dermosifiliogr*. 2022. №113(6). P. 543-549.
9. M. Dooms, M. Carvalho Compounded medication for patients with rare diseases // *Orphanet J Rare Dis*. – 2018. – №13.
10. Case study on an ipilimumab cost-containment strategy in an Italian hospital / A. Russi [et al] // *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. – 2017. – №33(2). – P.199-205.
11. Product Validation and Stability Testing of Pharmacy Compounded Cholic Acid Capsules for Dutch Patients with Rare Bile Acid Synthesis Defects / Y. Polak [et al] // *Pharmaceutics*. – 2023. – №15(3).
12. Stability and Formulation of Erlotinib in Skin Creams / D.Nguyen [et al] // *Molecules*. – 2022. – №27(3).
13. Buscador de Fórmulas Magistrales en Enfermedades Raras [Electronic resource]. URL: <https://www.sefh.es/formulas-eerr/buscador.php> (Accessed: 25.01.2024)
14. K. Hendrickx, M. Dooms Orphan Drugs, Compounded Medication and Pharmaceutical Commons // *Frontiers in Pharmacology*. – V.12. –2021. – P. 1-5.
15. USP Compounding Compendium [Electronic resource]. URL: <https://www.usp.org/products/usp-compounding-compendium> (Accessed: 25.01.2024)

УДК 614.27:615.2:616.9-053.2

### АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА В СЕГМЕНТЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПЕДИАТРИИ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ПЕРСПЕКТИВ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Ковалёва Е.А., студ. 5 курса (ORCID: 0009-0003-0866-4864, ResearcherID: KBB-4663-2024)

Руководитель: Немадых О.Д., доктор фарм. наук, профессор кафедры управления и экономики фармации (ORCID: 0000-0001-5933-2120, ResearcherID: AAN-4303-2020)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** eva.kovaleva@spcpu.ru

В работе представлены результаты анализа ассортимента в сегменте лекарственных препаратов для педиатрии в контексте состояния и развития российского фармацевтического рынка. Полученные результаты дают основания полагать, что ассортиментный портфель препаратов способен обеспечить вариабельность терапии в рамках отдельных групп болезней. При этом формирование и обновление ассортиментной матрицы и ввод в гражданский оборот новых лекарственных препаратов для детей с учетом медицинских, организационно-фармацевтических и правовых аспектов в целом соответствует структуре заболеваемости и ее динамике [1]. Стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом и ожирением в сегментах пациентов 0-14 и 15-17 лет, соответственно, позволяет рассматривать разработку и выведение на национальный фармацевтический рынок оригинальных конкурентоспособных препаратов данной фармакотерапевтической направленности, соответствующих современным принципам российской педиатрии, как приоритетную с точки зрения перспектив формирования потенциального спроса.

**Ключевые слова:** *педиатрия, детские лекарственные формы, лекарственное обеспечение.*

На протяжении последних десятилетий проблема фармакотерапии в педиатрии остается одной из наиболее острых для медицины и фармации, поскольку принципы лечения и профилактики патологических состояний в детском возрасте предполагают использование всесторонне обоснованного и взвешенного подхода. Кроме того, современный уровень

развития медицины требует соблюдения этического-деонтологических принципов педиатрической фармакологии, учитывающей наряду с профилями эффективности и безопасности лекарственного препарата, удобство применения у детей и точность дозирования в соответствии с возрастным периодом пациента [1,2].

**Целью** исследования было провести анализ российского фармацевтического рынка в рамках сегмента препаратов для педиатрии.

Анализ проводился в рамках стандартов этического и профессионального поведения международного кодекса ICC/ESOMAR [3]. Информационную базу исследования составили данные ГРАС по состоянию на 15.11.2022, а также инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов. Обработка данных осуществлялась с использованием MS Excel 2021 [4].

Для максимально корректной характеристики ассортимента лекарственных препаратов, используемых в педиатрии, были рассчитаны коэффициенты широты, полноты и глубины. Коэффициент широты ( $K_w$ ) определяли как отношение числа ассортиментных групп, разрешенных к применению в педиатрии, к числу ассортиментных групп, представленных в ГРАС. Коэффициент полноты ( $K_p$ ) в рамках отдельной ассортиментной группы рассчитывали, как отношение количества МНН, допустимых для детской практики, к базовой величине (общее количество зарегистрированных наименований). Коэффициент глубины ( $K_g$ ) в рамках отдельной ассортиментной группы рассматривали как отношение количества наименований, разрешенных для применения в педиатрии, к количеству МНН, зарегистрированных в ГРАС с учетом лекарственной формы, дозировки, фасовки. Индекс обновления ( $I_0$ ) в рамках отдельной ассортиментной группы определяли как отношение новых рыночных позиций, представленных в 2018-2022 гг, к базовой величине.

Установлено, что в общей структуре заболеваемости детей наибольшее (66,30 %) число случаев у пациентов в возрасте 0-17 лет с диагнозом, установленным впервые в жизни, охватывают болезни органов дыхания (рис. 1) [5]. При этом среди детей первого года жизни наряду с заболеваниями дыхательной системы важно также отметить патологии нервной системы (9,21 %). В возрастном периоде от 0 до 14 лет наиболее часто регистрируются травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (5,94 %), инфекционные и паразитарные болезни (3,44 %), а также патологии кожи и подкожной клетчатки (3,25 %). В сегменте пациентов в возрасте 15-17 лет стоит выделить травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (10,3 %), болезни кожи и подкожной клетчатки (4,33 %), патологии глаза и его придаточного аппарата (3,80 %) и заболевания органов пищеварения (3,72 %).

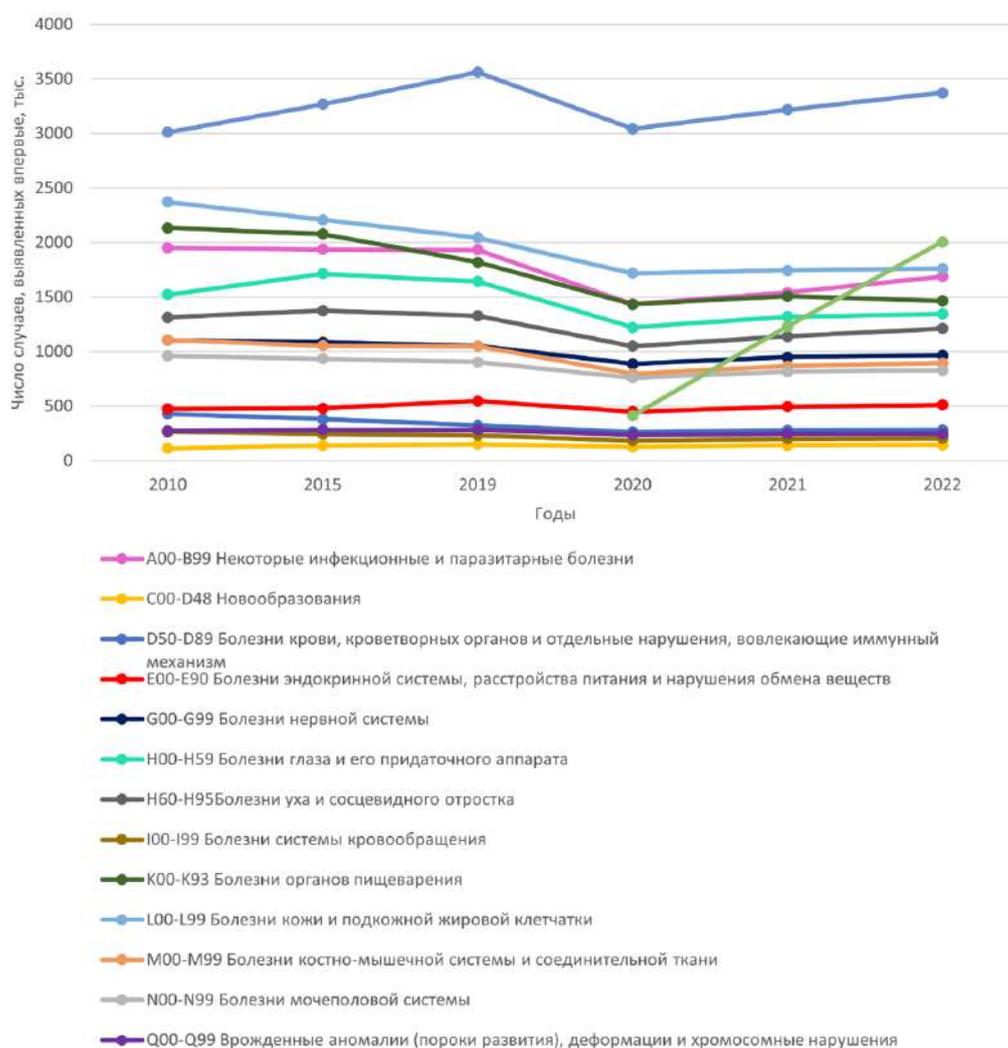


Рисунок 1. Структура заболеваемости детей, 2010-2022 гг.

Оценка динамики заболеваемости по отношению к базовому 2010 г демонстрирует резкое увеличение процента случаев в группах C00-D48 – Новообразования и J00-J99 – Болезни органов дыхания, уменьшение величины исследуемого показателя зафиксировано в группах K00-K93 – Болезни органов пищеварения и L00-L99 – Болезни кожи и подкожной жировой клетчатки (рис. 2). При этом в структуре болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ выделяются сахарный диабет и ожирение, демонстрируя резкое увеличение параметров заболеваемости в группах пациентов 0-14 и 15-17 лет в 2,2 и 1,6 раза, а также 2,0 и 1,9 раза, соответственно.

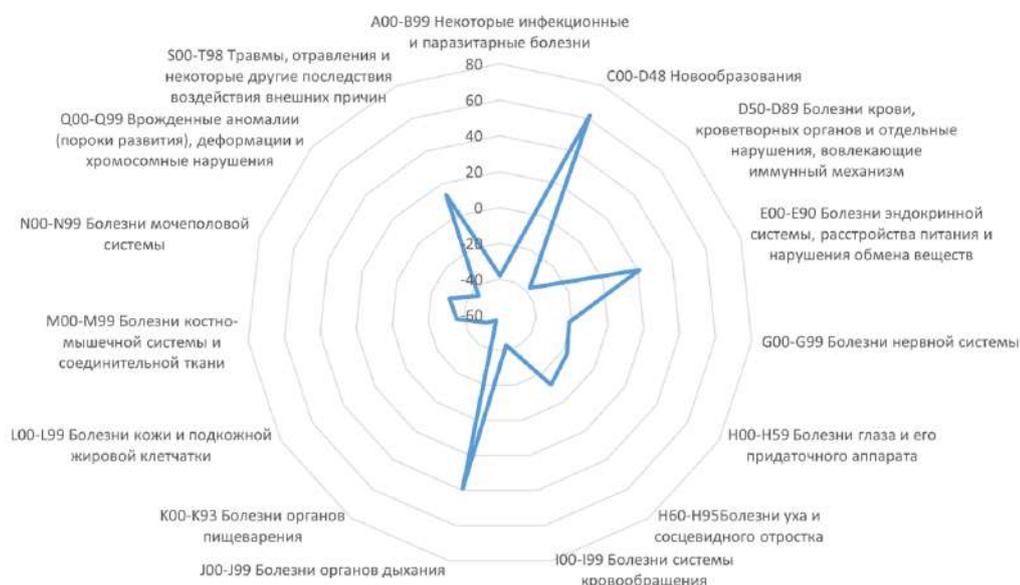
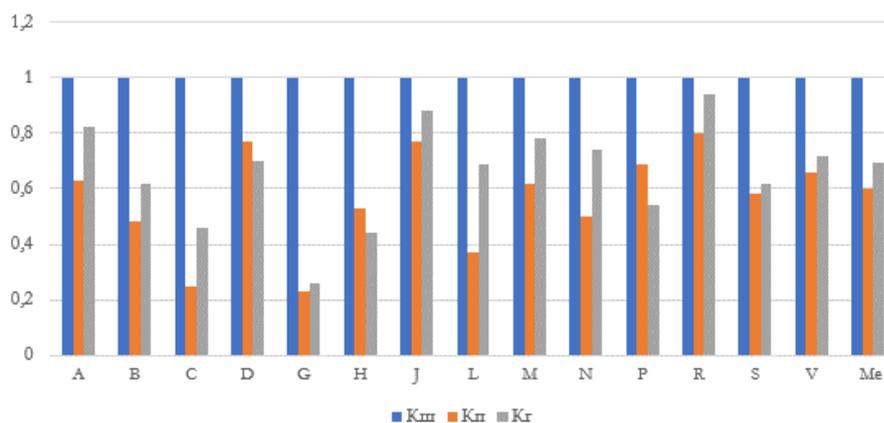


Рисунок 2. Динамика показателей заболеваемости детей, 2010/2022, %

Результаты анализа ассортиментного портфеля лекарственных препаратов демонстрируют наличие в рамках анализируемого сегмента национального рынка всех групп лекарственных препаратов с потенциальной вариативностью товарных единиц. Максимальные значения коэффициентов полноты и глубины зафиксированы в группах препаратов для лечения заболеваний респираторной системы, патологий кожи, препаратов, влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ, а также противомикробных препаратов для системного использования (рис. 3). При этом обращают на себя внимание категории препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также препаратов для лечения заболеваний урогенитальных органов и половых гормонов, характеризующиеся сравнительно низкими величинами исследуемых показателей.



- A: Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ
- B: Препараты, влияющие на кроветворение и кровь
- C: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы
- D: Препараты для лечения заболеваний кожи
- G: Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны
- H: Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны)
- J: Противомикробные препараты для системного использования
- L: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы
- M: Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы
- N: Препараты для лечения заболеваний нервной системы
- P: Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты
- R: Препараты для лечения заболеваний респираторной системы
- S: Препараты для лечения заболеваний органов чувств
- V: Прочие лекарственные препараты
- Me - Медиана в вариационном ряду

Рисунок 3. Коэффициенты широты, полноты и глубины ассортимента препаратов для педиатрии

Оценка степени обновления рыночного сегмента за последние 5 лет свидетельствует о появлении новых позиций с учетом дозировок и форм выпуска во всех категориях исследуемого ассортимента (рис. 4). При этом наибольшие величины обновления зафиксированы в рамках категорий лекарственных препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы, преимущественно за счет выведения на рынок новых препаратов нимесулида, ибупрофена, кетопрофена, бензидамина, диклофенака; противомикробных препаратов для системного использования, обусловленных введением в гражданский оборот позиций нафтифина, нифуроксазида, азитромицина, линезолида, ацикловира; препаратов для лечения заболеваний респираторной системы, что связано с появлением современных форм амброксола, оксиметазолина, диметиндена, ксилометазолина, и препаратов для лечения заболеваний органов чувств за счет выведения на рынок новых вариантов моксифлоксацина, олопатадина, бримонидина, дорзоламида (рис. 5).

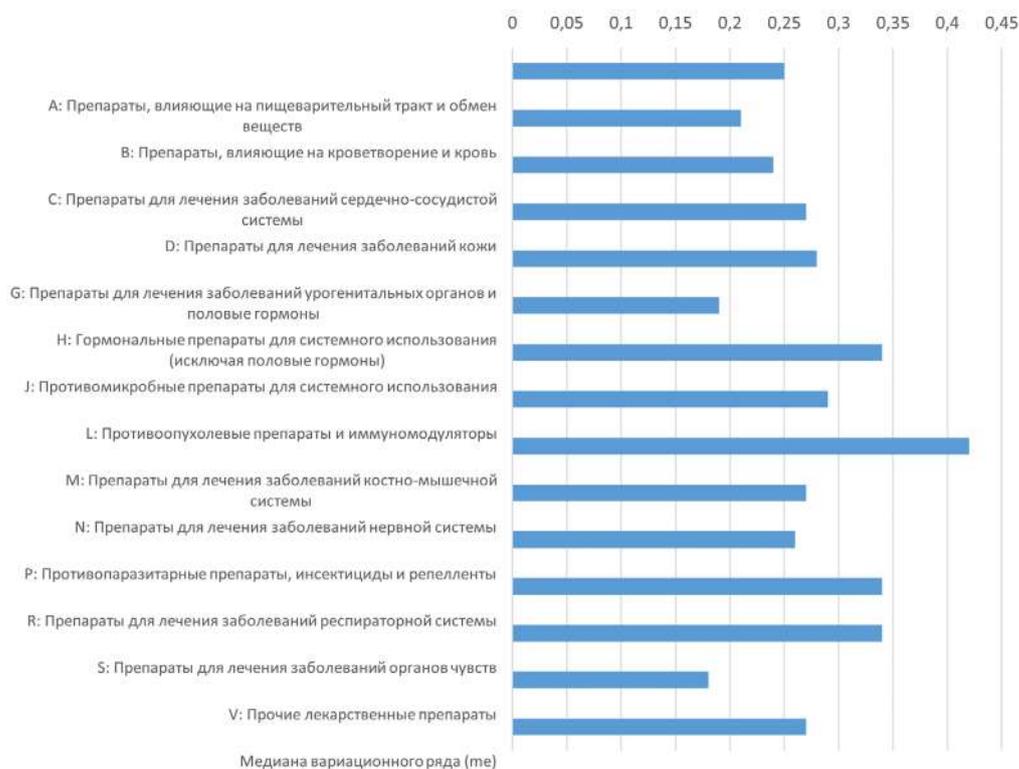


Рисунок 4. Индекс обновления ассортимента препаратов для педиатрии, 2018-2022 гг.

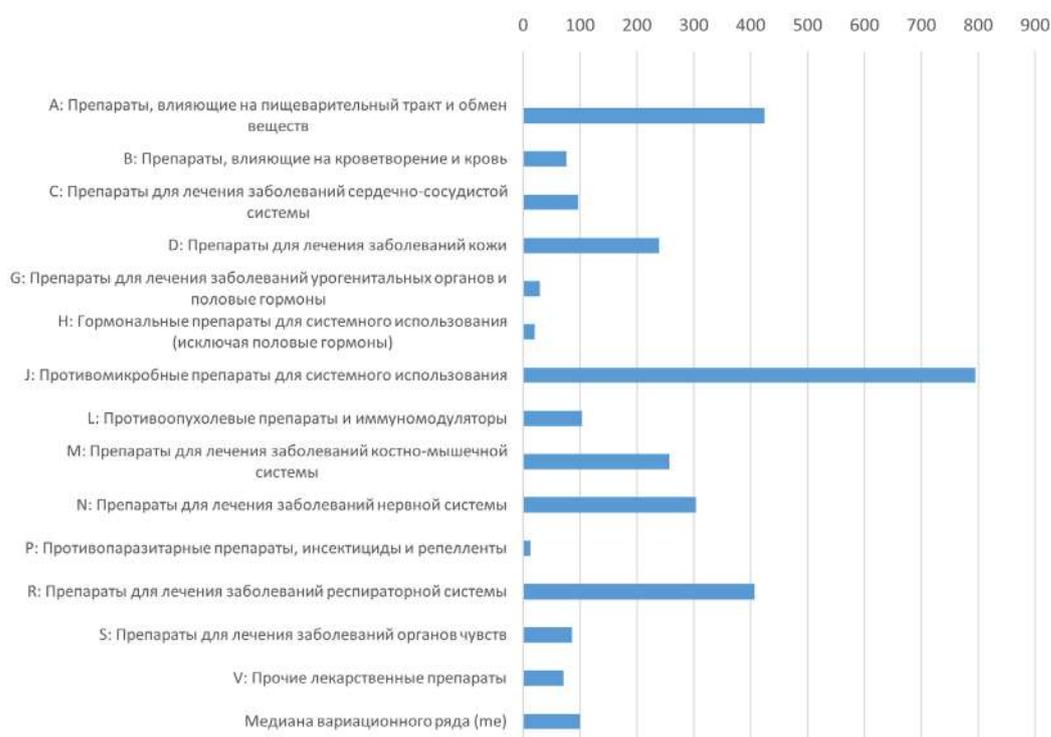


Рисунок 5. Количество новых позиций в сегменте препаратов для педиатрии, 2018-2022 гг.

Полученные результаты дают основание полагать, что представленный ассортимент лекарственных препаратов для терапии педиатрических пациентов демонстрирует заполнение рыночного сегмента позициями, обеспечивающими вариативность терапии в рамках отдельных групп болезней. При этом наполнение портфеля и ввод в гражданский оборот новых лекарственных препаратов для детей с учетом медицинских, организационно-фармацевтических и правовых аспектов в целом соответствует структуре заболеваемости и ее динамике [1]. Стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом и ожирением в сегментах пациентов в возрасте 0-14 и 15-17 лет, соответственно, позволяет рассматривать разработку и выведение на национальный фармацевтический рынок оригинальных конкурентоспособных препаратов данной фармакотерапевтической направленности, соответствующих современным принципам российской педиатрии, как приоритетную с точки зрения перспектив формирования потенциального спроса.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

76.01.73 Медицинская статистика

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности / И. А. Наркевич, О. Д. Немытых, И. И. Басакина, Д. Д. Сиукаева // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 3(16). С. 194-201.
2. Наркевич И.А., Немытых О.Д., Медведева Д.М., Смахова И.Е., Ладутко Ю.М., Стрелков С.В. Организационно-фармацевтические аспекты совершенствования лекарственного обеспечения детей (на примере Санкт-Петербурга) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 1. С. 31–43.
3. Международный кодекс ICC/ESOMAR. URL: <https://esomar.org/uploads/attachments/ckqtgf5ux0119kjtrrv6ovzlx-iccesomar-code-russian.pdf>. (Дата обращения 02.02.2024)
4. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Дата обращения 15.11.2022)
5. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. М., 2023. 179 с.

#### SUMMARY

#### ANALYSIS OF THE ASSORTMENT IN THE SEGMENT OF MEDICINES FOR PEDIATRICS BASED ON ASSESSMENT OF THE PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF THE PHARMACEUTICAL MARKET

**Kovaleva E.A.**, 5<sup>th</sup> student (ORCID: 0009-0003-0866-4864, ResearcherID: KBB-4663-2024)

Scientific supervisor: **Nemyatykh O.D.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences,

Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy

(ORCID: 0000-0001-5933-2120, ResearcherID: AAN-4303-2020)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** [eva.kovaleva@spcpu.ru](mailto:eva.kovaleva@spcpu.ru)

The paper presents the results of the analysis of the assortment in the segment of medicines for pediatrics in the context of the state and development of the Russian pharmaceutical market. The results obtained give reason to believe that the product portfolio of drugs is able to provide variability in therapy within certain groups of diseases. At the same time, the formation and updating of the assortment matrix and the introduction into civil circulation of new medicines for children, taking into account medical, organizational, pharmaceutical and legal aspects, generally corresponds to the structure of morbidity and its dynamics [1]. The rapid increase in the incidence of diabetes mellitus and obesity in the segments of patients aged 0-14 and 15-17 years, respectively, allows us to consider the development and introduction to the national pharmaceutical market of original competitive drugs of this pharmacotherapeutic orientation, corresponding to modern principles of Russian pediatrics, as a priority in terms of prospects for the formation of potential demand.

**Key words:** *pediatrics, children's dosage forms, drug provision.*

#### REFERENCES

1. Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Basakina I.I., Siukaeva D.D. PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF DRUGS FOR PEDIATRIC PRACTICE: FUNDAMENTAL BASES AND SPECIFIC FEATURES. Drug development & registration. 2016. №3. P.194-201. (In Russ.)
2. Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Medvedeva D.M., Smekhova I.E., Ladutko Yu.M., Strelkov S.V. Organizational and pharmaceutical aspects of improving medicinal provision of children (on the example of St. Petersburg). Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. №1. P.31-43. (In Russ.)
3. The ICC/ESOMAR International Code. URL: <https://esomar.org/uploads/attachments/ckqtgf5ux0119kjtrrv6ovzlx-iccesomar-code-russian.pdf>. (Accessed: 02.02.2024). (In Russ.)
4. State register of medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Accessed 15.11.2022). (In Russ.)
5. Healthcare in Russia. 2023: Stat.sat. / Rosstat. M., 2023. 179 p. (In Russ.)

## ЦИФРОВАЯ ГРАМОТНОСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Котова А.А., 5 курс

Руководитель: Смолина В.А., к.м.н., доцент кафедры экономики и управления здравоохранением и фармацевцией  
(ORCID: 0000-0003-4033-0517)

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского  
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья 112, Российская Федерация

E-mail: ivanova28\_01@mail.ru

В работе рассмотрено развитие навыков цифровой грамотности фармацевтических специалистов; рассмотрено мнение специалистов о влиянии цифровой грамотности на эффективность работы в аптечных организациях.

**Ключевые слова:** *цифровые технологии, цифровая грамотность, цифровые навыки, фармацевтические специалисты, поиск информации.*

На сегодняшний день цифровые технологии находят широкое применение в профессиональной деятельности фармацевтических специалистов и являются неотъемлемой частью жизни современного человека, следовательно, рассмотрение цифровых технологий и их внедрение в сферу профессиональной деятельности является перспективной задачей.

**Цель:** изучить цифровую грамотность фармацевтических специалистов.

**Задачи:**

1. определить уровень цифровой грамотности фармацевтических специалистов;
2. определить сформированность знаний в области цифровой грамотности фармацевтических специалистов.

В качестве метода исследования проводился опрос фармацевтических работников г. Саратова был проведен в ноябре-декабре 2023 года, количество респондентов – 45 человек.

Из общего числа опрошенных специалистов 83,3 % женщины и 16,7 % мужчин. Возрастная категория от 23 до 38 лет, средний возраст фармацевтических работников составил  $29,63 \pm 0,18$  лет.

Фармацевтические специалисты охарактеризовали свой уровень цифровой грамотности как базовый (76,7 %) или средний (23,3 %). Начальный и продвинутый уровень цифровой грамотности никто не указал. 76,7 % фармацевтических специалистов указали, что могут оценить, насколько современные компьютер и программное обеспечение они используют, 23,3 %, наоборот, сложно оценить, насколько используемые компьютер и программное обеспечение современные. Среди фармацевтических специалистов, принявших участие в анкетировании, 33,3 % не испытывают трудности с цифровыми продуктами, 33,3 % трудности испытывают иногда, такое же количество опрошенных 33,3 % ответили, что испытывают трудности при работе с цифровыми продуктами редко.

Анализ результатов анкетирования фармацевтических специалистов показал, что специалисты с базовым уровнем цифровой грамотности имеют некоторые трудности с цифровыми продуктами.

73,3 % фармацевтических специалистов, принимая важные решения, пользуются информацией из нескольких источников, лишь 26,7 % ответили: «Принимая важные решения, я стараюсь пользоваться одним самым надежным источником информации». Для всех респондентов поиск необходимой информации в интернете не вызывает никаких затруднений. Таким образом, поиск информации в интернете не вызывает затруднений у фармацевтических специалистов, имеющих базовый и средний уровень цифровой грамотности.

Также респонденты высказывались по поводу ограничения информации в интернете. Так, среди опрошенных фармацевтических специалистов, с высказыванием «Любая информация является полезной. Нельзя ограничивать распространение никакой информации» согласились 80 %, а 20 % ответили, что «Информация может быть, как полезной, так и вредной. Распространение вредной информации следует ограничить».

Все респонденты согласились с высказыванием о том, что на работу фармацевтического специалиста влияют его цифровые навыки: подавляющее большинство (96,7 %) ответили «Влияют, помогают эффективнее выполнять трудовые обязанности», 3,3 % ответили «Влияют слабо, иногда легче выполнять трудовые операции традиционным способом». В вопросе необходимости дополнительного обучения по работе с цифровыми продуктами мнение специалистов разделилось: 56,7 % считают, что дополнительное обучение необходимо, а 20 %, напротив, что дополнительное обучение не нужно и 23,3 % затруднились ответить. Более половины (65,5 %) фармацевтических работников считают, что цифровые навыки востребованы и являются преимуществом при трудоустройстве на работу, остальные 34,5 % согласились с тем, что цифровые навыки востребованы, но не считают это преимуществом при трудоустройстве.

Таким образом, цифровая грамотность у фармацевтических специалистов сформирована не полностью, необходимо уделять больше внимания развитию навыков цифровой грамотности для повышения эффективности рабочего процесса. Формированию цифровой грамотности фармацевтических специалистов будет способствовать обучение навыкам работы с цифровыми продуктами.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## АНАЛИЗ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Кривова А.А., студ. 3 курса, Куваев Н.М., студ. 5 курса (ORCID: 0009-0008-8295-0769)

Руководители: Петрухина И.К., д.фарм.н., доцент (ORCID: 0000-0001-6207-5575),

Рязанова Т.К., д.фарм.н., доцент (ORCID: 0000-0002-4581-8610)

Самарский государственный медицинский университет

443099, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, Россия Российская Федерация

E-mail: AnnKrivovaA@yandex.ru

Цель работы состоит в изучении ассортимента и затрат на закупку противоопухолевых лекарственных препаратов (АТХ-группы L01 и L02) суммарно по федеральному закону № 44-ФЗ и федеральному закону № 223-ФЗ. Значительная часть затрат приходится на моноклональные антитела, блокирующие взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2) антителами к рецептору эпидермального фактора роста, тип 2, и к EGRF (рецептору эпидермального фактора роста). Наибольшее количество закупленных упаковок приходилось на аналоги пиримидина, антрациклины и родственные соединения, алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества и др. Результаты данного исследования могут использоваться организаторами здравоохранения для совершенствования лекарственной помощи онкологическим больным.

**Ключевые слова:** государственные закупки, противоопухолевые препараты, медицинские организации, фармацевтический рынок.

Противоопухолевые препараты (ПП) – это лекарственные средства (ЛС), которые применяются в онкологии (греч. *oncos* – тяжесть, груз) для того, чтобы предотвратить развитие или распространения клеток системных злокачественных заболеваний крови (гемобластозов), истинных локальных опухолей и их метастазов. Гормональные нарушения, канцерогенные вещества (табак и другие токсины), вирусы (изменяющие ДНК клетки), физические факторы (радиации и др.), длительные и тяжелые инфекции и стрессы, ослабляющие иммунную систему – все они являются факторами, которые способствуют злокачественному перерождению клеток.

В рейтинге причин смертности населения развитых стран мира онкологические заболевания, которые являются тяжелыми хроническими соматическими нарушениями, стабильно занимают второе место. Тенденцию роста опухолевых заболеваний связывают с развитием цивилизации, ухудшением экологической обстановки, а также с появлением новых методов диагностики и обнаружения тех или иных форм новообразований. В Российской Федерации (РФ) ежегодно регистрируется около 600 тыс. новых случаев злокачественных новообразований, при этом в масштабе всего мира данной патологией страдают около 1,3 % населения. По итогам 2020 г. в российском рейтинге онкозаболеваний по абсолютным значениям лидировали рак молочной железы, рак кожи (без меланомы), а также рак трахеи, бронхов и легкого.

В РФ в сегменте потребления препаратов для лечения онкозаболеваний основным драйвером роста в стоимостном выражении являются государственные закупки. Представляет интерес изучение затрат на ПП групп L01 «Противоопухолевые препараты» и L02 «Противоопухолевые гормональные препараты» по анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации) суммарно по федеральному закону № 44-ФЗ и федеральному закону № 223-ФЗ.

Для исследования в качестве материала были использованы сведения о номенклатуре и объемах реализации ПАП за 2020-2023 гг., относящихся к АТХ-группам L01 и L02. База данных по ассортименту лекарственных препаратов и розничных продаж в различных федеральных округах Российской Федерации с 2020 по 2023 г. представлена аналитической компанией «Альфа Ресерч и Маркетинг» (Россия).

Для проведения исследования были использованы различные методы анализа: сравнительный, ретроспективный, логический, графический и контент-анализ, метод группировки данных в соответствии с принадлежностью к группам по АТХ-классификации и методы описательной статистики.

Статистическую обработку числового материала проводили с использованием статистического программного пакета IBM SPSS Advanced Statistics 24.0 № 5725-A54 (IBM, США). Проверку нормальности распределения количественных признаков в группах выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для всех количественных признаков оценивали средние арифметические и медианы. Deskриптивные статистики в тексте представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) или медиана (в случае, если выборка не подчинялась закону нормального распределения).

При обработке результатов и сведения общих данных, полученных от аналитической компании «Альфа Ресерч и Маркетинг», были выделены такие моменты, как: общая характеристика ассортимента и объема государственных закупок ПП, характеристика затрат на ПП в зависимости от принадлежности к АТХ-группе, в разрезе международных непатентованных наименований (МНН) и торговых наименований (ТН).

В таблице 1 представлены данные о количестве МНН, ТН и объемах затрат медицинских организаций на противоопухолевые препараты. В среднем годовые затраты составляли 145,8 млрд руб. (11,7 млн упаковок). Количество торговых наименований в среднем увеличивалось на 29 наименований, количество МНН увеличилось в 2021 г. по сравнению с 2020 г. на 8 наименований, в остальной временной период оставалось практически без изменений.

**Таблица 1 – Характеристика ассортимента и объемов затрат на противоопухолевые препараты в медицинских организациях**

Показатель / год	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Количество МНН	139	147	149	148
Количество ТН	539	573	597	625
Объем затрат, млрд руб.	118,9	132,9	163,7	155,3
Количество закупленных упаковок, млн шт.	11,4	11,0	12,3	12,2

Топ-10 наиболее затратных противоопухолевых МНН представлены моноклональными антителами, блокирующими взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2) (ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб), антителами к рецептору эпидермального фактора роста, тип 2 (трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб), и к EGRF (рецептору эпидермального фактора роста). Из малых молекул в перечень наиболее затратных вошел энзалутамид (ингибитор андрогенных рецепторов) (табл. 2). Наибольшее количество закупленных упаковок приходилось на аналоги пиримидина (фторурацил, гемцитабин), антрациклины и родственные соединения (доксорубицин), алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества (паклитаксел, доцетаксел, иринотекан), препараты платины (оксалиплатин, карбоплатин) и др.

**Таблица 2 – ТОП-10 МНН по объему закупок в денежном выражении и количеству закупленных упаковок в 2019-2023 гг.**

№ п/п	2020 г.		2021 г.		2022 г.		2023 г.	
	МНН	Доля, %						
<i>По объему закупок в денежном выражении</i>								
1	Ниволумаб	10,35	Пембролизумаб	12,93	Пембролизумаб	15,25	Пембролизумаб	13,02
2	Пембролизумаб	9,34	Ниволумаб	11,93	Ниволумаб	10,30	Ниволумаб	8,27
3	Бевацизумаб	7,37	Бевацизумаб	6,66	Бевацизумаб	6,82	Бевацизумаб	6,79
4	Трастузумаб	6,43	Пертузумаб	5,14	Пертузумаб	5,51	Пертузумаб	5,62
5	Пертузумаб	5,22	Трастузумабэмтанзин	4,82	Трастузумабэмтанзин	5,07	Трастузумабэмтанзин	5,27
6	Трастузумабэмтанзин	4,48	Трастузумаб	3,99	Атезолизумаб	4,36	Атезолизумаб	4,64
7	Атезолизумаб	3,13	Атезолизумаб	3,57	Трастузумаб	3,85	Трастузумаб	3,78
8	Энзалутамид	2,86	Энзалутамид	3,54	Цетуксимаб	3,27	Энзалутамид	3,46
9	Цетуксимаб	2,41	Цетуксимаб	2,93	Энзалутамид	3,15	Цетуксимаб	3,27
10	Афлиберцепт	2,33	Афлиберцепт	2,08	Афлиберцепт	2,23	Афлиберцепт	2,54
<i>По количеству закупленных упаковок</i>								
1	Фторурацил	19,25	Фторурацил	20,05	Фторурацил	18,56	Фторурацил	19,44
2	Циклофосфамид	9,24	Циклофосфамид	7,71	Циклофосфамид	6,99	Циклофосфамид	7,04
3	Доксорубицин	7,41	Доксорубицин	6,80	Паклитаксел	6,54	Паклитаксел	5,90
4	Паклитаксел	5,66	Паклитаксел	6,04	Доксорубицин	5,62	Карбоплатин	5,87
5	Оксалиплатин	4,96	Оксалиплатин	5,07	Оксалиплатин	5,29	Оксалиплатин	5,74
6	Карбоплатин	4,67	Карбоплатин	4,78	Карбоплатин	5,26	Бевацизумаб	5,03
7	Гемцитабин	4,36	Бевацизумаб	3,96	Бевацизумаб	4,89	Доксорубицин	4,74
8	Цисплатин	4,13	Иринотекан	3,75	Доцетаксел	3,69	Иринотекан	3,85
9	Бевацизумаб	3,44	Гемцитабин	3,43	Гемцитабин	3,52	Гемцитабин	3,68
10	Иринотекан	3,42	Цисплатин	3,29	Иринотекан	3,51	Доцетаксел	3,62

При изучении особенностей затрат на ПП в разрезе АТХ-групп установлено, что наибольшие затраты в сегменте ЛПУ в денежном отношении приходились на подгруппы L01FFI ингибиторы PD-1/PDL-1 (30,5 % в 2023 г.), L01FDI ингибиторы HER2 (рецепторы эпидермального фактора роста человека 2 типа) (14,8 % в 2023 г.), L01FG Ингибиторы VEGF/VEGFR (фактора роста эндотелия сосудов) (8,6 % в 2023 г.), L01XX Прочие противоопухолевые препараты (4,3 % в 2023 г.), L01FE Ингибиторы EGRF (рецептора эпидермального фактора роста) (4,9 % в 2023 г.). Наибольшее количество закупленных упаковок приходилось на АТХ-группы L01BC Аналоги пиримидина (25,4 % в 2023 г.), L01XA Препараты платины (14,2 % в 2023 г.), L01CD Таксаны (9,6 % в 2023 г.), L01FG Ингибиторы VEGF/VEGFR (фактора роста эндотелия сосудов) (5,4 % в 2023 г.), L01DB Антрациклины и родственные соединения (5,3 % в 2023 г.).

Таким образом, изучены особенности затрат на противоопухолевые лекарственные средства в медицинских организациях. Определены общие объемы закупок в натуральном и денежном выражениях. Результаты данного исследования показывают наиболее востребованные группы лекарственных препаратов, значительная часть которых являются оригинальными, защищены патентами и не имеют аналогов на российском рынке. Полученные данные могут быть ис-

пользованы организаторами здравоохранения для понимания потребности в противоопухолевых средствах, а также для совершенствования лекарственной помощи онкологическим больным.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития

## ЛИТЕРАТУРА

1. Health care in Russia. 2021. Moscow: Rosstat; 2021: 171 pp. (In Russ.).
2. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / Kocarnik J. M., Compton K., Dean F. E. // JAMA Oncol. 2022. Vol. 8(3). P. 420–44. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6987
3. World Cancer Research Fund International. World wide cancer data. (Accessed 20.09.2023).
4. Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium. / Falzone L., Salomone S., Libra M. // FrontPharmacol. 2018; Vol. 9. P. 1300. DOI:10.3389/fphar.2018.01300
5. Sales of antitumor drugs in the retail segment of the Russian pharmaceutical market / Petrukhina I. K., Ryazanova T. K., Gladunova E. P., Lazarev A. M., Krivova A. A. // Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2023. 16(4). P. 619-629. (In Russ.) DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.212

## SUMMARY

### ANALYSIS OF PUBLIC PROCUREMENT OF ANTITUMOR MEDICINES

**Krivova A.A.**, 3<sup>th</sup> year student, **Kuvaev N.M.**, 5<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0008-8295-0769)

Scientific supervisors: **Petrukhina I.K.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0001-6207-5575),

**Ryazanova T.K.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-4581-8610)

Samara State Medical University

443099, Samara, ul. Chapaevskaya, 89, Russian Federation

**E-mail:** AnnKrivovaA@yandex.ru

The purpose of the work is to study the range and costs for the purchase of antitumor medicines (ATC-groups L01 and L02) in total according to Federal Law No. 44-FZ and Federal Law No. 223-FZ. A significant part of the cost is accounted for by monoclonal antibodies blocking the programmed cell death-1 (PD-1) or its ligand (PD-L1/PD-L2), antibodies to the HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) and to the EGFR (epidermal growth factor receptor). The largest number of purchased packages accounted for pyrimidine analogues, anthracyclines and related compounds, alkaloids of plant origin and other natural substances, etc. The results of this study can be used by healthcare organizers to improve medical care for cancer patients.

**Key words:** *public procurement, antitumor medicines, medical organizations, pharmaceutical market.*

## REFERENCES

1. Health care in Russia. 2021. Moscow: Rosstat; 2021: 171 pp. (In Russ.).
2. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / Kocarnik J. M., Compton K., Dean F. E. // JAMA Oncol. 2022. Vol. 8(3). P. 420–44. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6987
3. World Cancer Research Fund International. World wide cancer data. (Accessed 20.09.2023).
4. Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium. / Falzone L., Salomone S., Libra M. // FrontPharmacol. 2018; Vol. 9. P. 1300. DOI:10.3389/fphar.2018.01300
5. Sales of antitumor drugs in the retail segment of the Russian pharmaceutical market / Petrukhina I. K., Ryazanova T. K., Gladunova E. P., Lazarev A. M., Krivova A. A. // Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2023. 16(4). P. 619-629. (In Russ.) DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.212

УДК 614.27

### ОТНОШЕНИЕ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ К ЦИФРОВОЙ РЕКЛАМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Кримапшевская К.А.**, студ. 4 курса

Руководитель: **Лаврентьева А.И.**, докт. фарм. наук, зав. кафедрой управления и экономики фармации

Ярославский государственный медицинский университет

150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, Российская Федерация

**E-mail:** kr.ksen@yandex.ru

Статья посвящена изучению основных существующих инструментов цифрового маркетинга и отношения к ним потребителей. Проведён опрос, по результатам которого установлена степень заинтересованности населения в цифровизации деятельности аптечных организаций и в различных инструментах, используемых в цифровом маркетинге.

**Ключевые слова:** *фармацевтический рынок, маркетинг, продвижение, реклама, информационные технологии, digital-инструменты.*

В современном мире всё большую роль в жизни человека играет Интернет, при этом особую популярность приобретает дистанционная торговля. В 2022 году объём рынка дистанционных продаж возрос до 5,7 триллионов рублей, всего было сделано 2,8 миллиардов заказов. Рост развития дистанционной торговли составил +65 %, а объёма рынка – +38 %. Интернет-аптеки также внесли свой вклад в статистику: исследование, проведённое на основе 49-интернет аптек, показывает, что доля продаж лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента составляет 12 % от общего количества дистанционных продаж, а за год было совершено 60 миллионов заказов [1].

Вместе с развитием дистанционной торговли появилась и необходимость в освоении новых видов маркетинга, главным из которых стал цифровой маркетинг. В среднем по всему миру пользователи от 16 до 64 лет взаимодействуют с различными цифровыми устройствами более 6 часов в сутки, из которых почти 4 часа занимает работа со смартфонами и около 3 часов – со стационарным компьютером или ноутбуком. В данное время входит как учёба или работа, так и отдых [2]. В России, согласно данным ВЦИОМ, 29 % граждан проводят в социальных сетях и мессенджерах более трёх часов в сутки, 16 % – от двух до трёх часов, остальные 55 % – менее двух часов. В данных условиях полный или частичный переход различных организаций к осуществлению своей деятельности в Интернете является закономерным шагом для расширения продаж и получения дополнительной выручки. В то же время это решение имеет свои плюсы для населения: удобство, экономия времени, а также широкий ассортимент товаров и услуг.

**Целью** настоящей работы явилось проведение исследования отношения населения к цифровой рекламе лекарственных препаратов.

Для проведения данного исследования и достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить существующие инструменты цифрового маркетинга.
2. Выявить особенности маркетинга в фармации.
3. Проанализировать отношение потребителей к использованию организациями различных инструментов цифрового маркетинга.
4. Выявить факторы, повышающие и понижающие эффективность цифровой рекламы.

В работе применены методы наблюдения, социологического опроса, контент-анализа.

С целью изучения отношения потребителей к цифровизации деятельности аптечных организаций и к цифровой рекламе была разработана анкета, которая предусматривала изучение мнения респондентов о дистанционной торговле лекарственными препаратами, рекламе и фармацевтическом консультировании. Вводная часть анкеты состоит из общих вопросов: пол, возраст, образование респондентов. Основная часть включает несколько разделов. Первый раздел состоит из вопросов об аптеках, осуществляющих дистанционную торговлю: отношение потребителей к данной форме торговли, частота использования, преимущества и недостатки сервисов. Второй раздел определяет заинтересованность потребителей в фармацевтическом консультировании, в том числе дистанционным способом.

В опросе, проведённом в январе 2024 года, приняли участие 119 человек, среди которых 66,4 % женщин и 31,9 % мужчин. Среди респондентов есть представители различных возрастных групп, включая анкетируемых до 18 лет и старше 65 лет, но основную долю (60,5 %) составляют опрошиваемые от 18 до 25 лет. У 37 % анкетируемых высшее образование, у 28,6 % – неполное высшее, у 20,2 % – среднее профессиональное, также присутствуют респонденты со средним общим образованием, неполным средним профессиональным образованием, а также с двумя и более высшими образованиями.

Согласно проведённому опросу, заинтересованность людей в различных формах дистанционной торговли достаточно высокая. Среди участников опроса 82,4 % считает, что дистанционная продажа лекарственных препаратов в настоящее время является необходимостью, 72,3 % пользовались услугой заказа лекарственных препаратов через Интернет хотя бы единожды, 13,4 % из них приобретает лекарственные препараты преимущественно дистанционно. 50,5 % человек заинтересованы в возможности дистанционного консультирования, 8,4 % считают его более предпочтительным, чем личное общение с фармацевтическим работником в аптеке. Причиной этого респонденты назвали чувство тревожности при общении с людьми, которая снижается при дистанционном общении и отсутствии личного контакта. Часть опрошенных предпочитают обдумать ответ и дополнительно сравнить лекарственные препараты самостоятельно. При этом 74,8 % опрошенных доверяет интернет-аптекам, 41,2 % не проявляют никакого беспокойства относительно защиты личных данных, сбоев в работе сайтов, возможности мошенничества и прочих факторов и уверены в надёжности предоставляемых товаров и услуг, 34,5 % никогда не сталкивались с трудностями при заказе лекарственных препаратов дистанционно. Среди основных преимуществ дистанционных аптек респондентами были отмечены экономия времени (80,7 %), возможность оставаться дома (67,2 %) и работа с сайтом в любое удобное время (58,8 %), а также широкий ассортимент лекарственных препаратов, единовременная покупка всех препаратов в одном месте, низкие цены и возможность применения акций и промокодов.

Каждая минута, проведённая человеком в Интернете, предоставляет возможность для рекламы. Таким образом, построение маркетинговой стратегии в Интернете для аптечных организаций становится одним из важнейших условий продвижения товаров и услуг.

Методом контент-анализа нами были выделены особенности использования цифрового маркетинга современными аптечными организациями. В настоящее время существует несколько главных инструментов цифрового маркетинга. В первую очередь это поисковая оптимизация, которая предоставляет пользователю ссылку на сайт рекламодателя при определённом запросе в поисковой системе. Далее по важности следует социальный маркетинг – реклама в социальных сетях, включающая баннеры, аудиорекламу, видеорекламу, а также взаимодействие с пользователями. Электронный почтовый маркетинг предоставляет клиенту информацию о товаре или услуге посредством рассылки через электронную почту. Контент-маркетинг включает в себя написание статей, создание видео или иных форм кон-

тента для ознакомления пользователей с предметом рекламы. Нередко также используется таргетированная реклама, которая позволяет повысить эффективность рекламы путём показа её целевой аудитории, наиболее заинтересованной в продукте.

Для фармацевтических организаций, помимо обозначенных инструментов, представляют интерес вебинары, позволяющие в реальном времени общаться с аудиторией, раскрывая интересующие темы и отвечая на вопросы. Их особым преимуществом является интерактивность, которая обеспечивает высокую заинтересованность участников и эффективность мероприятия. Другими доступными и малозатратными инструментами, которые часто используются в данной сфере, являются поисковая оптимизация, социальный маркетинг и электронный почтовый маркетинг [3]. В то же время использование таргетированной рекламы в фармации вызывает трудности, так как целевой аудиторией являются все группы населения, но у каждого отдельно взятого потребителя будет индивидуальный набор требований и нужд, в связи с чем осуществить целевую направленность на практике становится сложно.

Особенность маркетинга в сфере фармации заключается не только в строгом законодательном регулировании, но и в аудитории. Реклама направлена на три основные категории граждан: медицинских работников, фармацевтических работников и посетителей аптек. Все три категории имеют разные приоритеты при изучении информации о лекарственных препаратах и других товарах аптечного ассортимента, и в данном случае для достижения максимальной эффективности маркетинговых стратегий особенно важен клиентоориентированный подход.

Клиентоориентированный подход заключается в умении понять и удовлетворить потребности целевой группы клиентов, произвести хорошее впечатление и закрепить положительные эмоции, чтобы взаимодействие клиентов с компанией было наиболее продолжительным и полезным для обеих сторон. При выборе этого подхода важной целью становится не только получение устойчивой прибыли в долгосрочной перспективе, но и своевременное проявление внимания к клиенту.

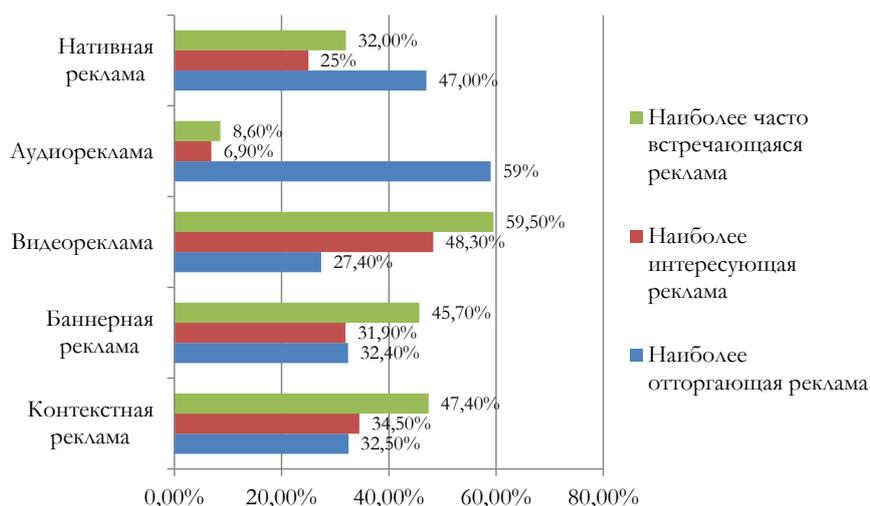
Для врачей (как промежуточных потребителей лекарственных средств) особенно важны сведения о дозировке, применении, побочных эффектах, клинических испытаниях лекарственных препаратов, о статистических данных и опыте международного использования, при его наличии. При этом рабочая нагрузка медицинских работников очень высокая, как об объёмы информации, с которыми приходится работать. Всё это приводит к тому, что, несмотря на существующую потребность в получении данных о новых лекарственных препаратах, времени на личную встречу с медицинскими представителями у врачей остаётся всё меньше. Использование инструментов цифрового маркетинга может помочь разрешить существующую проблему. Врачи часто посещают сайты фармацевтических компаний, сайты с информацией о лекарственных препаратах, электронные библиотеки, социальные сети профессиональных сообществ [4]. Для того, чтобы необходимая информация могла достигнуть медицинских работников, следует обучать медицинских представителей работе с инструментами цифрового маркетинга, а также искать новые пути дистанционного информирования. Учитывая основные источники поиска данных врачами, наиболее эффективным средством будет контент-маркетинг с упором на публикацию новых статей о лекарственных препаратах, а также баннерная реклама, которая может быть размещена на сайтах с различным содержанием, но при этом не отвлекает от просмотра основного материала и не вызывает отторжения.

Фармацевтические работники, наряду с медицинскими работниками, получают первостепенную информацию о лекарственных препаратах благодаря сайтам, посвящённым медицинской или фармацевтической деятельности, либо от медицинских представителей, но, в отличие от врачей, также активно интересуются и маркетинговой информацией, в том числе спросом у населения и динамикой цен. Это необходимо для формирования ассортимента аптечной организации. Следовательно, им требуется смешанная информация, сочетающая в себе интересы как врачей, так и пациентов [5].

Пациенты, как менее информированная аудитория, имеет другие приоритеты при покупке лекарственных средств. Большинство потребителей ориентируются в первую очередь на дозировку и рекомендации к применению препарата, но побочные действия, противопоказания и клинические исследования представляют для них меньший интерес [6]. Для большинства из них важна цена препарата, а ориентироваться они будут на мнение врача или личный опыт. Вместе с этим, они не посещают специализированные сайты и узнают о лекарственных препаратах преимущественно из рекламы или медицинского учреждения. Значительным препятствием становится и явление «баннерной слепоты», когда пользователь игнорирует рекламу. Нередко ошибки допускаются и в выборе рекламы: так, например, автоматически воспроизводящаяся реклама, содержащая видео или звук, вызывает раздражение и отторжение у пользователя, негативное отношение к товару. Для того чтобы реклама оказала положительное влияние на целевую аудиторию, необходимо учесть многие факторы, среди которых возможность блокировки рекламы, отсутствие звука или видео или их появление лишь при взаимодействии с рекламой, небольшой размер рекламного сообщения, а также его таргетированность.

Пациенты являются самой обширной целевой группой, которая охватывает людей всех возрастных групп и сфер деятельности. Они наименее осведомлены о рекламируемом продукте, но при этом наиболее заинтересованы в его приобретении. Именно они, как конечные потребители лекарственных препаратов, являются основной целью для любой рекламы в фармации, в связи с чем было проведено анкетирование именно этой группы для определения предпочтений пациентов в области рекламы.

Респондентам было предложено выбрать один или несколько инструментов цифровой рекламы, которые встречаются им наиболее часто, вызывают у них интерес и которые наиболее вероятно вызовут у них отторжение или раздражение. Результаты опроса представлены на рисунке.



**Рисунок. Отношение респондентов к различным инструментам цифровой рекламы лекарственных препаратов**

Результаты анкетирования показали, что чаще всего потребителям встречается видеореклама (59,5 % опрошенных), контекстная реклама (47,4 %) и баннерная реклама (45,7 %), они же являются наиболее интересными. Данные виды рекламы чаще всего предоставляют возможность пропустить или закрыть объявление, а также не занимают много места на экране. Наиболее отторгающей рекламой для респондентов стали аудиореклама (59 %) и нативная реклама (47 %). Их появление потребитель не способен контролировать: аудиореклама воспроизводится автоматически без возможности её отключить, в то время как нативная реклама подаётся человеку в первую очередь как источник информации, создавая у потребителя ощущение обмана. Полученные данные можно использовать для более эффективного применения инструментов цифрового маркетинга, выбирая те виды рекламы, которые с наибольшей вероятностью заинтересуют пациента и не вызовут отталкивающего эффекта.

На основании проведённой работы были изучены инструменты цифрового маркетинга: поисковая оптимизация, социальный маркетинг, электронный почтовый маркетинг и контент-маркетинг. Были выявлены особенности маркетинга в фармации: три основные целевые группы, представленные медицинскими работниками, фармацевтическими работниками и пациентами, с различной потребностью в информации, а также более высокая эффективность отдельных инструментов. Выявлено, что целевая аудитория наиболее заинтересована в видеорекламе, а также контекстной и баннерной рекламе, при этом важно, чтобы реклама не была навязанной потребителю, чтобы он имел возможность контролировать появление звука или видео, а также закрыть сообщение при отсутствии интереса.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.01.14 Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама

82.00.00 Организация и управление

### ЛИТЕРАТУРА

1. Маркетинговое исследование Интернет-торговля в России 2022 // DataInsight.URL: [https://datainsight.ru/eCommerce\\_2022?ysclid=lqiabvrsp0122735512](https://datainsight.ru/eCommerce_2022?ysclid=lqiabvrsp0122735512) (дата обращения: 29.12.2023).
2. Screen time statistics 2023: Global increases/decreases, mobile vs desktop, and screen time's effect on children // Independent Advisor. URL: <https://www.independent.co.uk/advisor/vpn/screen-time-statistics> (дата обращения: 29.12.2023)
3. Цифровой маркетинг в фармации: перспективы и результаты / Н. Б. Дрёмова, Т. Г. Афанасьева, Н. И. Афанасьева, В. В. Чеботок // Медико-фармацевтический журнал «Пuls». 2021. Т.23. № 3. С. 80-87.DOI: 10.26787/pudha-2686-6838-2021-23-3-80-87
4. Денисова М. Н. Медицинский представитель. Переагрузка // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2019. № 6. С. 6-12. DOI: 10.21518/1561-5936-2019-06-6-12
5. DIGITAL-каналы в системе продвижения лекарственных препаратов на российском фармацевтическом рынке / Е. Е. Чупандина, Г. Т. Глембоцкая, А. Б. Горячев, А. Ю. Родивилова // Фармация. 2020. Т.69. № 4. С. 18-25. DOI: 10.29296/25419218-2020-04-03
6. Ткаченко О. В. Выбор, покупка и потребление лекарственных препаратов: опыт социологического исследования // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). 2013. № 6 (26). DOI: 10.12731/2218-7405-2013-6-53

## SUMMARY

### CONSUMER ATTITUDE TO DIGITAL ADVERTISING OF MEDICINES

Krimashevskaya K.A., 4<sup>th</sup> year student

Supervisor: Lavrentieva L.I., Doctor of Pharmacy, chairholder of management and economics of pharmacy

Yaroslavl State Medical University

150000, Yaroslavl, st. Revolyutsionnaya, 5, Russian Federation

E-mail: kr.ksen@yandex.ru

The article is devoted to the consideration of the main existing digital marketing tools and the effectiveness of their use. A survey was conducted, the results of which established the degree of interest of the population in the digitalization of the activities of pharmacy organizations and in various tools used in digital marketing.

**Key words:** *pharmaceutical market, marketing, promotion, advertising, information technology, digital tools.*

### REFERENCES

1. Marketing research Internet commerce in Russia 2022 // Data Insight. Available at: [https://datainsight.ru/eCommerce\\_2022?ysclid=lqiabvrsp0122735512](https://datainsight.ru/eCommerce_2022?ysclid=lqiabvrsp0122735512) (Accessed: 12/29/2023). (In Russ.)
2. Screen time statistics 2023: Global increases/decreases, mobile vs desktop, and screen time's effect on children // Independent Advisor. Available at: <https://www.independent.co.uk/advisor/vpn/screen-time-statistics> (Accessed: 29.12.2023). (In Russ.)
3. Digital marketing in pharmacy: prospects and results / N. B. Dremova, T. G. Afanasyeva, N. I. Afanasyeva, V. V. Chebotok // Medical & pharmaceutical journal «Pulse». 2021. Vol.23. N 3. P. 80-87. (In Russ.) DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-3-80-87.
4. Denisova M. N. Medical representative. Reset // Remedium. Journal about the Russian market of medicines and medical equipment. 2019. N 6. P. 6-12. (In Russ.) DOI: 10.21518/1561-5936-2019-06-6-12 .
5. Digital channels in the pharmaceutical promotion system in the Russian pharmaceutical market / E. E. Chupandina, G. T. Glembotskaya, A. B. Goryachev, A. Yu. Rodivilova // Pharmacy. 2020. Vol.69. N 4. P. 18-25. (In Russ.) DOI: 10.29296/25419218-2020-04-03.
6. Tkachenko O. V. Choice, purchase and consumption of drugs: sociological research experience // Modern Research of Social Problems (electronic scientific journal). 2013. N 6 (26). (In Russ.) DOI: 10.12731/2218-7405-2013-6-53.

УДК 615.1

### КОМПЛЕКСНЫЙ ОБЗОР ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Кузнецова П.В., асп. 1 курса (ORCID: 0009-0002-3140-9995)

Руководитель: Наркевич И.А., докт. фарм. наук, профессор (ORCID: 0000-0002-5483-6626)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: polina.kuznecova@spcru.ru

Целью работы является оценка опыта применения лекарственных препаратов аптечного изготовления в дерматологии. Установлено, что международный опыт лекарственного обеспечения отдельных групп пациентов подтверждает целесообразность использования лекарственных препаратов аптечного изготовления (ЛПАИ) в терапии заболеваний кожи и подкожной клетчатки. Число публикаций по обозначенной теме постепенно увеличивается. Максимальное количество публикаций было достигнуто в 2020-2022 года и составляет 3 единицы ежегодно. Рассматриваемые в научных публикациях ЛПАИ представлены преимущественно мягкими лекарственными формами, в виде гелей (42 %) и кремов (32 %), обеспечивающими индивидуальные потребности пациентов. Показано, что наиболее часто научные публикации были представлены обзорами международного опыта дерматологических назначений ЛПАИ (44 %).

**Ключевые слова:** *изготовление лекарственных препаратов, производственные аптеки, лекарственное обеспечение, индивидуальное изготовление лекарств, экстремальные лекарственные препараты, дерматология.*

Фармакотерапия заболеваний кожи – сложный и длительный процесс, зачастую характеризующийся трудно определяемой этиологией [1]. Большинство заболеваний дерматологического профиля носят хронический характер, что требует увеличения длительности терапии, а также возможность сочетания системной терапии с местными методами лечения. На рынке готовых лекарственных препаратов существуют «терапевтические пробелы», которые могут заполнить ЛПАИ [2, 3]. В дерматологии персонализированный подход необходим для пациентов с особыми потребностями, в т.ч. с учетом профиля чувствительности, реактивности кожи, а также риска развития аллергических реакций [4].

Аптечное изготовление ЛП способствует эффективному решению проблемы недоступности лекарственных форм, отсутствующих в серийном производстве и обеспечивающих индивидуальные дозировки или комбинации активных

ингредиентов [5]. Наряду с этим, ЛПАИ играют важную роль в обеспечении комплаентности пациентов, в т.ч. путем удовлетворения индивидуальных потребностей в особых случаях течения заболеваний.

**Цель работы:** провести оценку опыта применения лекарственных препаратов аптечного изготовления в дерматологии.

**Задачи работы:**

1. Провести анализ научной литературы с использованием библиографических баз данных PubMed и eLIBRARY.RU по ключевым словам.

2. Провести первичный анализ названий и аннотаций публикаций с целью исключения исследований, не имеющих отношения к цели обзора.

3. Провести структуризацию научных публикаций.

Анализ литературы проводился с использованием библиографических баз данных научной литературы: PubMed, eLIBRARY.RU по ключевым словам: «compounding», «topical», «extemporaneous», «dermatology», «экстемпоральные лекарственные препараты», «аптечное изготовление», «дерматология». Отбор публикаций осуществлялся на основе заранее установленных критериев. Критерием включения являются оригинальные полнотекстовые исследовательские работы по вопросам применения ЛПАИ в дерматологии. Поиск ограничивался оригинальными статьями с датой публикации в период с 01.01.1970 по 31.12.2023. На первом этапе был проведен анализ названий и аннотации публикаций с целью исключения исследований, не имеющих отношения к цели обзора. В итоге были проанализированы 43 научные публикации.

Динамика публикаций, по вопросам применения ЛПАИ в дерматологии, демонстрирует растущий интерес к данной области. Число научных статей постепенно увеличивается, максимальное количество публикаций достигнуто в 2020-2022 гг. и составляет 3 единицы ежегодно. Публикации охватывают широкий спектр вопросов, таких как оценка безопасности и эффективности применения ЛПАИ в дерматологической практике (21 %), международный опыт дерматологических назначений ЛПАИ (44 %), а также исследования, связанные с разработкой новых рецептур и оценкой их стабильности (35 %).

Стоит отметить, что публикации, затрагивающие аспекты применения ЛПАИ в дерматологии зафиксированы в разное время с 1989 г. по 2022 г. За обозначенный период максимальное количество обзоров международного опыта использования ЛПАИ в дерматологической практике было достигнуто в период 2011-2021 гг. и составило 10 ед., научные работы, связанные с разработкой новых рецептур и оценкой их стабильности, монотонно публиковались на протяжении исследуемого промежутка времени (рис. 1).

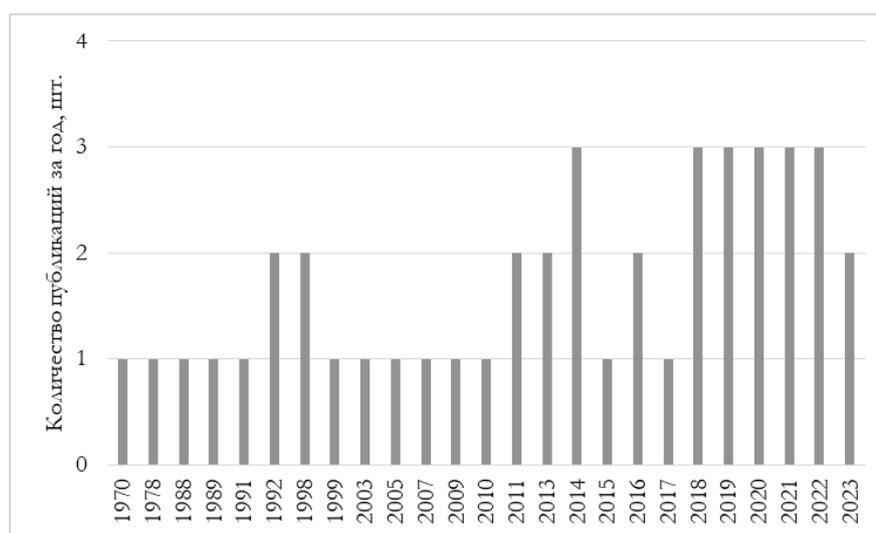


Рисунок 1. Динамика публикаций по теме изготовления ЛПАИ с 1970 г. по 2023 г.

Полученные данные свидетельствуют, что за период с 2013 г. по 2023 г. наиболее часто в кластере публикаций «разработка рецептур и оценка их стабильности» и «оценка безопасности и эффективности применения ЛПАИ в дерматологической практике» объектами исследования становятся препараты, относящиеся к группам: D04. Препараты для лечения зуда, включая антигистаминные, анестетики и другие (11 %), D07. Кортикостероиды, применяемые в дерматологии (11 %), D10. Препараты для лечения угревой сыпи (11 %), D11. Другие препараты, применяемые в дерматологии (11 %), L01. Противоопухолевые препараты (11 %) и M02. Препараты для местного применения при мышечных и суставных болях (11 %) (табл.). Показано, что в большинстве случаев лекарственной формой препарата становятся – гель (42 %) и крем (32 %).

Установлено, что наибольшее число публикаций наблюдается в следующих странах: Соединенные Штаты Америки (44 %), Германия (16 %), Канада (7 %), Российская Федерация (5 %), Испания (5 %) и Индия (5 %) (рис. 2).

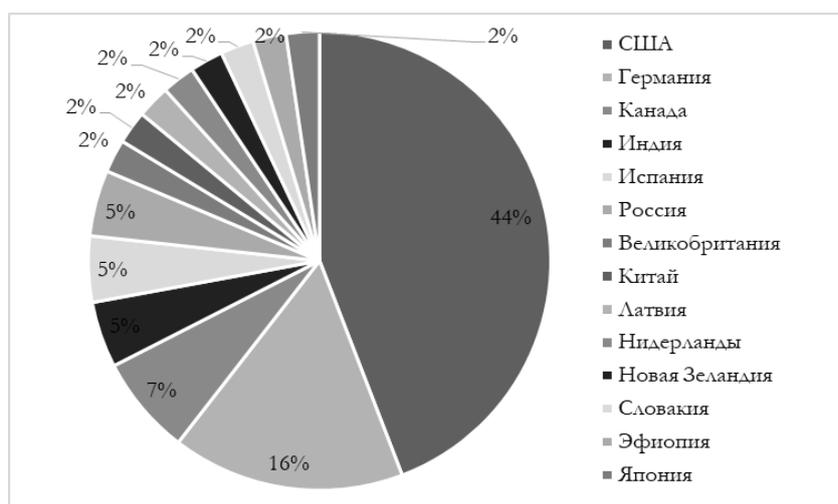


Рисунок 2. Распределение публикаций по теме изготовления ЛПАИ по странам

Таблица – Перечень ЛПАИ, применяемых в дерматологической практике

Код АТХ	Расшифровка кода АТХ классификации	МНН	ЛФ препарата	Авторы
B02	Гемостатические средства	Фибриноген + Тромбин	Клей	Thompson D.F., Letassy N.A., Thompson G.D.
C05	Ангиопротекторы	Диалтиазема гидрохлорид	Крем	Shah M., Sandler L., Rai V., Sharma C., Raghavan L.
C08	Блокаторы кальциевых каналов	Нифедипин	Крем	Teimouri A., Yeung P., Agu R.
D04	Препараты для лечения зуда, включая антигистаминные, анестетики и другие	Прометазин гидрохлорид	Гель	Peacock G.F., Sauvageot J.
		Тетракаин гидрохлорид	Раствор для наружного применения	Kolling W.M., McPherson T.B., McJunkin J.L.
D07	Кортикостероиды, применяемые в дерматологии	Бетаметазон + Фузидовая кислота	Крем	Burdick K.H., Poulsen B.
		Триамцинолон	Крем	Beebeejaun M.T., Brown M.B., Hutter V., Kravitz L., McAuley W.J.
D08	Антисептики и дезинфицирующие средства	Хлоргексидин	Раствор для наружного применения	Gonzalez-Gonzalez O., Leal E., Martín-Martínez M., Bautista L., Ballesteros M.P., Torrado J.J., Serrano D.R.
D10	Препараты для лечения угревой сыпи	Дапсон	Крем	Wohlrab J., Michael J.
		Клиндамицин	Гель	Orr R.J., Lacina N.C., Peters L.S., Flynn G.L.
D11	Другие препараты, применяемые в дерматологии	Гидрохинон	Мазь	Matsubayashi T., Sakaeda T., Kita T., Kurimoto Y., Nakamura T., Nishiguchi K., Fujita T., Kamiyama F., Yamamoto A., Okumura K.
		Кромоглициевая кислота	Гель	Gonzalez-Gonzalez O., Leal E., Martín-Martínez M., Bautista L., Ballesteros M.P., Torrado J.J., Serrano D.R.
L01	Противоопухолевые препараты	Метотрексат	Крем	Wohlrab J., Neubert R.H., Michael J., Naumann S.
		Митоминцин	Раствор для наружного применения	Velpandian T., Saluja V., Ravi A.K., Kumari S.S., Mathur R., Ranjan N., Ghose S.
M02	Препараты для местного применения при мышечных и суставных болях	Ибупрофен	Гель	Goodwin D.A., Fuhrman L.C.
		Кетопрофен	Гель	Peacock G.F., Sauvageot J., Addo R.T.
				Гель
N02	Анальгетики	Морфина гидрохлорид	Гель	Jansen M., Waas V., Verzijl J.M., Burger D.
N06	Психоаналептики	Амитриптилин	Гель	Shakshuki A., Agu R.

Полученные результаты дают основание утверждать, что внимание ученых сконцентрировано на ЛПАИ, изготовленных по традиционной технологии с использованием стандартных прописей. Рассмотренные ЛПАИ обладают местно-анестезирующим, противовоспалительным и противоаллергическими эффектами, таким образом, лечение носило симптоматический характер. Установлено, что среди определенных нозологий наиболее часто в публикациях упоминается: псориаз (n=3), микозы различных этиологий (n=3) и акне (n=3). Количество публикаций групп «разработка рецептов и оценка их стабильности» и «оценка безопасности и эффективности применения ЛПАИ в дерматологической практике» демонстрирует, что наибольший интерес в дерматологии представляют препараты групп: D04. Препараты для лечения зуда, включая антигистаминные, анестетики и другие, D07. Кортикостероиды, применяемые в дерматологии, D10. Препараты для лечения угревой сыпи, D11. Другие препараты, применяемые в дерматологии, L01. Противоопухолевые препараты и M02. Препараты для местного применения при мышечных и суставных болях.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

### ЛИТЕРАТУРА

1. Hydrogels for localized drug delivery: A special emphasis on dermatologic applications / S. Jindal [et al.] // *Dermatologic Therapy*. 2022. Vol. 35. N 11. – P. e15830. doi.org/10.1111/dth.15830.
2. Prescribing Pattern of Dermatological Compounding in Ethiopia: The Case of ALERT Hospital / M. N. Selam [et al.] // *Integrated Pharmacy Research Practice*. 2022. N 11. P. 1-8. doi.org/10.2147/IPRPS346395.
3. Staubach P., Weisshaar E. Magistralrezepturen zur topischen Therapie des Pruritus : Bewährtes und Neues [Extemporaneous magistral formulas for the topical treatment of pruritus : Proven and new options] // *Hautarzt*. 2016. N 67(8). P. 635-639. doi.org/10.1007/s00105-016-3827-x.
4. Carvalho M., Almeida I. F. The Role of Pharmaceutical Compounding in Promoting Medication Adherence // *Pharmaceuticals*. 2022. T. 15. N 9. doi.org/10.3390/ph15091091.
5. Prevalence, determinants, and characteristics of extemporaneous compounding in Jordanian pharmacies. / H. S. AlKhatib [et al.] // *BMC Health Services Research*. 2019. Vol. 19. P. 1-9. doi.org/10.1186/s12913-019-4684-y

### SUMMARY

#### A COMPREHENSIVE REVIEW OF THE USE OF DRUG COMPOUNDING IN DERMATOLOGY

**Kuznecova P.V.**, 1<sup>st</sup> year postgraduate student (ORCID: 0009-0002-3140-9995)

Supervisor: **Narkevich I.A.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0002-5483-6626)

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** polina.kuznecova@spcpcu.ru

The purpose of the work is to evaluate the experience of using extemporaneous drugs in dermatology. It was found that the international experience of drug provision for certain groups of patients confirms the expediency of using custom-made preparations in the treatment of dermatological diseases. It is established that the number of publications on the designated topic is gradually increasing, the maximum number of publications has been achieved in 2020-2022, it amounted to 3 units annually. Compounding pharmacy preparations are mainly represented by mild dosage forms, in the form of gels (42 %) and creams (32 %), which meet the individual needs of patients. It is shown that the most common scientific publications were reviews of the international experience of dermatological prescriptions of extemporaneous drugs (44%).

**Key words:** *production of drugs, compounding pharmacy, public procurement, drug provision, custom-made preparations, extemporaneous drugs, dermatology.*

### REFERENCES

1. Hydrogels for localized drug delivery: A special emphasis on dermatologic applications / S. Jindal [et al.] // *Dermatologic Therapy*. 2022. Vol. 35. № 11. – P. e15830. doi.org/10.1111/dth.15830.
2. Prescribing Pattern of Dermatological Compounding in Ethiopia: The Case of ALERT Hospital / M. N. Selam [et al.] // *Integrated Pharmacy Research Practice*. 2022. № 11. P. 1-8. doi.org/10.2147/IPRPS346395.
3. Staubach P., Weisshaar E. Magistralrezepturen zur topischen Therapie des Pruritus : Bewährtes und Neues [Extemporaneous magistral formulas for the topical treatment of pruritus : Proven and new options] // *Hautarzt*. 2016. № 67(8). P. 635-639. doi.org/10.1007/s00105-016-3827-x.
4. Carvalho M., Almeida I. F. The Role of Pharmaceutical Compounding in Promoting Medication Adherence // *Pharmaceuticals*. 2022. T. 15. N 9. doi.org/10.3390/ph15091091.
5. Prevalence, determinants, and characteristics of extemporaneous compounding in Jordanian pharmacies. / H. S. AlKhatib [et al.] // *BMC Health Services Research*. 2019. Vol. 19. P. 1-9. doi.org/10.1186/s12913-019-4684-y

## ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА В РОЗНИЧНОМ СЕКТОРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА (НА ПРИМЕРЕ ОТДЕЛЬНЫХ СУБЪЕКТОВ РФ)

Лазарев А.М., асп. 1 года обучения

Руководители: Петрухина И.К., доктор фарм. наук, доцент, Рязанова Т.К., доктор фарм. наук

Самарский государственный медицинский университет

443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, Российская Федерация

E-mail: LazzarewAlex@yandex.ru

На примере трех субъектов РФ – г. Москва, Санкт-Петербург, Самарская область – проведен анализ ассортимента лекарственных препаратов, назначаемых для лечения сахарного диабета (СД). Изучена структура реализуемого ассортимента в зависимости от международных непатентованных наименований (МНН), торговых наименований, производителей. Составлен рейтинг наиболее востребованных препаратов, назначаемых для лечения сахарного диабета в розничном секторе фармацевтического рынка анализируемых субъектов РФ.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сахароснижающие препараты, лекарственное обеспечение населения.

Заболеваемость СД в последние десятилетия прогрессивно возрастает, приобретая характер стремительно распространяющейся всемирной эпидемии. Эксперты Международной диабетической федерации прогнозируют увеличение числа больных СД к 2045 г. до 629 млн человек, т.е. через 27 лет этим тяжелым прогрессирующим заболеванием будет страдать каждый 10-й житель нашей планеты [1].

Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021 г., по данным федерального регистра, составила 4 799 552 (3,23 % населения РФ), из них: СД1 – 5,5 % (265,4 тыс.), СД2 – 92,5 % (4,43 млн), другие типы СД – 2,0 % (99,3 тыс.) [2].

Распространенность СД2 и предиабета возрастает последовательно среди лиц со следующими факторами риска (в скобках представлена частота СД2 и предиабета соответственно): низкая физическая активность (4,3 %; 18,3 %), редкое употребление овощей/фруктов (4,8 %; 18,7 %), семейный анамнез СД2 (7,7 %; 20,3 %), возраст  $\geq 45$  лет (9,5 %; 31,3 %), ожирение 1 степени (9,6 %; 30,3 %), ожирение 2 степени (14,6 %; 37,8 %), ожирение 3 степени (20,1 %; 39,7 %), наличие артериальной гипертензии (АГ) (14,7 %; 38,2 %), а также диагноз СД во время беременности (14,1 %; 24,7 %) [3].

В терапии сахарного диабета используются сахароснижающие препараты и инсулины. Насчитывается 9 основных групп данных препаратов: инсулины и их аналоги; производные сульфанилмочевины; бигуаниды; тиазолиндiones; ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ингибиторы альфа-глюкозидазы; ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа; аналоги глюкагонподобного пептида-1; другие гипогликемические препараты, кроме инсулинов.

В связи с этим актуальным является изучение ассортимента препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета, реализуемых на территории РФ. **Целью** нашей работы являлось проведение маркетингового анализа ассортимента лекарственных препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета (на примере 3 субъектов РФ: Москва, Санкт-Петербург, Самарская область).

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

- анализ ассортимента препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета (изучена структура ассортимента в разрезе МНН, торговых наименований, производителей);
- формирование рейтинга наиболее востребованных в розничном секторе фармацевтического рынка препаратов для лечения сахарного диабета.

В качестве объектов исследования использована номенклатура лекарственных препаратов, реализованных в розничном сегменте Москвы, Санкт-Петербурга, Самарской области за 5 лет (2019-2023 гг.). Исследование проводилось на примере базы данных компании AlphaRM, имеющей довольно широкий ассортимент лекарственных препаратов (более 50 тыс. номенклатурных позиций).

Проводился анализ изменения объемов реализации за 5 лет (с 2019-по 2023 гг.) в разрезе объемов продаж в денежном выражении и в разрезе объемов продаж в натуральном выражении (количество проданных упаковок).

Был составлен рейтинг ТОП-10 МНН с наибольшим вкладом в денежном выражении.

В Москве за 2019-2023 гг. максимальные объемы продаж были отмечены у аналогов глюкагон-подобного пептида 1 (ГПП-1) лираглутида и семаглутида.

На первом месте по продажам в натуральном выражении стал метформин в каждом анализируемом субъекте за 5 лет.

Делаем вывод, что несмотря на то, что больше всего проданных упаковок приходится на метформин, стоимость одной упаковки препаратов, содержащих лираглутид и семаглутид, значительно больше по сравнению со стоимостью упаковки, содержащей метформин. Также это связано с более широкими показаниями к применению аналогов ГПП-1 (их используют для коррекции массы тела у пациентов с ожирением).

Нами был составлен рейтинг наиболее востребованных МНН в денежном выражении (таб. 1-3).

**Таблица 1 – TOP-10 препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета, имеющих максимальные объемы реализации (в денежном выражении – в руб.) в розничном секторе фармацевтического рынка, за период с 2019 по 2023 гг. в г. Москва**

Москва				
2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Лираглутид	Лираглутид	Лираглутид	Семаглутид	Семаглутид
Метформин	Метформин	Семаглутид	Лираглутид	Метформин
Вилдаглиптин+ Метформин	Вилдаглиптин+ Метформин	Метформин	Метформин	Дапаглифлозин
Дулаглутид	Дулаглутид	Вилдаглиптин+ Метформин	Вилдаглиптин+ Метформин	Вилдаглиптин+ Метформин
Гликлазид	Эмпаглифлозин	Дулаглутид	Дапаглифлозин	Лираглутид
Глимепирид	Семаглутид	Эмпаглифлозин	Эмпаглифлозин	Эмпаглифлозин
Дапаглифлозин	Гликлазид	Дапаглифлозин	Дулаглутид	Вилдаглиптин
Вилдаглиптин	Дапаглифлозин	Вилдаглиптин	Вилдаглиптин	Гликлазид
Эмпаглифлозин	Вилдаглиптин	Гликлазид	Инсулин аспарт	Глимепирид
Глибенкламид+ Метформин	Глимепирид	Глимепирид	Инсулин гларгин	Инсулин гларгин

**Таблица 2 – TOP-10 препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета, имеющих максимальные объемы реализации (в денежном выражении – в руб.) в розничном секторе фармацевтического рынка, за период с 2019 по 2023 гг. в Санкт-Петербурге**

Санкт-Петербург				
2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Метформин	Метформин	Метформин	Семаглутид	Метформин
Вилдаглиптин+ Метформин	Лираглутид	Семаглутид	Лираглутид	Семаглутид
Лираглутид	Вилдаглиптин+ Метформин	Лираглутид	Метформин	Дапаглифлозин
Вилдаглиптин	Глибенкламид+ Метформин	Вилдаглиптин+ Метформин	Вилдаглиптин+ Метформин	Эмпаглифлозин
Гликлазид	Вилдаглиптин	Вилдаглиптин	Дапаглифлозин	Вилдаглиптин+ Метформин
Глибенкламид+ Метформин	Гликлазид	Эмпаглифлозин	Эмпаглифлозин	Вилдаглиптин
Глимепирид	Эмпаглифлозин	Глибенкламид+ Метформин	Вилдаглиптин	Лираглутид
Эмпаглифлозин	Глимепирид	Гликлазид	Гликлазид	Гликлазид
Дапаглифлозин	Дулаглутид	Дапаглифлозин	Глибенкламид+ Метформин	Глибенкламид+ Метформин
Инсулин гларгин	Дапаглифлозин	Глимепирид	Инсулин гларгин	Глимепирид

**Таблица 3 – TOP-10 препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета, имеющих максимальные объемы реализации (в денежном выражении – в руб.) в розничном секторе фармацевтического рынка, за период с 2019 по 2023 гг. в Самарской области**

Самарская область				
2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Метформин	Метформин	Метформин	Метформин	Метформин
Гликлазид	Гликлазид	Гликлазид	Семаглутид	Дапаглифлозин
Глимепирид	Лираглутид	Семаглутид	Гликлазид	Гликлазид
Эмпаглифлозин	Эмпаглифлозин	Эмпаглифлозин	Дапаглифлозин	Эмпаглифлозин
Вилдаглиптин+ Метформин	Глимепирид	Дапаглифлозин	Эмпаглифлозин	Семаглутид
Глибенкламид+ Метформин	Вилдаглиптин+ Метформин	Глимепирид	Лираглутид	Глимепирид
Лираглутид	Дапаглифлозин	Лираглутид	Глимепирид	Алоглиптин
Вилдаглиптин	Вилдаглиптин	Вилдаглиптин+ Метформин	Вилдаглиптин+ Метформин	Вилдаглиптин

Самарская область				
2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Алоглиптин	Глибенкламид+ Метформин	Видагалиптин	Алоглиптин	Видагалиптин+ Метформин
Дапаглифлозин	Алоглиптин	Алоглиптин	Видагалиптин	Лираглутид

Далее был составлен рейтинг наиболее востребованных МНН в натуральном выражении (таб. 4-6).

**Таблица 4 – TOP-10 препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета, имеющих максимальные объемы реализации (в натуральном выражении – по количеству упаковок) в розничном секторе фармацевтического рынка, по итогам за период с 2019 по 2023 гг. в г. Москва**

Москва				
2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Метформин	Метформин	Метформин	Метформин	Метформин
Гликлазид	Гликлазид	Гликлазид	Гликлазид	Гликлазид
Видагалиптин+ Метформин	Видагалиптин+ Метформин	Видагалиптин+ Метформин	Видагалиптин+ Метформин	Видагалиптин+ Метформин
Глибенкламид+ Метформин	Глибенкламид+ Метформин	Глибенкламид	Видагалиптин	Дапаглифлозин
Глимепирид	Глимепирид	Видагалиптин	Глимепирид	Видагалиптин
Видагалиптин	Видагалиптин	Глибенкламид+ Метформин	Глибенкламид	Глимепирид
Глибенкламид	Глибенкламид	Глимепирид	Дапаглифлозин	Глибенкламид+ Метформин
Дапаглифлозин	Эмпаглифлозин	Семаглутид	Глибенкламид+ Метформин	Эмпаглифлозин
Лираглутид	Дапаглифлозин	Дапаглифлозин	Семаглутид	Глибенкламид
Эмпаглифлозин	Лираглутид	Эмпаглифлозин	Эмпаглифлозин	Семаглутид

**Таблица 5 – TOP-10 препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета, имеющих максимальные объемы реализации (в натуральном выражении – по количеству упаковок) в розничном секторе фармацевтического рынка, по итогам за период с 2019 по 2023 гг. в г. Санкт-Петербург**

Санкт-Петербург				
2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Метформин	Метформин	Метформин	Метформин	Метформин
Гликлазид	Гликлазид	Гликлазид	Гликлазид	Гликлазид
Глибенкламид+ Метформин	Глибенкламид+ Метформин	Глибенкламид+ Метформин	Видагалиптин	Видагалиптин
Видагалиптин	Видагалиптин	Видагалиптин	Глибенкламид+ Метформин	Глибенкламид+ Метформин
Видагалиптин+ Метформин	Видагалиптин+ Метформин	Видагалиптин+ Метформин	Видагалиптин+ Метформин	Видагалиптин+ Метформин
Глимепирид	Глибенкламид	Глимепирид	Дапаглифлозин	Дапаглифлозин
Глибенкламид	Глимепирид	Глибенкламид	Глимепирид	Эмпаглифлозин
Дапаглифлозин	Ситаглиптин	Эмпаглифлозин	Семаглутид	Глимепирид
Алоглиптин	Эмпаглифлозин	Алоглиптин	Эмпаглифлозин	Ситаглиптин
Эмпаглифлозин	Глимепирид+ Метформин	Дапаглифлозин	Алоглиптин	Глибенкламид

**Таблица 6 – TOP-10 препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета, имеющих максимальные объемы реализации (в натуральном выражении – по количеству упаковок) в розничном секторе фармацевтического рынка, по итогам за период с 2019 по 2023 гг. в Самарской области**

Самарская область				
2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Метформин	Метформин	Метформин	Метформин	Метформин
Гликлазид	Гликлазид	Гликлазид	Гликлазид	Гликлазид
Глимепирид	Глимепирид	Глимепирид	Глимепирид	Глимепирид

Самарская область				
2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Глибенкламид+ Метформин	Глибенкламид+ Метформин	Глибенкламид+ Метформин	Глибенкламид+ Метформин	Дапаглифлозин
Глибенкламид	Глибенкламид	Глибенкламид	Видаглиптин	Глибенкламид+ Метформин
Видаглиптин	Видаглиптин	Видаглиптин	Дапаглифлозин	Видаглиптин
Гликвидон	Видаглиптин+ Метформин	Видаглиптин+ Метформин	Глибенкламид	Глибенкламид
Видаглиптин+ Метформин	Гликвидон	Дапаглифлозин	Алоглиптин	Алоглиптин
Реваглинид	Алоглиптин	Алоглиптин	Эмпаглифлозин	Эмпаглифлозин
Алоглиптин	Эмпаглифлозин	Эмпаглифлозин	Видаглиптин+ Метформин	Видаглиптин+ Метформин

Анализируя номенклатуру монопрепаратов и препаратов с фиксированными комбинациями в розничной реализации предложенных субъектов РФ, было выявлено, что в данных регионах объемы реализации выше у монопрепаратов, которые составляют в среднем 75 % от всех МНН. Похожая ситуация прослеживалась с 2019 по 2023 год.

Анализируя производителей ТН в Москве, Санкт-Петербурге и Самарской области, была выявлена одинаковая тенденция по сокращению количества импортных препаратов и увеличению количества отечественных за 5 лет (рис. 1-3). Возможно, на это повлияли несколько волн COVID-19, а также введение санкций в отношении РФ в 2022 году и постепенное импортозамещение.

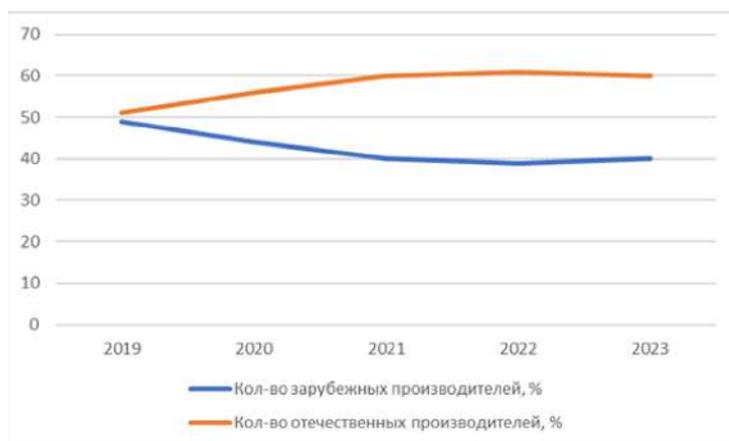


Рисунок 1. Анализ соотношения доли отечественных и зарубежных производителей в Москве, %

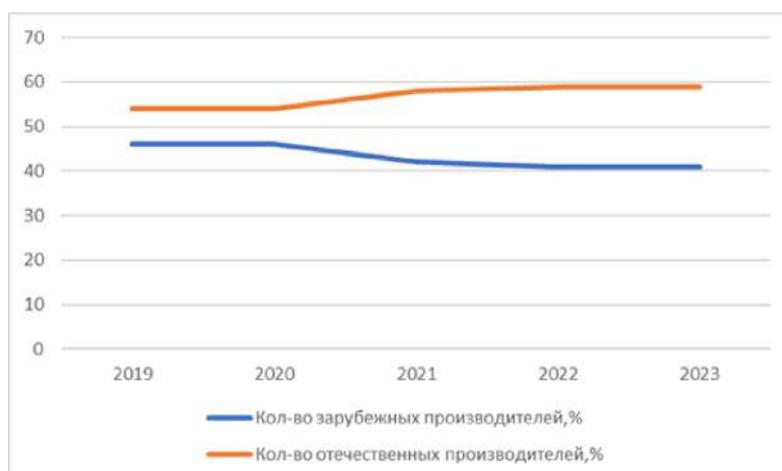


Рисунок 2. Анализ соотношения доли отечественных и зарубежных производителей в Санкт-Петербурге, %

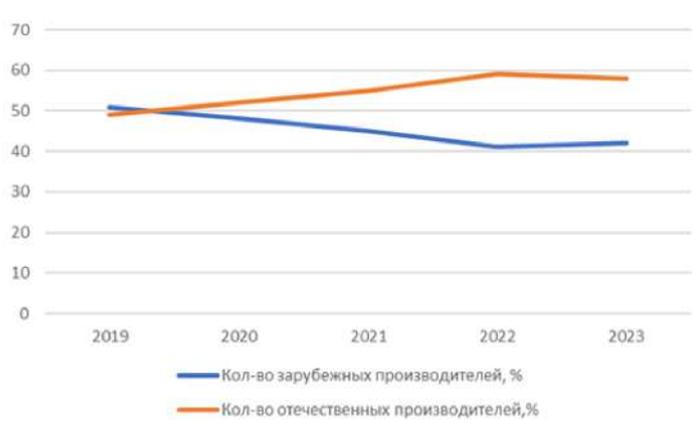


Рисунок 3. Анализ соотношения доли отечественных и зарубежных производителей в Самарской области, %

Анализ доли ассортиментных позиций розничного сегмента фармацевтического рынка РФ проводился по международным непатентованным наименованиям (МНН) и торговым наименованиям (ТН) за 2019-2023 гг. на основе трех субъектов РФ (таб. 7).

Таблица 7 – Анализ номенклатуры препаратов, назначаемых для лечения сахарного диабета, реализуемых в розничном секторе Москвы, Санкт-Петербурга, Самарской области, в 2019-2023 гг.

МНН	Количество номенклатурных позиций	Доля в общей структуре номенклатурных позиций, %	МНН	Количество номенклатурных позиций	Доля в общей структуре номенклатурных позиций, %	МНН	Количество номенклатурных позиций	Доля в общей структуре номенклатурных позиций, %
<b>2023 г.</b>								
<b>Москва</b>			<b>Санкт-Петербург</b>			<b>Самара</b>		
Метформин	89	33,21	Метформин	86	33,46	Метформин	82	32,67
Глимепирид	40	14,93	Глимепирид	39	15,18	Глимепирид	40	15,94
Гликлазид	23	8,58	Гликлазид	21	8,17	Гликлазид	22	8,76
Глибенкламид+ Метформин	21	7,84	Глибенкламид+ Метформин	21	8,17	Глибенкламид+ Метформин	21	8,37
Глибенкламид	10	3,73	Глибенкламид	10	3,89	Глибенкламид	9	3,59
Репаглинид	7	2,61	Репаглинид	5	1,95	Репаглинид	5	1,99
Инсулин гларгин	6	2,24	Инсулин аспарт	5	1,95	Инсулин аспарт	5	1,99
Инсулин аспарт	5	1,87	Семаглутид	5	1,95	Семаглутид	5	1,99
Семаглутид	5	1,87	Ситаглиптин	5	1,95	Ситаглиптин	5	1,99
Ситаглиптин	5	1,87	Инсулин гларгин	4	1,56	Инсулин гларгин	4	1,59
<b>2022 г.</b>								
<b>Москва</b>			<b>Санкт-Петербург</b>			<b>Самара</b>		
Метформин	127	41,78	Метформин	124	43,36	Метформин	121	41,58
Глимепирид	40	13,16	Глимепирид	35	12,24	Глимепирид	38	13,06
Гликлазид	25	8,22	Гликлазид	21	7,34	Гликлазид	22	7,56
Глибенкламид+ Метформин	20	6,58	Глибенкламид+ Метформин	20	6,99	Глибенкламид+ Метформин	21	7,22
Глибенкламид	9	2,96	Глибенкламид	8	2,80	Глибенкламид	10	3,44
Репаглинид	7	2,30	Инсулин аспарт	5	1,75	Репаглинид	7	2,41
Инсулин гларгин	6	1,97	Инсулин гларгин	5	1,75	Семаглутид	5	1,72
Инсулин аспарт	5	1,64	Репаглинид	5	1,75	Инсулин аспарт	4	1,37
Семаглутид	5	1,64	Семаглутид	5	1,75	Инсулин гларгин	4	1,37
Инсулин гларгин+ Ликсисенатид	4	1,32	Инсулин гларгин+ Ликсисенатид	4	1,40	Инсулин гларгин+ Ликсисенатид	4	1,37

МНН	Количество номенклатурных позиций	Доля в общей структуре номенклатурных позиций, %	МНН	Количество номенклатурных позиций	Доля в общей структуре номенклатурных позиций, %	МНН	Количество номенклатурных позиций	Доля в общей структуре номенклатурных позиций, %
<b>2021 г.</b>								
<b>Москва</b>			<b>Санкт-Петербург</b>			<b>Самара</b>		
<i>Метформин</i>	141	45,93	<i>Метформин</i>	131	44,56	<i>Метформин</i>	124	44,13
<i>Глимепирид</i>	40	13,03	<i>Глимепирид</i>	38	12,93	<i>Глимепирид</i>	36	12,81
<i>Гликлазид</i>	24	7,82	<i>Гликлазид</i>	23	7,82	<i>Гликлазид</i>	24	8,54
<i>Глибенкламид+ Метформин</i>	17	5,54	<i>Глибенкламид+ Метформин</i>	17	5,78	<i>Глибенкламид+ Метформин</i>	17	6,05
<i>Глибенкламид</i>	10	3,26	<i>Глибенкламид</i>	11	3,74	<i>Глибенкламид</i>	9	3,20
<i>Репаглинид</i>	7	2,28	<i>Вилдаглиптин+ Метформин</i>	6	2,04	<i>Вилдаглиптин+ Метформин</i>	6	2,14
<i>Вилдаглиптин+ Метформин</i>	6	1,95	<i>Репаглинид</i>	6	2,04	<i>Репаглинид</i>	6	2,14
<i>Инсулин гларгин</i>	5	1,63	<i>Инсулин гларгин</i>	5	1,70	<i>Инсулин гларгин</i>	5	1,78
<i>Алоглиптин+ Метформин</i>	3	0,98	<i>Алоглиптин+ Метформин</i>	3	1,02	<i>Алоглиптин+ Метформин</i>	3	1,07
<i>Инсулин лизпро двухфазный</i>	3	0,98	<i>Инсулин лизпро двухфазный</i>	3	1,02	<i>Инсулин лизпро двухфазный</i>	3	1,07
<b>2020 г.</b>								
<b>Москва</b>			<b>Санкт-Петербург</b>			<b>Самара</b>		
<i>Метформин</i>	136	44,16	<i>Метформин</i>	134	44,52	<i>Метформин</i>	124	44,13
<i>Глимепирид</i>	36	11,69	<i>Инсулин аспарт</i>	29	9,63	<i>Глимепирид</i>	36	12,81
<i>Гликлазид</i>	24	7,79	<i>Глимепирид</i>	27	8,97	<i>Гликлазид</i>	24	8,54
<i>Инсулин аспарт</i>	20	6,49	<i>Гликлазид</i>	24	7,97	<i>Глибенкламид+ Метформин</i>	17	6,05
<i>Глибенкламид+ Метформин</i>	17	5,52	<i>Глибенкламид+ Метформин</i>	17	5,65	<i>Глибенкламид</i>	9	3,20
<i>Глибенкламид</i>	11	3,57	<i>Глибенкламид</i>	10	3,32	<i>Вилдаглиптин+ Метформин</i>	6	2,14
<i>Репаглинид</i>	7	2,27	<i>Репаглинид</i>	6	1,99	<i>Репаглинид</i>	6	2,14
<i>Инсулин гларгин</i>	5	1,62	<i>Инсулин гларгин</i>	4	1,33	<i>Инсулин гларгин</i>	5	1,78
<i>Вилдаглиптин+ Метформин</i>	3	0,97	<i>Вилдаглиптин+ Метформин</i>	3	1,00	<i>Алоглиптин+ Метформин</i>	3	1,07
<i>Метформин+ Эмпаглифлозин</i>	3	0,97	<i>Метформин+ Эмпаглифлозин</i>	3	1,00	<i>Инсулин лизпро двухфазный</i>	3	1,07
<b>2019 г.</b>								
<b>Москва</b>			<b>Санкт-Петербург</b>			<b>Самара</b>		
<i>Метформин</i>	126	46,32	<i>Метформин</i>	117	46,99	<i>Метформин</i>	106	45,49
<i>Глимепирид</i>	34	12,50	<i>Глимепирид</i>	28	11,24	<i>Глимепирид</i>	27	11,59
<i>Гликлазид</i>	24	8,82	<i>Гликлазид</i>	25	10,04	<i>Гликлазид</i>	22	9,44
<i>Глибенкламид+ Метформин</i>	16	5,88	<i>Глибенкламид+ Метформин</i>	13	5,22	<i>Глибенкламид+ Метформин</i>	13	5,58
<i>Глибенкламид</i>	11	4,04	<i>Глибенкламид</i>	10	4,02	<i>Глибенкламид</i>	9	3,86
<i>Репаглинид</i>	5	1,84	<i>Инсулин гларгин</i>	3	1,20	<i>Инсулин гларгин</i>	3	1,29
<i>Инсулин гларгин</i>	4	1,47	<i>Вилдаглиптин+ Метформин</i>	3	1,20	<i>Вилдаглиптин+ Метформин</i>	3	1,29
<i>Вилдаглиптин+ Метформин</i>	3	1,10	<i>Метформин+ Эмпаглифлозин</i>	3	1,20	<i>Метформин+ Эмпаглифлозин</i>	3	1,29
<i>Метформин+ Эмпаглифлозин</i>	3	1,10	<i>Ситаглиптин</i>	3	1,20	<i>Ситаглиптин</i>	3	1,29
<i>Ситаглиптин</i>	3	1,10	<i>Эксенатид</i>	3	1,20	<i>Эксенатид</i>	3	1,29

Исследование выявило, что за пятилетний период в анализируемой аптечной сети осуществлялась розничная реализация 39 МНН препаратов для терапии сахарного диабета, зарегистрированных по 99-113 торговым наименованиям, на которые приходится 192-262 номенклатурных позиций.

На первом месте по объему номенклатурных позиций находится метформин. Большое разнообразие ассортиментных позиций у метформина объясняется многообразием количества таблеток в упаковке, дозировок, отечественных и импортных производителей, дженериков и оригинальных препаратов. Минимальное же количество номенклатурных позиций приходится на эксенатид, эвоглиптин, саксаглиптин, которые не нашли свое место в ТОП-10.

На основании приведенного исследования можно сделать вывод о прослеживании тенденции ежегодного расширения ассортиментных позиций у метформина, за исключением 2023 года, где наблюдается резкое сокращение ассортиментных позиций. Метформин занимает в среднем 45 % в общем объеме номенклатуры препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета. У глимегирида и гликлазида также происходит ежегодное увеличение номенклатуры. С 2022 года акарбоза не поступала на фармацевтический рынок РФ, а в 2019 году на рынке отсутствовал эртуглифлозин.

На примере розничного сектора фармацевтического рынка Москвы, Санкт-Петербурга и Самарской области проведен анализ ассортимента лекарственных препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета. Изучена структура потребляемого ассортимента в зависимости от МНН, торговых наименований, производителей. Составлены рейтинги наиболее востребованных лекарственных препаратов, применяемые для лечения сахарного диабета в розничном секторе фармацевтического рынка трех субъектов РФ.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ / Ю. В. Жернакова [и др.] // Системные гипертензии. 2018. Т. 15. № 1. С.56-62. doi.org/10.26442/2075-082X\_15.1.56-62

2. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. 2021. Т. 24. № 3. С. 204-221.

3. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION / Е.А. Шестакова [и др.] // Сахарный диабет. 2020. Т. 23. № 1. С. 4-11.

## SUMMARY

### FEATURES OF THE SALE OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS IN THE RETAIL SECTOR OF THE PHARMACEUTICAL MARKET (ON THE EXAMPLE OF INDIVIDUAL SUBJECTS OF THE RUSSIAN FEDERATION)

Lazarev A.M., 1<sup>st</sup> year postgraduate student

Scientific adviser: **Petrukhina I.K.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor,

**Ryazanova T.K.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences

Samara State Medical University

89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russian Federation

**E-mail:** lazzarewAlex @yandex.ru.ru

On the example of three subjects of the Russian Federation – Moscow, St. Petersburg, Samara region – the analysis was made of the range of medicines prescribed for the treatment of diabetes mellitus (DM). The structure of the realized assortment is studied depending on international nonproprietary name (INN), trade names, manufacturers. Has been compiled a rating of the most popular drugs prescribed for the treatment of diabetes mellitus in the retail sector of the pharmaceutical market of the analyzed subjects of the Russian Federation.

**Key words:** *Diabetes mellitus, hypoglycemic drugs, medical provision of the population.*

## REFERENCES

1. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results / Yu. V. Zhernakov [et al.] // Systemic hypertension. 2018. Vol. 15. N 1. P. 56-62. doi.org/10.26442/2075-082X\_15.1.56-62 (In Russ.)

2. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the data of the Federal diabetes register data of 01.01.2021 / I. I. Dedov [et al.] // Diabetes mellitus. 2021. Vol. 24. N 43. P. 204-221. (In Russ.)

3. Type 2 diabetes and prediabetes prevalence in patients with different risk factor combinations in the NATION study / E. A. Shestakova [et al.] // Diabetes mellitus. 2020. Vol. 23. N 1. P. 4-11. (In Russ.)

## РАЗРАБОТКА ИНСТРУМЕНТАРИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

Майстренко М.А.<sup>1</sup>, ассистент кафедры управления и экономики фармации (ORCID: 0000-0002-8074-8005),  
Камнева Е.А.<sup>1</sup>, студ. 4 курса (ORCID: 0009-0001-5378-3358), Кулагина А.В.<sup>1</sup>, студ. 4 курса (ORCID: 0009-0002-7023-3435)

Руководитель: **Немятых О.Д.**<sup>2</sup>, д. фарм. н., профессор кафедры управления и экономики фармации  
(ORCID: 0000-0001-5933-2120, ResearcherID: AAN-4303-2020)

<sup>1</sup>Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова  
390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, Российская Федерация

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

**E-mail:** marina.maistrenko777@gmail.com

В работе представлен обзор данных об использовании общих опросников качества жизни у детей, а также результаты разработки опросника для мониторинга полноты медицинской и социальной реабилитации педиатрических пациентов после перенесенного COVID-19. Описаны валидированные и адаптированные русскоязычные версии международных опросников по оценке качества жизни у детей PedsQL<sup>TM</sup>4.0, QUALIN, SF-36, TACQOL TNO-AZL как потенциальные инструменты для оценки последствий COVID-19 в педиатрии.

**Ключевые слова:** COVID-19, педиатрия, качество жизни, PedsQL<sup>TM</sup>4.0, QUALIN.

Всемирная организация здравоохранения определяет «качество жизни» как «восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системе ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами» [1]. При этом методы измерения качества жизни должны быть валидированы и надежны, только в этом случае результаты исследований можно применять для оценки эффективности терапии и реабилитации, а также использовать в условиях мониторинга состояния пациента [2].

Внедрением опросников качества жизни в клиническую медицину, а также формированием у специалистов единых подходов в данной области занимается Международное общество исследования качества жизни (International Society for Quality of Life Research – ISOQOL). В России система исследования качества жизни в педиатрии разработана Межнациональным центром исследования качества жизни.

Опросники по оценке качества жизни детей позволяют измерить более широкий спектр активности ребенка, чем существующие клинические шкалы, что дает уникальную информацию, выходящую за рамки клинических проявлений. При этом комплекс показателей качества жизни и клинических проявлений формирует максимально полную картину влияния перенесенного заболевания на общее самочувствие пациента как во время болезни, так и после выздоровления [2, 5, 6].

Важно отметить, что для корректного применения международных опросников в нашей стране необходимо осуществить перевод на русский язык с последующими адаптацией и валидацией русскоязычной версии [3, 4].

**Целью** работы является разработка опросника для оценки качества жизни педиатрических пациентов после перенесенного COVID-19.

Материалами для исследования служили международные валидированные и адаптированные опросники по оценке качества жизни у детей, а именно: SF-36 (подростки старше 14 лет и взрослые), TACQOL TNO-AZL (дети и подростки от 6 до 15 лет), PedsQL<sup>TM</sup>4.0 (дети и подростки от 2 до 18 лет), QUALIN (дети от 3 месяцев до 3 лет). При анализе опросников по оценке качества жизни у детей учитывали характеристики респондентов, а также возможность оценки качества жизни после перенесенных респираторных или инфекционных заболеваний.

Установлено, что в России национальный опросник по оценке качества жизни педиатрических пациентов отсутствует, а опросники, рекомендованные к применению при оценке постковидного состояния (Questionnaire of World Medical Association) ориентированы на пациентов после 18 лет и/или не имеют валидированной русскоязычной версии (Post-Covid-19 functional status scale) [7,8]. Поэтому на первом этапе нами отобраны общие международные опросники по оценке качества жизни педиатрических пациентов PedsQL<sup>TM</sup>4.0, QUALIN, SF-36, TACQOL TNO-AZL (табл. 1).

**Таблица 1 – Характеристика международных опросников по оценке качества жизни детей [9-12]**

Показатели	SF-36	Международные опросники		
		TACQOL TNO-AZL	PedsQL <sup>TM</sup> 4.0	QUALIN
Наличие русскоязычной версии	+	+	+	+
Культурная и языковая адаптация	+	+	+	+
Валидация	+	+	+	+
Возрастной период	14 лет	6-15 лет	2-18 лет	3 мес. – 3 года

Показатели	SF-36	Международные опросники		
		TACQOL TNO-AZL	PedsQL™4.0	QUALIN
Оцениваемые показатели	Физическое состояние, ролевое функционирование, боль и ее интенсивность, общее состояние здоровья, эмоциональное и психическое здоровье	Жалобы на физические и моторные нарушения, самостоятельность, познавательные навыки, социальные функции, эмоции	Физическое, эмоциональное, социальное и ролевое состояние	Поведение и общение, одиночество, семейное окружение, нервно-психическое и физическое здоровье
Шкала оценивания	2,3,5,6 уровня(ей)	3 уровня	5 уровней	6 уровней

На последующем этапе для разработки опросника, охватывающего все возрастные периоды детства в рамках обозначенных критериев выбора, нами проведен детальный анализ адаптированных и валидированных русскоязычных версий международных опросников PedsQL™4.0, QUALIN.

Общий опросник QUALIN разработан для оценки качества жизни детей раннего возраста. В России подтверждена возможность применения у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет. Он состоит из двух частей по возрастным периодам (от 3 месяцев до 3 лет и от 1 года до 3 лет) и включает 33-34 вопросов, которые оценивают четыре аспекта жизни ребенка: поведение и общение, способность оставаться в одиночестве, семейное окружение, нервно-психическое развитие и физическое здоровье [2,9].

Опросник качества жизни PedsQL™4.0 в настоящее время широко применяется для оценки состояния как у здоровых детей, так и у перенесших различные заболевания. Состоит из четырех блоков: физическое функционирование, эмоциональное функционирование, социальное функционирование и жизнь в саду/школе. Общее количество вопросов 21-23 [2,10].

В качестве промежуточного итога можно заключить, что валидные и надежные инструменты оценки качества жизни, связанные со здоровьем ребенка, с доказанной эффективностью применения в детской популяции – опросники QUALIN и PedsQL™4.0 позволят более полно определять качество лечения и полноту медицинской и социальной реабилитации у детей после перенесенной коронавирусной инфекции, что послужило обоснованием их включения в разрабатываемый опросник.

В итоговом опроснике для оценки качества жизни педиатрических пациентов после перенесенного COVID-19 выделено два блока. Первый состоит из 13 вопросов и направлен на сбор и анализ общей информации о ребенке, перенесшем коронавирусную инфекцию. Второй блок в зависимости от возраста пациента включает в себя либо русскоязычную валидированную версию опросника QUALIN, предназначенную для заполнения родителями детей до 1 года и от 1 года до 3 лет, либо PedsQL™4.0 для заполнения родителями детей в возрастных группах 2-4 года, 5-7 лет, и для самостоятельного заполнения детьми в возрасте 5-7 лет, 8-12 лет, 13-18 лет (табл. 2).

**Таблица 2 – Подходы к формированию опросника для оценки качества жизни педиатрических пациентов после перенесенного COVID-19 [9, 10]**

Респонденты	Возрастные периоды	Международные опросники	
		QUALIN	PedsQL™4.0
родители	до 1 года	+	
	1-3 года	+	
	2-4 года		+
	5-7 лет		+
дети	5-7 лет		+
	8-12 лет		+
	13-18 лет		+

Анализ российской и зарубежной литературы показал, что общие опросники PedsQL™4.0 для возрастных групп: 2–4 года, 5–7 лет, 8–12 и 13–18 лет и QUALIN для детей от 3 месяцев до 3 лет могут использоваться для оценки качества жизни в российской педиатрии. Разработанный опросник, базирующийся на блоках валидированных русскоязычных версий педиатрических опросников качества жизни детей PedsQL™4.0 и QUALIN, можно рассматривать в качестве эффективного инструмента оценки качества жизни педиатрических пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Whoqol Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization // Social science & medicine. 1995. Vol. 41. N 10. P. 1403-1409.
2. Патлатов А. А. Использование общих опросников качества жизни для оценки эффективности лечения детей с переломами длинных костей нижних конечностей (обзор литературы) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2016. Т. 4. N 1. С. 63-71. doi.org/10/17816/PTORS4163-71.
3. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва: ОЛМА Медиагруп, 2007. 314 с.
4. Новик А. А., Ионова Т. И. Исследование качества жизни в педиатрии. Москва: РАЕН, 2008. 136 с.
5. Разработка методики оценки качества жизни у пациентов хирургического профиля / А. А. Суписьников, Д. С. Молчанов, С. Н. Юхимец, А. Б. Максимов // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2013. N 4 (12). С. 42-49.
6. Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: Рекомендации Междисциплинарного совета экспертов по проведению скрининга симптомов постковидного периода при углубленной диспансеризации. / А. Г. Чучалин [и др.]. Пульмонология. 2021. N 31(5). С. 599-612. doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-599-612
7. Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 (01.11.2022). М.: Минздрав России, 2022 // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_358669/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358669/) (Дата обращения: 25.01.2024).
8. The Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19 / B. Siegerink [et al.] // European Respiratory Journal. 2020. N 56. P. 2001494.
9. Черников В. В. Разработка русской версии опросника QUALIN для изучения качества жизни детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8. N 1. С. 14-18.
10. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у детей. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. 2020. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/459\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/459_1) (Дата обращения: 21.01.2024)
11. Комелягина Е. Ю., Уварова О. М., Анциферов М. Б. Русскоязычная версия опросника для оценки качества жизни больных с периферической полинейропатией: валидация и перспективы применения // Сахарный диабет. 2014. N 2. С. 56-65. doi.org/10.14341/DM2014256-65
12. The TNO AZL Children's Quality of Life. URL: [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/tacqoltekst\\_fr.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/tacqoltekst_fr.pdf) (Дата обращения: 21.01.2024)

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF A TOOLKIT FOR ASSESSING THE QUALITY OF LIFE OF PEDIATRIC PATIENTS AFTER COVID-19

**Maistrenko M.A.**<sup>1</sup>, Assistant of the Department of Pharmacy Management and Economics (ORCID: 0000-0002-8074-8005), **Kamneva E.A.**<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0001-5378-3358), **Kulagina A.V.**<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0002-7023-3435)  
Supervisor: **Nemyatykh O.D.**<sup>2</sup>, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy (ORCID: 0000-0001-5933-2120, ResearcherID: AAN-4303-2020)

<sup>1</sup>Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** marina.maistrenko777@gmail.com

The work presents an overview of data on the use of general quality of life questionnaires in children, as well as the results of the development of a questionnaire to assess the quality of life of pediatric patients after COVID-19 to assess the effectiveness of treatment and monitor the completeness of medical and social rehabilitation. Validated and adapted Russian-language versions of international questionnaires for assessing the quality of life in children PedsQL™4.0, QUALIN, SF-36, TACQOL TNO-AZL are described as potential tools for assessing the effectiveness of treatment of COVID-19 in pediatrics.

**Key words:** COVID-19, pediatrics, quality of life, PedsQL™4.0, QUALIN.

## REFERENCES

1. Whoqol Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization // Social science & medicine. 1995. Vol. 41. N 10. P. 1403-1409.
2. Patlatov A. A. Use of common quality of life questionnaires to evaluate the effectiveness of treatment of children with fractures of long bones of lower extremities // Orthopedics, traumatology and reconstructive surgery of childhood. 2016. Vol. 4. N 1. P. 63-71. doi.org/10/17816/PTORS4163-71 (In Russ.).
3. Novik A. A., Ionova T. I. Guidelines for Quality of Life Research in Medicine. Moscow: OLMA Mediagrup; 2007. 314 p. (In Russ.)
4. Novik A. A., Ionova T. I. Pediatric Quality of Life Study. Moscow: RAEN; 2008. 136 p. (In Russ.)

5. Development of a methodology for assessing the quality of life in surgical patients / A. A. Supilnikov, D. S. Molchanov, S. N. Yukhimets, A. B. Maksimov // Bulletin of the Medical Institute "Reaviz": rehabilitation, doctor and health. 2013. Vol. 4 (12). P. 42-49. (In Russ.)
6. Questionnaire for initial self-assessment in post-COVID period: Recommendations of Multidisciplinary expert board on screening of post-COVID syndrome during an expanded medical check-up. / A. G. Chuchalin [et al.] // Pulmonologiya. 2021. Vol. 31(5). P. 599-612. doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-599-612\_(In Russ.).
7. Temporary guidelines. Medical rehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19). Version 3 (11.01.2022). M.: Ministry of Health of Russia, 2022. // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_358669/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358669/) (Accessed: 25.01.2024). (In Russ.)
8. The Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19 / B. Siegerink [et al.] // European Respiratory Journal. 2020. N 56. P. 2001494.
9. Chernikov V. V. Development of the Russian version of the QUALIN questionnaire for studying the quality of life of young children // Issues of modern pediatrics. 2009. Vol. 8(1). P. 14-18. (In Russ.)
10. Clinical guidelines. HIV infection in children. National Association of Specialists in Prevention, Diagnosis and Treatment of HIV Infection. 2020. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/459\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/459_1) (Accessed: 21.01.2024). (In Russ.)
11. Komelyagina E. Yu., Antsiferov M. B., Uvarova O. M. Validation and perspectives of the Russian version of the quality of life questionnaire in patients with diabetic peripheral polyneuropathy // Diabetes mellitus. 2014. Vol. 17(2). P. 56-65. doi.org/10.14341/DM2014256-65 (In Russ.).
12. The TNO AZL Children's Quality of Life. Available at: [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/tacqoltekst\\_fr.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/tacqoltekst_fr.pdf) (Accessed: 21.01.2024)

УДК 615.12:336.051

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФИНАНСОВЫЙ АНАЛИЗ ОПТОВЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Малкина А.Е., студ. 4 курс

Руководитель: Ковалева К.А., канд. фарм. наук, доц. (ORCID: 0000-0002-6647-2479)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: anna.malkina@spcru.ru

На основе бухгалтерской отчетности оптовых фармацевтических организаций с помощью расчета основных экономических показателей проведены: горизонтальный и вертикальный анализ финансовых результатов, анализ имущественного состояния дистрибьюторов, а также оценка вероятности банкротства. В заключении составлен рейтинг по результатам сравнительного финансового анализа.

**Ключевые слова:** *финансовый анализ, оптовые фармацевтические организации, бухгалтерская отчетность.*

Финансовый анализ – комплекс методик по сбору, обработке и анализу качественной и количественной информации, касающейся финансов предприятия.

В настоящее время при нестабильном экономическом состоянии в стране финансовый анализ организации является одним из ключевых инструментов для разработки стратегий и тактик развития предприятия, улучшения его положения, выбора контрагентов. Результаты финансового анализа могут быть использованы для обоснования планов и управленческих решений, для усиления позитивных тенденций, для обнаружения и искоренения негативных тенденций развития организации. Кроме того, актуальность финансового анализа заключается в возможности раннего обнаружения признаков кризисного развития, представляющих угрозу банкротства [6,7].

**Целью** работы является проведение сравнительного финансового анализа оптовых фармацевтических организаций. В качестве материалов исследования использованы годовые отчеты аналитического агентства DSM Group, открытые данные бухгалтерской отчетности (бухгалтерский баланс, отчет о финансовых результатах), а также официальные сайты дистрибьюторов. Для проведения исследования был применен контент-анализ, метод группировки данных, вертикальный, горизонтальный, коэффициентный, сравнительный анализ. При проведении финансового анализа используется параллельно или последовательно несколько методик, что позволяет получить наиболее полную картину финансового состояния организации [5]. Результаты горизонтального анализа демонстрируют изменение показателей в динамике, что позволяет выявить определенные тенденции, как по отдельным статьям бухгалтерской отчетности, так и их совокупности. Вертикальный анализ позволяет оценить структуру доходов и расходов, а также имущества в организации.

На основе последнего годового отчета DSM Group за 2022 год для финансового анализа определены 5 оптовых фармацевтических организаций, занимающих верхние позиции в ТОП 10 – Пульс, Протек, Катрен, ФК Гранд Капитал и БСС [2]. На первом этапе работы проведен сравнительный анализ основных аспектов деятельности организаций. Отмечено, что все исследуемые организации имеют достаточно большую (более 50 000 квадратных метров) площадь складских помещений, при этом лидирует по этому показателю компания «Протек» – более 200 000 м<sup>2</sup>. География работы всех дистрибьюторов имеет широкий охват – от 78 до 85 субъектов Российской Федерации. Компании – Протек, ФК Гранд Капитал и БСС – присутствуют в государственном секторе, что предполагает дополнительный канал сбыта,

а следовательно, дополнительный источник дохода. Выявлено, что ряд дистрибьюторов имеет собственные аптечные сети, а именно : Катрен – «Эркафарм» и «Мелодия здоровья», Протек – «Ригла», БСС – «Алоэ». Кроме того, отдельные компании занимаются реализацией товаров аптечного ассортимента посредством онлайн-ресурсов: Пульс – POLZA.ru, Протек – Здравсити.ру, Катрен – Arteka.ru.

Установлено, что за 2022 г. средний темп прироста выручки по всем дистрибьюторам составляет 12,80 %, при этом лидером является Протек с показателем в 16,74 %. Средний прирост валовой прибыли составил 46,27 %, в то же время отмечается широкий диапазон изменения прибыли от реализации от прироста в 10,24 % (БСС) до 217,85 % (Протек). Максимальный размер прибыли от реализации в 2022 г. отмечен у Пульса и составляет более 7 145 млн руб. За 2021 г. и 2022 г. доходов от участия в других организациях не было у компаний: Пульс, БСС, ФК Гранд Капитал. При этом у компании БСС отражено более 6 928 млн руб. в составе прочих доходов. Наибольший (361,41 %) темп прироста показателя чистой прибыли наблюдается у компании Протек, наименьший (55,60 %) – у БСС. Результаты вертикального анализа финансовых результатов свидетельствуют о том, что для большинства исследуемых организаций наибольшую (более 98 %) долю в структуре доходов занимает выручка, за исключением компании БСС, у которой удельный вес выручки составляет 87 % одновременно с 12 % прочих доходов. Средний суммарный объем доходов дистрибьюторов в 2022 г. составляет 213 339 млн руб., что больше на 10 % предыдущего отчетного периода.

Сравнительная оценка расходов оптовых фармацевтических организаций демонстрирует, что наибольшая (более 90 %) доля относится на себестоимость. Стоит отметить широкий разброс абсолютных значений в 2022 г.: наименьший показатель – 46 429 млн руб. у компании БСС, наибольший – 260 459 млн руб. у компании Пульс. Для подавляющей части организаций характерен средний темп прироста коммерческих расходов в размере 17,66 %, однако у ФК Гранд Капитал он составляет 44,2 %. По данным бухгалтерской отчетности большинство исследуемых дистрибьюторов не имеет управленческих расходов, за исключением компаний Пульс и Катрен. Наибольшая (5,13 %) доля «прочих расходов» выявлена в общей структуре расходов у компании БСС на фоне ~1,07 % у остальных компаний. Средний суммарный объем расходов дистрибьюторов в 2022 г. составляет 208 187 млн руб., что больше на 10 % предыдущего отчетного периода.

На следующем этапе проведен сравнительный коэффициентный анализ (табл. 1). Для оптовых поставщиков фармацевтической продукции среднее отраслевое практическое значение рентабельности продаж составляет от 1,25 до 14,77 % [8]. Полученные результаты демонстрируют, что практически все компании имеют среднее значение операционной рентабельности и для всех компаний отмечена положительная тенденция по этим коэффициентам в 2022 г. (операционная рентабельность выросла в среднем на 84 % в сравнении с предыдущим периодом, чистая рентабельность – на 142 %). В течение рассматриваемого временного промежутка наибольшие значения зарегистрированы у компании БСС.

**Таблица 1 – Операционная и чистая рентабельность**

Год	Гранд Капитал		Протек		Пульс		БСС		Катрен	
	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021
Операционная рентабельность	2,39	2,21	2,64	0,97	2,57	1,02	3,81	3,98	2,52	1,28
Чистая рентабельность	0,68	0,35	0,98	0,25	2,47	0,9	3,97	2,93	2,05	0,98

Для получения наиболее полного и объективного представления о финансовом состоянии предприятия необходимо обращать внимание на всю совокупность показателей и финансовых коэффициентов, в связи с этим одновременно с оценкой финансовых результатов проводят анализ имущественных состояний организации [3]. Под имущественным положением понимают сумму средств компании и их источников по их видам, базирующимся на данных бухгалтерского баланса. В рамках настоящего исследования вынесены основные показатели, характеризующие имущественное состояние дистрибьюторов (табл. 2 и 3) [1]. Установлена негативная динамика по показателю доля внеоборотных активов у компании Протек и Пульс, что может свидетельствовать о снижении ликвидности имущества. В то же время рост доли нематериальных активов во внеоборотных активах у компании БСС и Протек может указывать на инновационный характер развития организации. Стоит отметить, что для большинства компаний характерен рост доли основных средств во внеоборотных активах, подтверждающий расширение текущей деятельности. Отмечен рост доли оборотных активов в имуществе у компании Протек и Пульс, что является позитивным фактором, который, в свою очередь, демонстрирует повышение ликвидности имущества. Обращает на себя внимание увеличение доли дебиторской задолженности практически у всех компаний, что, соответственно, снижает мобильность имущества и уменьшает эффективность оборота. При этом увеличение валюты баланса у компаний ФК Гранд Капитал и Катрен может являться позитивным фактором.

**Таблица 2 – Внеоборотные активы**

	Темп прироста % 2022/2021	Доля в 2021 %	Доля в 2022 %
Внеоборотные активы			
Пульс	20,39	2,45	3,07
БСС	-0,19	1,23	1,13
Катрен	-0,66	20,98	18,53
Гранд Капитал	4,78	4,23	3,86
Протек	58,24	4,71	7,05

	Темп прироста % 2022/2021	Доля в 2021 %	Доля в 2022 %
Нематериальные активы			
Пульс	276,04	0,042	0,13
БСС	-18,11	6,94	5,7
Катрен	49,7	0,24	0,36
Гранд Капитал	-11,78	0,022	0,018
Протек	4161,3	0,15	4,06
Основные средства			
Пульс	126,59	14,04	26,42
БСС	-1,47	84,63	83,55
Катрен	-4,25	36,23	34,92
Гранд Капитал	5,92	69,15	69,9
Протек	68,36	84,65	90,06

**Таблица 3 – Оборотные активы**

	Темп прироста % 2022/2021	Доля в 2021 %	Доля в 2022 %
Оборотные активы			
Пульс	-4,51	97,55	96,93
БСС	8,6	98,77	98,87
Катрен	15,98	79,02	81,5
Гранд Капитал	15,23	95,8	96,14
Протек	3,14	95,28	92,94
Запасы			
Пульс	-3,16	34,62	35,11
БСС	32,32	37,72	45,96
Катрен	5,36	43,2	39,24
Гранд Капитал	14,09	26,08	25,82
Протек	-7,81	43,98	39,91
Дебиторская задолженность			
Пульс	12,54	47,62	56,13
БСС	32,2	54,93	52,2
Катрен	23,81	51,66	55,15
Гранд Капитал	16,97	72,18	73,27
Протек	19,67	51,05	55,15
Денежные средства			
Пульс	-50,95	16,8	8,49
БСС	-45,9	6,68	1,62
Катрен	17,56	4,98	5,5
Гранд Капитал	14,79	0,49	0,86
Протек	25,87	4,01	1,19
Валюта баланса			
Пульс	-3,9	-	-
БСС	8,49	-	-
Катрен	12,49	-	-
Гранд Капитал	14,79	-	-
Протек	5,74	-	-

Финансовая устойчивость организации определяется соотношением заемных и собственных средств в структуре ее капитала и характеризует степень независимости организации от заемных источников финансирования [1,4]. По результатам коэффицентного анализа выявлено, что наиболее устойчивое финансовое положение занимает компания – БСС (табл. 4).

**Таблица 4 – Сравнительный анализ финансовой устойчивости**

Год	Рекомендуемое значение	Гранд Капитал		БСС		Катрен		Протек		Пульс	
		2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021
Коэффициент капитализации	Чем меньше, тем лучше	12,0	13,2	2,65	3,65	3,91	4,14	12,2	12,6	4,19	5,9
Коэффициент финансовой независимости	Чем выше, тем лучше	0,08	0,07	0,27	0,22	0,2	0,19	0,08	0,07	0,19	0,14
Коэффициент финансирования	>1	0,08	0,08	0,38	0,27	0,26	0,24	0,08	0,08	0,24	0,17
Коэффициент финансовой устойчивости	0,8-0,9	0,1	0,12	0,28	0,22	0,22	0,22	0,11	0,09	0,21	0,15

Результаты анализа платежеспособности организаций продемонстрировали, что коэффициент общей платежеспособности у всех организаций не соответствует рекомендуемому значению, то есть их способность рассчитываться по всем своим обязательствам – снижена (табл. 5). Наиболее близкие к рекомендуемым значениям в 2022 г. зарегистрированы у компаний БСС, Катрен и Пульс.

**Таблица 5 – Сравнительный анализ платежеспособности**

Год	Рекомендуемое значение	Гранд Капитал		БСС		Катрен		Протек		Пульс	
		2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021
Коэффициент общей платежеспособности	≥ 2	1,08	1,08	1,38	1,27	1,26	1,24	1,08	1,08	1,24	1,17

Способность организации выполнять краткосрочные обязательства и осуществлять непредвиденные расходы оценивается с помощью расчета коэффициентов ликвидности (табл. 6) [10]. Коэффициенты ликвидности ни одной из исследуемых организаций не соответствует рекомендуемым значениям, при этом наиболее жестким показателем является оценка абсолютной ликвидности. Так, по данному показателю первое место занимает компания Пульс – более ликвидные активы, поэтому именно эта компания сможет в короткие сроки ответить по наступающим обязательствам, чем компания с меньшей долей ликвидных активов.

**Таблица 6 – Сравнительный анализ ликвидности**

Год	Рекомендуемое значение	Гранд Капитал		БСС		Катрен		Протек		Пульс	
		2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021
Коэффициент абсолютной ликвидности	≥ 0,2	0,009	0,005	0,009	0,02	0,04	0,003	0,003	0,003	0,1	0,19
Коэффициент быстрой ликвидности	≥ 1,0	0,79	0,79	0,74	0,78	0,63	0,57	0,63	0,58	0,79	0,74
Коэффициент текущей ликвидности	≥ 2,0	1,07	1,09	1,39	1,27	1,04	1,01	1,05	1,05	1,22	1,15

Деловая активность проявляется в динамичности развития хозяйствующего субъекта, достижении им поставленных целей, а также в скорости оборота средств. Деловая активность организации в финансовом аспекте проявляется, прежде всего, в скорости оборота его средств. Результаты анализа деловой активности продемонстрировали, что лидером по показателю оборачиваемости активов является Пульс (табл. 7). Поэтому можем сделать вывод о том, что у данной компании самая результативная работа.

**Таблица 7 – Сравнительный анализ деловой активности**

Год	Гранд Капитал		БСС		Катрен		Протек		Пульс	
	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021
Коэффициент оборачиваемости активов	2,3	2,33	2,35	2,21	2,13	2,15	2,38	2,15	2,48	2,33
Коэффициент оборачиваемости собственного капитала	29,9	33,16	8,58	10,29	10,46	11,04	31,38	29,39	12,91	15,39
Коэффициент оборачиваемости заемного капитала	2,49	2,51	3,23	2,82	2,67	2,66	2,57	2,32	3,08	2,61
Коэффициент оборачиваемости внеоборотных активов	59,7	55,09	207,8	180,3	11,49	10,23	33,7	45,68	80,84	90,93

По литературным данным для фармацевтических организаций возможно использование пятифакторную формулу модифицированной модели Э. Альтмана [9]:

$$Z = 0,717 \cdot X_1 + 0,847 \cdot X_2 + 3,107 \cdot X_3 + 0,42 \cdot X_4 + 0,998 \cdot X_5,$$

где  $X_1$  – отношение оборотного капитала к активам;

$X_2$  – отношение нераспределенной прибыли к активам;

- $X_3$  – отношение операционной прибыли к активам;  
 $X_4$  – отношение собственного капитала к обязательствам;  
 $X_5$  – отношение выручки к активам.

Интерпретация полученного результата показывает, что при  $Z = 1.23$  и менее – «красная» зона, существует вероятность банкротства предприятия; от 1.23 до 2.9 – «серая» зона, пограничное состояние, вероятность банкротства не высока, но не исключается; 2.9 и более – «зеленая» зона, низкая вероятность банкротства. Полученные результаты прогноза банкротства показали, что наилучший показатель у компании Пульс на 2022 год ( $Z = 3,06$ ), то есть вероятность банкротства минимальная. Все остальные компании находятся в «серой» зоне, однако значения  $Z$  достаточно близки к «зеленой зоне».

**Таблица 8 – Анализ вероятности банкротства**

Год	Гранд Капитал		БСС		Катрен		Протек		Пульс	
	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021
Z	2,62	2,63	2,65	2,38	2,54	2,47	2,69	2,34	3,06	2,58

Таким образом, проведенный сравнительный анализ по данным бухгалтерской отчетности позволил составить следующие рейтинги: рейтинг по показателям имущественного состояния, рейтинг по показателям финансовой устойчивости, рейтинг по показателям платежеспособности, рейтинг по показателям ликвидности и рейтинг по показателям деловой активности (табл. 9).

**Таблица 9 – Рейтинги дистрибьюторов**

Рейтинг организаций по показателям имущественного состояния	Рейтинг организаций по показателям финансовой устойчивости	Рейтинг организаций по показателям платежеспособности	Рейтинг организаций по показателям ликвидности	Рейтинг организаций по показателям деловой активности	Рейтинг по показателю вероятности банкротства
Гранд Капитал	БСС	БСС	Пульс	Пульс	Пульс
БСС	Катрен	Катрен	Катрен	Протек	Протек
Катрен	Пульс	Пульс	Гранд Капитал	БСС	БСС
Протек	Гранд Капитал	Гранд Капитал	БСС	Гранд Капитал	Гранд Капитал
Пульс	Протек	Протек	Протек	Катрен	Катрен

На основании составленных рейтингов по основным аспектам финансовых результатов, финансового положения организаций можно сделать вывод, что компания Пульс имеет преимущество в сравнении с другими дистрибьюторами. Проведение финансового анализа актуально как для внутренних пользователей бухгалтерской отчетности для принятия эффективных управленческих решений, так и для внешних пользователей бухгалтерской информации на этапе выстраивания договорных отношений.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 06.81.85 Учет и отчетность. Анализ хозяйственной деятельности предприятия  
06.81.45 Себестоимость. Рентабельность. Прибыль. Ценообразование на предприятии  
06.81.30 Основной и оборотный капитал предприятия. Капиталовложения. Финансы  
76.00.00 Медицина и здравоохранение  
76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

- Ковалева Т. Г., Харочкин В. В. Анализ финансовой устойчивости и вероятности банкротства аптечной организации города Анапы // Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации: Сборник статей XII Международной научно-практической конференции, Пенза, 05 июня 2020 года. Под редакцией Г.Ю. Гуляева. Наука и Просвещение, 2020. С. 272-275.
- Годовые отчеты DSM Group // DSM Group. URL: <https://dsm.ru/news-reports/?category=13> (Дата обращения: 15.02.2024)
- Ковалева Т. Г., Харочкин В. В. Финансовый анализ аптечной организации города Ессентуки // Проблемы научно-практической деятельности. Поиск и выбор инновационных решений: Сборник статей Международной научно-практической конференции, Киров, 04 мая 2020 года. Уфа: OMEGA SCIENCE, 2020. С. 246-249.
- Дмитришак М. В. Экономический анализ в деятельности аптечной организации. Критерии финансовой стабильности // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2020. N 4. С. 3-14.
- Дзядук, В. С., Блажевич, О. Г., Сафонова, Н. С. Методика проведения оценки финансового состояния предприятия // Вестник Науки и Творчества. 2016. N 4 (4). С. 75-81.
- Методы финансового анализа для оценки состояния предприятий / Е. И. Воробьева [и др.] // Научный вестник: финансы, банки, инвестиции. 2016. N 2 (35). С. 5-13.
- Федеральный закон от 26.10.2002 N 127-ФЗ (последняя редакция) «О несостоятельности (банкротстве)» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_39331/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_39331/) (Дата обращения 16.02.2024)

8. Рентабельность продаж в фармацевтике // CrediForm. URL: <https://credinform.ru/publications/efb46b405d09> (Дата обращения: 16.02.24)
9. Ревякина И. А. Пятифакторная модель Альтмана. Прогнозирование риска банкротства предприятия // Наука среди нас. 2018. N 1(5). С. 355-359.
10. Печерица В. Я., Хаустова Г. И. Анализ платежеспособности коммерческой организации // Финансы и учетная политика. 2023. N 2. С. 20-26.

## SUMMARY

### COMPARATIVE FINANCIAL ANALYSIS OF WHOLESALE PHARMACEUTICAL ORGANIZATIONS

**Malkina A.E.**, 4<sup>th</sup> year student

Supervisor: **Kovaleva K.A.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-6647-2479)  
Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation  
**E-mail:** [anna.malkina@spcpu.ru](mailto:anna.malkina@spcpu.ru)

Based on the financial statements of wholesale pharmaceutical companies, using the calculation of key economic indicators, we have carried out the following: horizontal and vertical analyses of financial results, an analysis of the property situation of distributors, and an assessment of the likelihood of bankruptcy. In conclusion, a rating is compiled based on the results of a comparative financial analysis.

**Key words:** *financial analysis, wholesale pharmaceutical organizations, accounting statements.*

## REFERENCES

1. Kovaleva T. G., Kharochkin V. V. Analysis of financial stability and probability of bankruptcy of the pharmacy organization of Anapa // Modern scientific research: topical issues, achievements and innovations: Collection of articles of the XII International Scientific and practical Conference, Penza, June 05, 2020 / Edited by G.Y. Gulyaev. Science and Education, 2020. P. 272-275. (In Russ.)
2. Annual reports of the DSM Group // DSM Group. Available at: <https://dsm.ru/news-reports/?category=13> (Accessed: 15.02.2024). (In Russ.)
3. Kovaleva T. G., Kharochkin V. V. Financial analysis of the pharmacy organization of the city of Yessentuki // Problems of scientific and practical activity. Search and selection of innovative solutions: Collection of articles of the International Scientific and Practical Conference, Kirov, May 04, 2020. Ufa: OMEGA SCIENCE, 2020. P. 246-249. (In Russ.)
4. Dmitrishak M. V. Economic analysis in the activities of a pharmacy organization. Criteria of financial stability // Ugra healthcare: experience and innovations. 2020. N 4. P. 3-14. (In Russ.)
5. Dzyaduk V. S., Blazhevich O. G., Safonova N. S. Methodology for assessing the financial condition of an enterprise // Bulletin of Science and Creativity. 2016. N 4 (4). P. 75-81. (In Russ.)
6. Methods of financial analysis for assessing the state of enterprises / E. I. Vorobyova [et al.] // Scientific bulletin: finance, banks, investments. 2016. N 2 (35). P. 5-13. (In Russ.)
7. Federal Law No. 127-FZ of 10.26.2002 (latest edition) "On insolvency (bankruptcy)" // Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_39331/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_39331/) (Accessed: 02/16/2024). (In Russ.)
8. Profitability of sales in pharmaceuticals // CrediForm. Available at: <https://credinform.ru/publications/efb46b405d09> (Accessed: 02/16/2024) (In Russ.)
9. Revyakina I. A. Altman's five-factor model. Forecasting the risk of bankruptcy of an enterprise // Science among us. 2018. N 1(5). P. 355-359. (In Russ.)
10. Pecheritsa V. Ya., Khaustova G. I. Analysis of the solvency of a commercial organization // Finance and accounting policy. 2023. N 2. P. 20-26. (In Russ.)

УДК 615.244

### АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

**Матросов Е.В.**, студ. 4 курса

Руководитель: **Басакина И.И.**, канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0003-3190-7193)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

**E-mail:** [egor.matrossov@spcru.ru](mailto:egor.matrossov@spcru.ru)

Проанализирована структура предложения с учетом торговых наименований, форм выпуска, стран-производителей и наименований компаний-производителей. Полученные результаты показали, что российские фармацевтические

производители лидируют по числу регистрационных удостоверений в анализируемой группе. Установлена целесообразность проведения дальнейших исследований в части реализации маркетинговой оценки динамики спроса и выявления тенденций анализируемого сегмента.

**Ключевые слова:** *фармацевтический рынок, неалкогольная жировая болезнь печени.*

На сегодняшний день болезни печени являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Среди них особое место занимает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая характеризуется скоплением жирового тканевого вкрапления в гепатоцитах, не связанным с употреблением алкогольных напитков. По данным Всемирной организации здравоохранения, НАЖБП стала глобальной проблемой, что связано с существенным ростом заболеваемости не только в развивающихся, но и в высокоразвитых странах.

В настоящее время лечение НАЖБП представляет большой вызов для медицинской науки. Диетотерапия и умеренная физическая активность успешны в некоторых случаях, однако не всегда достаточно эффективны. Другие подходы к лечению НАЖБП включают медикаментозную терапию для снижения выраженности повреждения печени, которая предполагает применение препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, обладающих гепатопротекторным действием [1].

Российскими клиническими рекомендациями предложены лекарственные средства, предотвращающие или ослабляющие клиничко-функциональные и морфологические последствия токсико-метаболических повреждений печени. Учитывая тот факт, что в рамках одной группы препараты отличаются по составу их компонентов, способу производства и форме выпуска, что обосновывает вариабельность их клинического применения, актуальным является анализ ассортимента отечественного фармацевтического рынка лекарственных препаратов, применяемых для медикаментозной терапии неалкогольной жировой болезни печени, что и составило цель исследования.

**Цель** работы – анализ ассортимента отечественного фармацевтического рынка лекарственных препаратов, применяемых для медикаментозной терапии неалкогольной жировой болезни печени.

Рыночная оценка проводилась в разрезе сегмента лекарственных препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, обладающих гепатопротекторным действием, препаратов для коррекции нарушений функции желчевыводящих путей при НАЖБП и комбинированных препаратов гепатопротекторов, таких как: альфа-токоферола ацетат, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), фосфолипиды (ФЛ), адеметионин, орнитин, расторопши пятнистой плодов экстракт, артишока листьев экстракт и комбинации Глицирризиновая Кислота+Фосфолипиды и Инозин+Меглумин+Метионин+Никотинамид +Янтарная кислота. Анализ структуры предложения проводился с использованием информационной базы данных Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) по состоянию на 6 апреля 2023 года [2]. В работе использовались методы контент-анализа, агрегирования данных и сравнительного анализа с учетом торговых наименований, форм выпуска, стран-производителей и наименований компаний-производителей [3-5].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) рекомендована при всех формах НАЖБП, особенно с признаками вне- и внутрипеченочного холестаза, сердечно-сосудистой патологией; оказывает прямое гепатопротекторное действие и уменьшает гепатотоксичность гидрофобных солей, желчи. Анализ ассортимента показал, что на сегодняшний день рынок Российской Федерации представлен 38 торговыми наименованиями лекарственных препаратов, содержащих УДХК. Установлено, что анализируемые препараты выпускаются в форме капсул (76 %), таблеток покрытых пленочной оболочкой (16 %) и суспензий для приема внутрь (8 %). В условиях активной реализации курса импортозамещения в РФ целесообразным являлось изучение ассортимента в разрезе стран-производителей, которое позволило установить, что сегодня существенный вклад в структуру предложения исследуемой группы вносят Российская Федерация (73,70 %), Германия (7,90 %), Индия (5,30 %) и Чешская республика (5,00 %), суммарно формируя более 90 % ассортимента. Данные Государственного реестра лекарственных препаратов демонстрируют, что выпуск лекарственных препаратов анализируемой группы обеспечивают 22 отечественные компании и 7 зарубежных. При этом лидерами среди отечественных производителей являются ЗАО «ОХФК» (4 наименования), ЗАО «Канонфарма продакшн» (3 наименования), АО «АЛИУМ» и НАО «Серверная звезда» (по 2 наименования), охватывая суммарно около 30 % предложения. Также стоит отметить, что только ОАО «Фармстандарт-Лексредства» производит комбинированный препарат Фосфоглив® УРСО (Глицирризиновая кислота+Урсодезоксихолевая кислота). Лидирующие позиции среди зарубежных компаний занимают Д-р Фальк Фарма ГмбХ, Германия (3 наименования) и ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская Республика (2 наименования), охватывая около 10 % предложения (рис. 1).

Фосфолипиды как препараты выбора рекомендуются для лечения пациентов с признаками стеатоза печени вне зависимости от стадии заболевания и рекомендованы у пациентов с НАЖБП и сопутствующей сердечно-сосудистой и/или метаболической патологией (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, ожирение) в качестве дополнительной терапии. Анализ данных ГРЛС показал, что на сегодняшний день исследуемая группа представлена 27 торговыми наименованиями лекарственных препаратов, выпускаемых в большей степени в форме капсул (50 %) и растворов для внутривенного введения (36 %). Лиофилизаты для приготовления растворов для внутривенного введения и пасты для приема внутрь занимают суммарно 14 % ассортимента. Анализ ассортимента в разрезе стран-держателей регистрационного удостоверения показал, что сегодня вклад в структуру предложения вносят такие страны как Российская Федерация (82,14 %), Германия (7,14 %) Индия (7,14 %) и Республика Беларусь (3,58 %). Структура предложения представлена 23 компаниями, при этом в ТОП-5 отечественных производителей входят ООО «Кронофарм», ООО «АЛВИАС», ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», АО «Нижфарм», ОАО «Фармстандарт-Лексредства», формируя 35 % предложения (рис. 2). Обращает на себя внимание, что 50 % анализируемой группы представлено комбинированными препаратами (например, комбинации Глицирризиновая кислота+Фосфолипиды, Метионин +Фосфолипиды, Поливитамины +Фосфолипиды и т.д.).

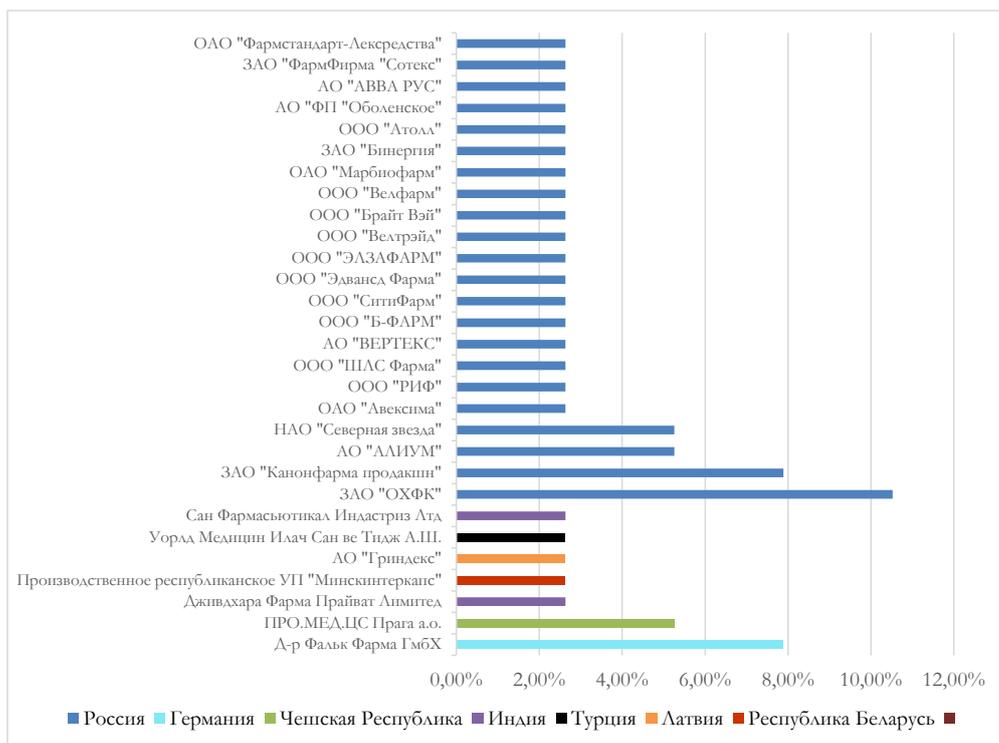


Рисунок 1. Структуризация ассортимента лекарственных препаратов УДХК по производителям

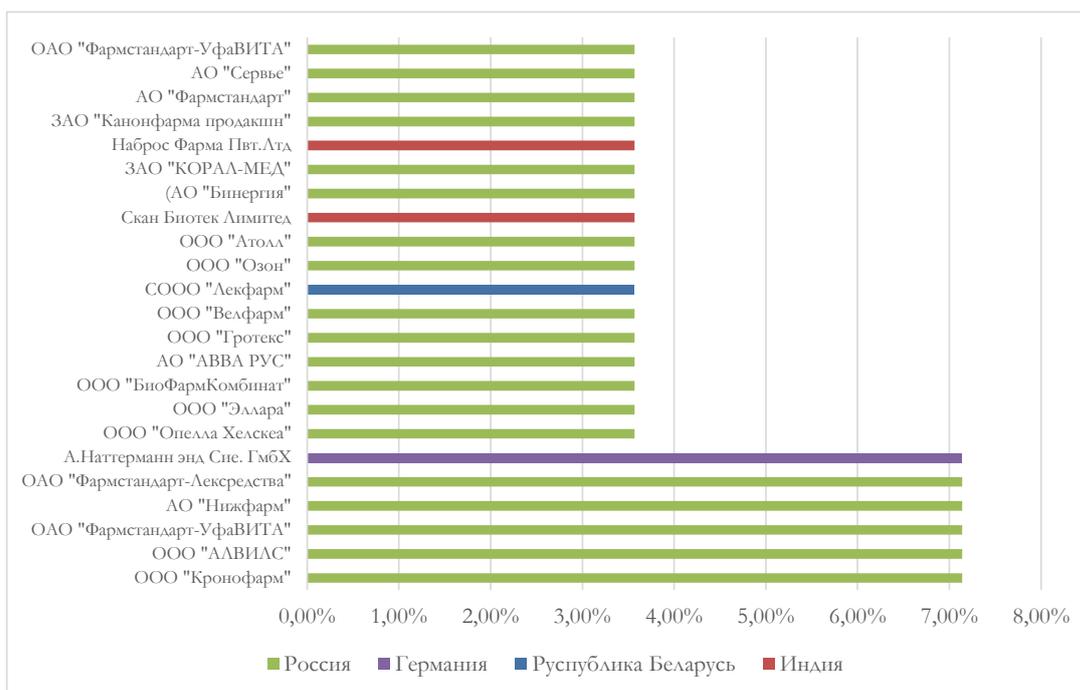


Рисунок 2. Структуризация ассортимента лекарственных препаратов ФЛ по производителям

Данные ГРАС демонстрируют, что структура лекарственных препаратов с МНН – адеметнионин репрезентована 21 торговым наименованием в форме лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (47 %) и таблеток кишечнорастворимых (53 %), представленных в основном отечественными производителями. Стоит отметить, что предложение зарубежных производителей представлено препаратом Гептрал® производства Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия.

Аналитическая оценка показала, что в структуре предложения с МНН – орнитин представлено 7 наименований лекарственных препаратов российского производства в форме гранул для приготовления раствора для приема внутрь (57 %) и концентрата для приготовления инфузий (43 %). Зарубежные компании представлены только производителем Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА, Германия, выпускающим «Гепта-Мерц».

Следует отметить, что альфа-токоферола ацетат представлен только 2 торговыми наименованиями в форме капсул производства ОАО «Марбиофарм» (Россия) и Производственного республиканского унитарного предприятия «Минскинтеркапс» (Республика Беларусь).

На сегодняшний день рынок растительных лекарственных препаратов является важным направлением развития современного фармацевтического рынка. Обладая уникальными свойствами, препараты на основе растительного сырья нашли широкое применение в комплексном лечении ряда заболеваний.

Расторопши пятнистой плодов экстракт, как препарат выбора, рекомендован для лечения пациентов с признаками НАЖБП-стеатоза печени и стеатогепатита, особенно при сопутствующих токсических и лекарственных поражениях печени и представлен на рынке РФ 9 торговыми наименованиями, в т.ч. 3 комбинированными в форме капсул и таблеток. Полученные результаты анализа демонстрируют, что выпуск лекарственных препаратов анализируемой группы обеспечивают 3 отечественные компании и 6 зарубежных. При этом в ТОП-3 отечественных компаний входят ООО НПО «ФармВИЛАР», АО «Фармцентр ВИЛАР», ООО «Кронофарм». Импортные производители представлены такими компаниями как Софарма АО (Болгария), Меда Фарма ГмбХ и Ко.КГ (Германия) и Тева Фармацевтические Предприятия (Израиль).

Экстракт листьев артишока оказывает плейотропное действие: гепатопротективный, гиполлипидемический, антиоксидантный, дезинтоксикационный, холеретический, холекинетирующий, диуретический, гипотензивный, пребиотический и др. Данная группа представлена 3 наименованиями в форме таблеток и раствора для приема внутрь производства ЗАО «Канонфарма продакшн» (Россия), Лаборатории МАЙОЛИ СПИНДЛЕР и Лаборатории Роза-Фитофарма (Франция).

Пациентам с НАЖБП комбинация Глицирризиновая кислота+Фосфолипиды рекомендована как препарат выбора и представлена на отечественном рынке в форме капсул (62 %) и лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения (38 %) исключительно отечественного производства. Обращает на себя внимание также комбинация Инозин+Меглюмин+Метионин+Никотинамид+Янтарная кислота ООО Научно-технологической фармацевтической фирмы ПОЛИСАН (Россия), выпускающей раствор для инфузий Ремаксол®.

Таким образом, реализованная в рамках работы аналитическая оценка структуры предложения рыночного сегмента препаратов, применяемых для медикаментозной терапии неалкогольной жировой болезни печени, показывает, что российские фармацевтические производители лидируют по числу регистрационных удостоверений в анализируемой группе. Однако необходимо отметить, что спрос на лекарственные препараты формируется не только исходя из уровня заболеваемости, наличия препаратов в клинических рекомендациях, но и зависит от уровня дохода населения. Учитывая вышеизложенное, целесообразно проведение дальнейших исследований в части реализации маркетинговой оценки динамики спроса и выявления тенденций анализируемого сегмента.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых» // Министерство здравоохранения Российской Федерации: сайт. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1) (Дата обращения: 02.02.2024)
2. Государственный реестр лекарственных средств: сайт. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Дата обращения: 02.02.2024)
3. Анализ ассортимента лекарственных препаратов для терапии пациентов со стабильной стенокардией в Российской Федерации / К. А. Ковалева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. 2019. Т. 14. № 5 (83). С. 43-47.
4. Многовекторный анализ рынка лекарственных средств, применяемых для терапии гепатита С / И. А. Наркевич [др.] // Формулы фармации. 2020. Т. 2. № 4. С. 8-17. doi.org/10.17816/phf49892
5. Маркетинговый анализ российского рынка иммунобиологических лекарственных препаратов в рамках сегмента вакцин / В.П. Трухин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. 2019. Т. 14. № 3 (81). С. 47-50.

## SUMMARY

### ANALYSIS OF THE MEDICINES' RANGE USED FOR DRUG THERAPY OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Matrosov E.V., 4<sup>th</sup> year student

Supervisor: **Basakina I.I.**, Candidate of pharmaceutical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0003-3190-7193)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** egor.matrosov@spcpu.ru

The work objective is to analyze medicines' range of domestic pharmaceutical market for drug therapy of non-alcoholic fatty liver disease. The supply structure was analyzed accordingly trade names, drug forms, manufacturing countries and names of manufacturing companies. Obtained results showed that Russian pharmaceutical manufacturers are leading in the number of product license in the analyzed group. The feasibility of demand dynamics market research and identification of trends in the analyzed segment it has been established.

**Key words:** *pharmaceutical market, non-alcoholic fatty liver disease.*

## REFERENCES

1. Clinical guidelines «Non-alcoholic fatty liver disease in adults» // Ministry of Health of the Russian Federation. Available at : [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1) (Accessed: 02.02.2024) (In Russ.)

2. State register of medicines. Available at: <https://grls.minzdrav.gov.ru/grls.aspx> (Accessed: 02.02.2024) (In Russ.)
3. Analysis of the medicines' range for therapy of patients with stable angina in the Russian Federation / K. A. Kovaleva [et al.] // Bashkortostan Medical Journal. 2019. Vol. 14. N 5 (83). P. 43-47. (In Russ.)
4. Multi-vector analysis of the market for drugs used to treat hepatitis C / I. A. Narkevich [et al.] // Pharmacy Formulas. 2020. Vol. 2. N 4. P. 8-17. doi.org/10.17816/phf49892. (In Russ.)
5. Marketing analysis of the russian immunobiological medicines market within the framework of vaccines. / V. P. Trukhin [et al.] // Bashkortostan Medical Journal. 2019. Vol. 14. N 3 (81). P. 47-50. (In Russ.)

УДК 614.27.007

## АНАЛИЗ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕРИОД КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Мотыгулина А.И., асп. 2 года обучения (ORCID: 0000-0002-7932-4352)

Руководитель: Тухбатулина Р.Г., д. фарм. наук, проф. (ORCID: 0000-0002-5316-8902)

Казанский государственный медицинский университет  
420012, Казань, ул. Бутлерова д.49, Российская Федерация

E-mail: mleisi20@mail.ru

В статье описан анализ закупок лекарственных препаратов (ЛП), проведенных Министерством здравоохранения Республики Татарстан (МЗ РТ) для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях за период с 04.03.2021 по 24.08.2021.

**Ключевые слова:** государственные закупки, фармацевтическая помощь, лекарственные средства, коронавирусная инфекция.

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 вызвала значительные изменения в функционировании всех сфер государственной деятельности, в том числе и в сфере государственных закупок ЛП. Все страны мира быстро отреагировали на изменения, касающиеся лекарственного обеспечения пациентов с коронавирусной инфекцией, в том числе, получающих амбулаторную лекарственную помощь, для того, чтобы минимизировать риски, связанные с человеческими и материальными потерями [1].

Поэтому **целью** работы является анализ проведенных государственных закупок ЛП для населения, получавших амбулаторную лекарственную помощь за счет регионального источника финансирования.

### Задачи:

1. Провести анализ заключенных контрактов МЗ РТ на основе официального сайта Единой информационной системы (ЕИС) (<https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>) в сфере закупок.

2. Провести анализ полученных данных с использованием методов статистического анализа, провести сравнительный анализ цен, объема закупок, ассортимента препаратов, закупленных МЗ РТ.

Изучить структуру закупленных ЛП: ассортимент, стоимость, объем закупок.

В качестве источников информации использовались научные публикации, официальный сайт ЕИС в сфере закупок (<https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>). При исследовании были применены следующие методы: метод визуализации данных, графический и сравнительный методы. Обработка информации осуществлялась с помощью программы Microsoft® Excel.

В настоящее время одной из ключевых задач в государственной системе здравоохранения является оптимизация расходов на ЛП с целью эффективного использования бюджетных средств. Важным направлением является также повышение эффективности системы закупок, включая проведение тендеров на закупку ЛП и выбор поставщиков на основе их надежности и качества продукции [2].

Анализ доступных данных показал, что Правительство Российской Федерации выделило регионам на закупку лекарственных средств (ЛС) пациентам с COVID-19, 5 045 405,3 тыс. рублей, которые поступали траншами в период пандемии. Татарстан получил 146,8 млн рублей на обеспечение бесплатными лекарствами пациентов с COVID-19 [3, 4].

В период пандемии коронавирусной инфекции закуп ЛП для лечения пациентов в амбулаторных условиях производился за счет федерального и регионального источника МЗ РТ [5]. Нами были проанализированы госзакупки, закупленные за счет регионального бюджета субъекта Российской Федерации – Республики Татарстан. Было проанализировано 10 контрактов, заключенных между МЗ РТ и поставщиками.

Так, в соответствии с Федеральным законом от 5 апреля 2013 года № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ и услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд», государственные закупки – это совокупность действий, предпринимаемых заказчиком для удовлетворения государственных нужд. Заказчиком в данном случае выступает государственный орган, действующий от имени Российской Федерации или ее субъекта, и осуществляющий полномочия по заключению бюджетных обязательств и осуществлению закупок. Участники закупки, занимающиеся фармацевтической деятельностью, должны иметь лицензию на эту деятельность, выданную юридическим лицам и индивидуальным предпринимателям, которая включает оптовую торговлю лекарствами для медицинского использования. Если участники закупки являются производителями лекарств, то они должны иметь соответствующую лицензию

на производство лекарств или лицензию на фармацевтическую деятельность с правом оптовой торговли лекарствами. В случае реализации лекарств других производителей, участники должны иметь лицензию на фармацевтическую деятельность и оптовую торговлю лекарствами [6].

Сумма закупа ЛП в период с 04.03.2021 по 24.08.2021 составила 63 141 843,00 рублей. ЛП были закуплены по их Международному непатентованному наименованию (МНН). Нами был проведен анализ соотношения закупленных ЛП по количеству упаковок и по суммовому выражению (рис. 1 и 2).



**Рисунок 1. Соотношение закупленных лекарственных препаратов по их Международному непатентованному названию, % по количеству упаковок**



**Рисунок 2. Соотношение закупленных лекарственных препаратов по их Международному непатентованному названию, % в суммовом выражении**

Из рисунков видно, что было закуплено 5 ЛП по следующим МНН: Интерферон альфа-2в, Фавипиравир, Умифеновир, Ривароксабан, Апиксабан.

Среди закупленных препаратов по количеству упаковок наибольший удельный вес по количеству закупленных ЛП составили группы МНН Интерферон альфа-2в (32000 упаковок) и Умифеновир (30152 упаковок), наименьший – Ривароксабан (3978 упаковок).

В суммовом выражении лидером по закупу стали препараты группы МНН Апиксабан (23 116 761,40 рублей).

Далее среди закупленных ЛП проведен анализ по следующим критериям: форма выпуска, цена за упаковку, количество упаковок и общая сумма закупа по отдельным торговым наименованиям (ТН) (таблица).

**Таблица – Анализ закупленных лекарственных препаратов МЗ РТ по их форме выпуска, цена за упаковку, количеству упаковок и общей сумме закупа по отдельным торговым наименованиям**

Международное непатентованное название лекарственных препаратов	Торговое наименование лекарственных препаратов	Форма выпуска	Цена за упаковку, (руб.)	Количество упаковок, (шт.)	Сумма, (руб.)
Интерферон альфа-2в	Инфагель	гель для местного и наружного применения, 10 тыс.МЕ/г, 5 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные	77,47	22 000	1 704 340,00
Интерферон альфа-2в	Гриппферон	капли назальные, 10000 МЕ/мл, 10 мл – флакон с дозатором-капельницей (1) – пачки картонные	254,00	10000	2 540 000,00
Фавипиравир	Фавибирин	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 50 шт. – банка (1) – пачка картонная	2 300,00	5000	11 500 000,00
Фавипиравир	Фавибирин	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 50 шт. – банка (1) – пачка картонная	2989,17	1600	4 782 680,00

Международное непатентованное название лекарственных препаратов	Торговое наименование лекарственных препаратов	Форма выпуска	Цена за упаковку, (руб.)	Количество упаковок, (шт.)	Сумма, (руб.)
Умифеновир	Арпифлю	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, 10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные	223,30	20152	4 499 941,60
Умифеновир	Арпифлю	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, 10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные	191,05	10000	1 910 500,00
Ривароксабан	Ксарелто	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные	3 290,00	3978	13 087 620,00
Апиксабан	Эликвис	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 10 шт. – блистер (2) – пачка картонная	760,60	11931	9 074 718,60
Апиксабан	Эликвис	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 10 шт. – блистер (6) – пачка картонная	2281,80	5646	12 883 042,80
Апиксабан	Эликвис	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 шт. – блистер (2) – пачка картонная	760,00	1525	1 159 000,00
<b>ИТОГО</b>					<b>63 141 843,00</b>

В дополнение к рисункам 1,2 из таблицы видно, что общая сумма закупа составила 63 141 843,00 рублей, наибольшая сумма закупа приходится на ТН Ксарелто.

Интерес представляют группы ЛС, закупленных по тендеру, согласно АТХ-классификации (рис. 3).

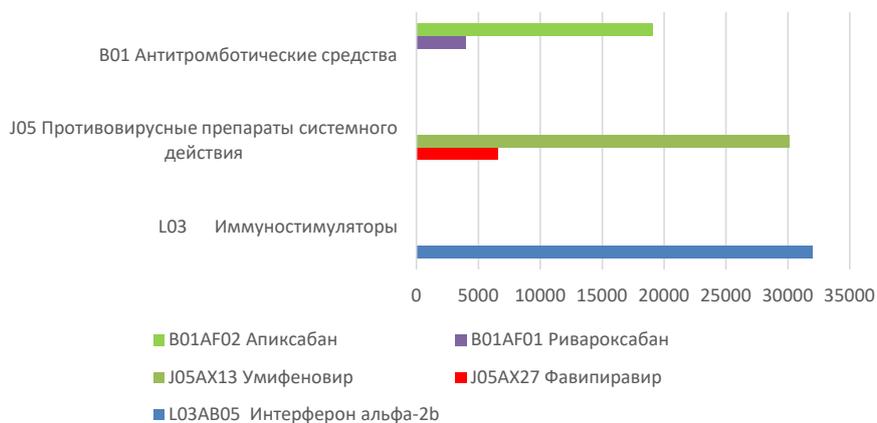


Рисунок 3. Структура закупленных лекарственных средств по группам АТХ-классификации по количеству упаковок, шт.

По АТХ-классификации было выделено 3 группы и подгруппы:

1. L03AB05 Интерферон альфа-2b (L03AB Интерфероны; L03 Иммуностимуляторы).
2. J05AX27 Фавипиравир («J05AX Прочие противовирусные препараты»; «J05 Противовирусные препараты системного действия»).
3. J05AX13 Умифеновир («J05AX Прочие противовирусные препараты», «J05 Противовирусные препараты системного действия»).
4. B01AF01 Ривароксабан («B01AF Прямые ингибиторы фактора Ха», «B01 Антитромботические средства»).
5. B01AF02 Апиксабан («B01AF Прямые ингибиторы фактора Ха», «B01 Антитромботические средства»).

По количеству закупленных ЛП преваляровала группа «J05 Противовирусные препараты системного действия».

Минимальная цена за упаковку в группе «J05 Противовирусные препараты системного действия» была у препарата «Арпифлю, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, 10 шт.» максимальная – у «Фавибирин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 50 шт.»

Минимальная цена за упаковку в группе «B01 Антитромботические средства» была у препарата «Эликвис, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 шт.», максимальная – у «Ксарелто, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 10 шт.»

В период пандемии коронавирусной инфекции по настоящее время в Российской Федерации было выпущено 18 версий Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной

инфекции (COVID-19)» (ВМП), которые стали путеводителем для медицинских работников. Рекомендации содержат основные стратегии противодействия распространению пандемии [7]. Анализ закупленных ЛП МЗ РТ подтвердило соответствие их этим рекомендациям.

Таким образом, проведенное исследование закупочной деятельности МЗ РТ показало, что для оказания амбулаторной помощи населению в период пандемии коронавирусной инфекции были эффективно задействованы бюджетные средства республики.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

76.01.14 Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама в медицине и здравоохранении

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гражданкина О. Н. Особенности проведения государственных закупок в период пандемии COVID-19 / Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2021. Т. 3-1 (54). С. 128-131.
2. Косолапов В. П., Чайкина Н. Н., Полянская Н. К. К вопросу о лекарственном обеспечении стационара / Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2016. № 63. С. 134-138.
3. Федеральные средства на обеспечение амбулаторных пациентов с COVID-19 бесплатными лекарственными препаратами доведены до всех регионов. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/11/02/15327-federalnye-sredstva-na-obespechenie-ambulatornyh-patsientov-s-covid-19-besplatnymi-lekarstvennymi-preparatami-dovedeny-do-vseh-regionov> (Дата обращения 01.02.2024)
4. Татарстан получит 146 млн рублей на обеспечение лекарствами больных COVID-19. URL: <https://realnoevremya.ru/news/192581-tatarstan-poluchit-146-mln-na-obespechenie-lekarstvami-bolnyh-covid-19> (Дата обращения 01.02.2024)
5. Мотыгулина Л. И., Тухбатуллина Р. Г., Гарифуллина Г. Х. Анализ системы льготного лекарственного обеспечения амбулаторных больных коронавирусной инфекцией в Республике Татарстан // Современная организация лекарственного обеспечения. 2023. № 3. С. 25-32. doi.org/10.30809/solo.3.2023.3
6. Федеральный закон от 05.04.2013 N 44-ФЗ (ред. от 24.02.2021) «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» // КонсультантПлюс. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_144624/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144624/) (Дата обращения 30.01.2024)
7. Мотыгулина Л. И., Тухбатуллина Р. Г. Сравнительный анализ Временных методических рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции // Ремеднум. 2023. Т. 27. № 1. С. 12-16. doi.org/10.32687/1561-5936-2023-27-1-12-16.

### SUMMARY

#### ANALYSIS OF PUBLIC PROCUREMENT OF MEDICINES DURING THE PERIOD OF CORONAVIRUS INFECTION IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

Motyullina L.I., 2<sup>nd</sup> year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-7932-4352)

Suervisor: Tukhbatullina R.G., Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0002-5316-8902)

Kazan State Medical University

49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russian Federation

E-mail: mleisi20@mail.ru

The article describes the analysis of purchases of medicines (LP) conducted by the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (MOH of the Republic of Tatarstan) for the treatment of patients with new coronavirus infection (COVID-19) receiving medical care on an outpatient basis for the period from 03.04.2021 to 08.24.2021.

**Key words:** *public procurement, pharmaceutical assistance, medicines, coronavirus infection.*

### REFERENCES

1. Grazhdankina O. N. Features of public procurement during the COVID-19 pandemic // International Journal of Humanities and Natural Sciences. 2021. Vol. 3-1 (54). P. 128-131. (In Russ.)
2. Kosolapov V. P., Chajkina N. N., Poljanskaja N. K. On the issue of medical provision of the hospital // Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ja. 2016. N 63. P. 134-138. (In Russ.)
3. Federal'nye sredstva na obespechenie ambulatornyh pacientov s COVID-19 besplatnymi lekarstvennymi preparatami dovedeny do vseh regionov. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/11/02/15327-federalnye-sredstva-na-obespechenie-ambulatornyh-patsientov-s-covid-19-besplatnymi-lekarstvennymi-preparatami-dovedeny-do-vseh-regionov> (Accessed: 01.02.2024) (In Russ.)
4. Tatarstan poluchit 146 mln rublej na obespechenie lekarstvami bol'nyh COVID-19. Available at: <https://realnoevremya.ru/news/192581-tatarstan-poluchit-146-mln-na-obespechenie-lekarstvami-bolnyh-covid-19> (Accessed: 01.02.2024) (In Russ.)
5. Motyullina L. I., Tukhbatullina R. G., Garifullina G. H. Analysis of the system of preferential drug provision for outpatient patients with coronavirus infection in the Republic of Tatarstan // Sovremennaja organizacija lekarstvennogo obespechenija. 2023. N 3. P. 25-32. doi.org/10.30809/solo.3.2023.3 (In Russ.)

6. Federal Law 44-FZ of 05.04.2013 N (as amended on 24.02.2021) «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» // ConsultantPlus. Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_144624/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144624/) (Accessed: 30.01.2024) (In Russ.)

7. Motyullina L. I., Tuhbatullina R. G. Comparative analysis of Temporary methodological recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection // Remedium. 2023. Vol. 27. N 1. P. 12-16. doi.org/10.32687/1561-5936-2023-27-1-12-16. (In Russ.)

УДК 615.1

## АНАЛИЗ ПРАВОПРИМЕНИТЕЛЬНОЙ ПРАКТИКИ В ОБЛАСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЮДЕЙ, СТРАДАЮЩИХ РЕДКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Наганяйло А.К., студ. 5 курса

Руководитель: **Медведева Д.М.**, канд. фарм. н., доцент (ORCID: 0000-0001-8952-7156)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А

**E-mail:** anastasiya.naganyajlo@spcru.ru

Система льготного лекарственного обеспечения представляет собой инструмент повышения доступности лекарственных препаратов (ЛП) для отдельных категорий граждан, при этом вопросы лекарственного обеспечения пациентов, страдающих редкими заболеваниями, не теряют свою актуальность, так как отсутствие соответствующего лечения неизбежно приводит к осложнениям вследствие прогрессирующего характера патологий. По результатам анализа судебной практики установлено, что порядка 33 % пациентов получили отказ в лекарственном обеспечении. В большинстве случаев причины отказа в обеспечении ЛП не были обоснованы, либо базировались на фактах отсутствия государственной регистрации ЛП (10 %), отказе врачебной комиссии о назначении данного ЛП (6,7 %), дефиците средств в региональном бюджете (5 %), отсутствия заболевания в Перечне жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний (5 %).

**Ключевые слова:** доступность лекарственных средств, лекарственное обеспечение, редкие (орфанные) заболевания.

Согласно Конституции Российской Федерации (РФ), право на жизнь и охрану здоровья относится к числу основных неотчуждаемых прав человека, подлежащих государственной защите. Социальная политика РФ направлена на создание условий, обеспечивающих возможность реализации данного права. Система льготного лекарственного обеспечения представляет собой инструмент повышения доступности лекарственных препаратов (ЛП) для отдельных категорий граждан, при этом вопросы лекарственного обеспечения пациентов, страдающих редкими заболеваниями, не теряют свою актуальность, так как отсутствие соответствующего лечения неизбежно приводит к осложнениям вследствие прогрессирующего характера патологий [1].

**Цель работы:** анализ правоприменительной практики в области обеспечения доступности ЛП для людей, страдающих редкими заболеваниями, в Российской Федерации.

Информационной базой исследования служили нормативные документы в области регулирования лекарственного обеспечения, а также судебная практика кассационных судов общей юрисдикции и Верховного суда Российской Федерации за период с 2018 г по 2023 г. Исследование информационного массива проводилось методами контент-анализа и агрегирования данных.

Согласно федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ, редкими (орфанными) заболеваниями являются патологии, которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения (или 1 случай на 10000 человек) [2]. Кроме того, федеральным законом № 323-ФЗ определены полномочия органов государственной власти субъектов Российской Федерации в части организации обеспечения граждан ЛП и специализированными продуктами лечебного питания для лечения заболеваний, включенных в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний. При этом право на лекарственное обеспечение пациентов за счет средств региональных бюджетов лимитировано перечнем жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 № 403 (Перечень редких заболеваний Правительства) [4].

Важно отметить, что лекарственное обеспечение пациентов с «высокозатратными нозологиями» согласно Постановлению Правительства РФ от 26 ноября 2018 г. № 1416 осуществляется за счет ассигнований из федерального бюджета [6].

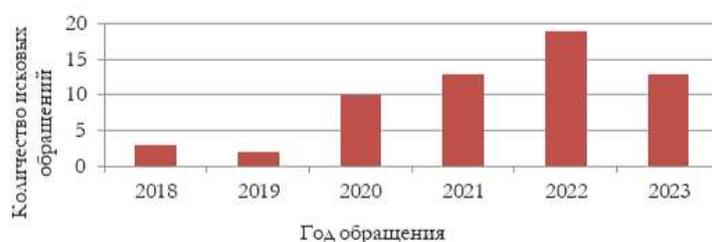
Указом Президента для реализации дополнительного механизма организации и финансового обеспечения ЛП и медицинскими изделиями детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, был создан фонд «Круг добра» [3,8]. Порядок деятельности Фонда в части лекарственного обеспечения регламентирован Постановлением Правительства Российской Федерации от 6 апреля 2021 г. № 545 [5].

Несмотря на существующую систему льготного лекарственного обеспечения лиц, страдающих орфанными заболеваниями, в данной области существует ряд проблем. Обращает на себя внимание тот факт, что не все редкие заболевания

вошли в Перечень редких заболеваний Правительства, для большинства из них нет клинических рекомендаций и стандартов лечения, а также не все орфанные ЛП зарегистрированы и присутствуют на фармацевтическом рынке РФ [7], что в свою очередь влияет на их физическую и ассортиментную доступность. Частично, но не полностью, проблема физической доступности решается за счет практики ввоза незарегистрированных ЛП, выписанных нуждающимся пациентам по жизненным показаниям, на ввоз которых выдается разрешение Министерства Здравоохранения.

На региональном уровне проблемы в обеспечении доступности связаны с отсутствием единых научно-обоснованных подходов к организации лекарственной помощи пациентам с редкими заболеваниями в субъектах РФ, порядка взаимодействия участников лекарственного обеспечения и системы управления этим процессом, позволяющей обеспечить равные возможности в получении ЛП. Данная проблема усугубляется разными финансовыми возможностями региональных бюджетов, высокой стоимостью ЛП, неравным доступом пациентов к получению медицинской помощи и лекарственной терапии, необходимостью применения ряда орфанных ЛП в условиях медицинской организации [9].

Анализ судебной практики показал, что за исследуемый период рассмотрено 60 споров в части обеспечения лиц, страдающих редкими заболеваниями, жизненно необходимыми ЛП в 28 субъектах РФ. Стоит отметить, что наибольшее количество споров было рассмотрено в Москве (15 %), республике Татарстан (8,3 %), Липецкой (8,3 %), Волгоградской (8,3 %), Калужской (6,7 %), Тюменской (6,7 %) и Ростовской областях (5 %). При этом 40 % дел были связаны с лекарственным обеспечением детей. Наибольшее количество исковых обращений наблюдалось в 2022 году (31,7 %) (рис. 1).



**Рисунок 1.** Динамика изменения количества исковых обращений в суд по результатам анализа судебной практики

Пациенты обращались в суд с исками к территориальным органам исполнительной власти в сфере охраны здоровья о возложении на них обязательств по обеспечению необходимыми ЛП за счет бюджетных средств субъектов РФ (95 %), а также о возмещении убытков (5 %), связанных с необходимостью покупки ЛП за счет личных средств в условиях его непредоставления аптечной/медицинской организацией.

Важно отметить, что наиболее часто судебные разбирательства связаны с обеспечением пациентов лекарственными препаратами для терапии спинальной мышечной атрофии (СМА) (I, II и III типов) (56,7 %), муковисцидоза (10 %), легочной гипертензии (5 %), а также отдельных видов генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов (3,3 %). В число других заболеваний включены болезнь Помпе, болезнь Вильсона-Коновалова, гипераммониемия, оптиконейромиелит (болезнь Девика), буллезный эпидермолиз, а-бета-липопротеинемия, хронический мультифокальный остеомиелит, детский нейрональный цероидный липофусциноз II типа (Болезнь Баттена), множественная миелома, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, туберозный склероз (рис. 2).



**Рисунок 2.** Структуризация заболеваний с низкой доступностью лекарственных препаратов по результатам анализа судебной практики

В соответствии с представленными нозологиями заявители наиболее часто обращались по вопросам обеспечения следующими ЛП: Нусинерсен (торговое наименование (ТН) «Спинраза») (36,7 %), Рисдиплам (ТН «Эврисди») (16,7 %), применяющимися для лечения СМА, Дорназа альфа (ТН «Пульмозим») (5 %) и комбинация ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора (ТН «Кафтрио»/«Трикафта») (3,3 %), применяющимися в терапии муковисцидоза. Обозначенные ЛП являются импортными и оригинальными и все, кроме препарата «Кафтрио», на сегодняшний день зарегистрированы в РФ. Стоимость ЛП варьирует от 5,5 тыс. (ТН «Пульмозим») до 5,6 млн (ТН «Спинраза») за единицу.

Установлено, что отказы в предоставлении ЛП пациентам, страдающим редкими заболеваниями, базировались на фактах отсутствия государственной регистрации ЛП (10 %), отказе врачебной комиссии о назначении данного ЛП (6,7 %), дефиците средств в региональном бюджете (5 %), отсутствия заболевания в Перечне жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 403 (5 %), отсутствия ЛП в аптечной организации (3 %), отсутствия препарата в стандарте оказания медицинской помощи (3 %), отсутствия ЛП в Перечне для льготного отпуска ЛП (2 %). Во всех остальных случаях в судебных решениях отсутствует указание на причину отказа со стороны территориального органа управления здравоохранения (рис. 3).

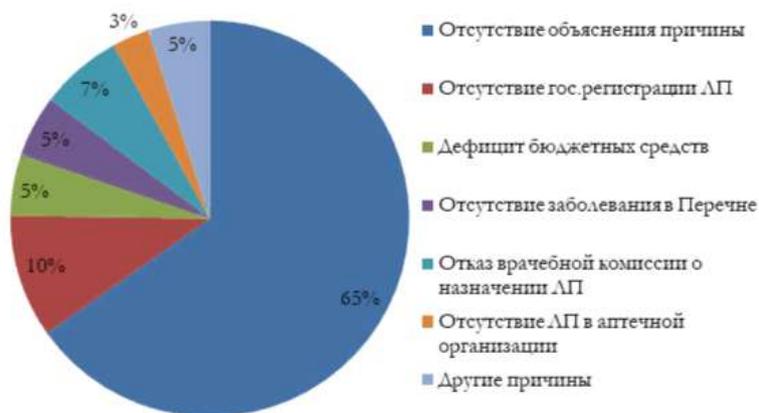


Рисунок 3. Причины отказа в льготном лекарственном обеспечении лиц, страдающих редкими заболеваниями, по результатам анализа судебной практики

Выявлено, что в анализируемых судебных решениях требования заявителей в части обеспечения доступности ЛП и возмещения потраченных личных средств удовлетворены в 67 % случаев, в 23 % случаев суд отказал в удовлетворении исковых требований и еще в 10 % дело направлено на новое рассмотрение по решению суда высшей инстанции.

Среди причин, по которым исковые требования в части обеспечения необходимыми ЛП не были удовлетворены, можно выделить следующие:

- Заболевание не включено в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, утвержденный постановлением Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 403.
- Отсутствие решения врачебной комиссии о назначении ЛП и/или несоблюдение заявителем действующего порядка получения медицинской помощи.
- Отказ пациента от госпитализации, необходимой для определения тактики лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента, которые подлежали выявлению в ходе полного и всестороннего медицинского обследования.
- Получение пациентом необходимого ЛП в текущем календарном году.
- Отказ вследствие того, что лекарственное обеспечение должно осуществляться за счет средств территориального фонда ОМС.

#### Выводы

1. Обобщая анализ правоприменительной практики, есть основания заключить, что в структуре заболеваний пациентов, обращающихся в суд в части нарушения прав на лекарственное обеспечение, преобладают такие нозологии, как спинальная мышечная атрофия (СМА) (I, II и III типов) (56,7 % всех обращений), муковисцидоз (10 %), легочная гипертензия (5 %) и отдельные виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов (3,3 %).

2. Наиболее часто заявители обращались в суд с целью получить за счет средств регионального бюджета ЛП Нусинерсен (ГН «Спинраза») (36,7 %), Рисдиплам (ГН «Эврисди») (16,7 %), Дорназа альфа (ГН «Пульмозим») (5 %) и комбинацию ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора (ГН «Кафтрио»/«Трикафта») (3,3 %). Указанные ЛП являются импортными оригинальными ЛС и все, кроме препарата «Кафтрио», на сегодняшний день зарегистрированы в РФ. Стоимость ЛП варьирует от 5,5 тыс. (ГН «Пульмозим») до 5,6 млн (ГН «Спинраза») за единицу.

3. В большинстве случаев причины отказа в обеспечении ЛП не были обоснованы, либо базировались на фактах отсутствия государственной регистрации ЛП (10 %), отказе врачебной комиссии о назначении данного ЛП (6,7 %), дефиците средств в региональном бюджете (5 %), отсутствия заболевания в Перечне жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний (5 %).

4. По результатам анализа судебной практики порядка 33 % пациентов получили отказ в лекарственном обеспечении, что в свою очередь определяет перспективу дальнейших исследований доступности ЛП.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 № 6-ФКЗ, от 30.12.2008 N 7-ФКЗ, от 05.02.2014 N 2-ФКЗ, от 21.07.2014 № 11-ФКЗ) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_28399/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/) (Дата обращения: 31.01.2024).
2. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ (последняя редакция) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (Дата Обращения: 31.01.2024).
3. Указ Президента Российской Федерации от 5.01.2021 г. № 16 «О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/400168476/> (Дата обращения: 31.01.2024).
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/70168888/> (Дата обращения: 31.01.2024).
5. Постановление Правительства Российской Федерации от 6.04.2021 г. № 545 «О порядке приобретения лекарственных препаратов, медицинских изделий и технических средств реабилитации для конкретного ребенка с тяжелым жизнеугрожающим и хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо для группы таких детей» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/400566567/> (Дата обращения: 31.01.2024).
6. Постановление Правительства РФ от 26.11.2018 г. № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72013444/> (Дата обращения: 31.01.2024).
7. Ковалева К. А. Оценка лекарственного обеспечения отдельных категорий населения Санкт-Петербурга / К. А. Ковалева, И. А. Наркевич, О. Д. Немятых, Ю. А. Васягина // Фармация. 2020. Т. 69, № 1. С. 40-47.
8. Наркевич И. А. Организация лекарственного обеспечения детей, нуждающихся в паллиативной помощи: реалии и перспективы / И. А. Наркевич, О. Д. Немятых, Д. М. Медведева // Инновационные технологии диагностики и лечения в многопрофильном медицинском стационаре: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 30-летию со дня образования СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, 05–06 июля 2023 года / Под редакцией В.А. Волчкова. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2023. С. 224-227.
9. Тельнова Е. А. О состоянии льготного лекарственного обеспечения. / Е. А. Тельнова, А. А. Загоруйченко // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2021. – №. 2. – С. 72-81.

## SUMMARY

### THE ANALYSIS OF LAW ENFORCEMENT PRACTICE IN THE AREA OF ENSURING ACCESS TO MEDICINES FOR PEOPLE SUFFERING FROM RARE DISEASES

Naganyajlo A.K., 5<sup>th</sup> year student

Supervisors: **Medvedeva D.M.**, Ph.D., Assoc. Prof. (ORCID: 0000-0001-8952-7156)

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** [anastasiya.naganyajlo@spcpu.ru](mailto:anastasiya.naganyajlo@spcpu.ru)

The system of preferential drug provision is a tool to increase the availability of medicines for certain categories of citizens, while the issues of drug provision for patients suffering from rare diseases do not lose their relevance, as the lack of appropriate treatment inevitably leads to complications due to the progressive nature of pathologies. According to the results of the analysis of judicial practice, it was found that about 33 per cent of patients were refused medication. In most cases, the reasons for the refusal to provide medicines were not justified or were based on the facts of lack of state registration of medicines (10 %), refusal of the medical commission to prescribe a given medicine (6.7 %), lack of funds in the regional budget (5 %), absence of the disease in the List of life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases (5 %).

**Key words:** *availability of medicines, drug supply, rare (orphan) diseases.*

## REFERENCES

1. Constitution of the Russian Federation (adopted by popular vote on 12.12.1993). Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_28399/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/) (Accessed: 31.01.2024). (In Russ.).

2. Federal Law N 323-FZ of 21.11.2011 «On the basis of health protection of citizens in the Russian Federation» (with amendments and additions) // Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (Accessed: 31.01.2024). (In Russ.).

3. On the creation of the Fund to support children with severe life-threatening and chronic diseases, including rare (orphan) diseases, «Circle of Good»: Decree of the President of the Russian Federation of 5.01.2021 № 16 // Garant.ru Available at: <https://base.garant.ru/400168476/> (Accessed 1.02.2024). (In Russ.).

4. Resolution N 403 «On the order of maintaining the Federal register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases, leading to reduced life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment». // Russian Government. Available at: <https://base.garant.ru/70168888/> (Accessed: 31.01.2024). (In Russ.).

5. Resolution N 545 «On the procedure for the purchase of medicines, medical devices and technical means of rehabilitation for a particular child with a severe life-threatening and chronic disease, including a rare (orphan) disease, or for groups of such children» // Russian Government. Available at: <https://base.garant.ru/400566567/> (Accessed: 31.01.2024). (In Russ.).

6. Resolution N 1416 «On the procedure for organising the provision of medicines to persons with haemophilia, cystic fibrosis, hypophysial nanism, Gaucher disease, malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissues, multiple sclerosis, haemolytic-uremic syndrome, juvenile arthritis with systemic onset, mucopolysaccharidosis types I, II and VI, persons after organ and (or) tissue transplantation, as well as on the invalidation of some acts of the Government of the Russian Federation». // Russian Government. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72013444/> (Accessed: 31.01.2024). (In Russ.).

7. Evaluation of drug supply to certain categories of the population of Saint Petersburg. / Kovaleva K.A., Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Vasyagina Yu.A. // Farmatsiya. Farmatsiya (Pharmacy), 2020; 69 (1): 40–47. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-01-07>

8. Narkevich I. A., Nemyatykh O. D., Medvedeva D. M. Organisation of drug supply for children in need of palliative care: realities and prospects // Innovative technologies of diagnostics and treatment in a multidisciplinary medical hospital: Proceedings of the All-Russian scientific-practical conference dedicated to the 30th anniversary of St. Petersburg GBUZ «City multidisciplinary hospital No. 2», St. Petersburg, 05-06 July 2023 / Edited by V. A. Volchkov. – Saint-Petersburg: S.M.Kirov Military Medical Academy, 2023. – С. 224-227. (In Russ.)

9. Telnova E. A., Zagoruichenko A.A. On the state of preferential drug provision // Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after N. A. Semashko. – 2021. – №. 2. – С. 72-81. (In Russ.) DOI: 10.25742/NRIPH.2021.02.009.

УДК 614.27.007

## АНАЛИЗ РЕГИОНАЛЬНОГО РЫНКА ФИТОПРЕПАРАТОВ ЭФИРНОМАСЛИЧНЫХ РАСТЕНИЙ

Наниева М.А., студ. 4 курса специалитета (ORCID: 0009-0001-3275-3395)

Руководитель: Тогузова А.А., кандидат фармацевтических наук, доцент  
Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова  
362025, г. Владикавказ, ул. Ватутина, д.44-46, Российская Федерация  
E-mail: anni.80@mail.ru

В процессе анализа регионального фармацевтического рынка фитопрепаратов с эфирномасличными растениями в составе были определены наиболее значимые для населения на данный момент наименования лекарственных средств и рассмотрены предпосылки именно такого выбора среди всего многообразия препаратов в ходе маркетингового и товароведческого анализа.

**Ключевые слова:** Северо-Осетинский регион, фитопрепараты, анализ, эфирномасличные растения, лекарственное растительное сырье.

Фитопрепараты являются одной из самых многочисленных групп лекарственных средств на фармацевтическом рынке. Доверие простых граждан ко всему, что имеет естественное, а не синтетическое происхождение непоколебимо уже многие годы. По этой причине большинство пациентов, имея выбор среди нескольких препаратов, бесспорно отдадут предпочтение, как правило, уже знакомым им фитопрепаратам.

Безусловно, данная группа имеет большую, скажем так, внутреннюю классификацию, но в этой работе будет рассматриваться конкретно одна, а именно – лекарственные средства, имеющие в составе элементы эфирномасличных растений.

Важность эфирных масел в фармакологической практике сложно переоценить, так как множество представителей предоставляют крайне широкий спектр фармакотерапевтических свойств. Ввиду этого они и стали объектом наших исследований, первый этап которых заключался в изучении ассортимента и выявлении самых востребованных эфирномасличных фитопрепаратов, представленных в местных аптечных организациях.

Анализ данных, полученных путем социального опроса целевой аудитории аптечных организаций Республики Северная Осетия – Алания, состоящей из контингента всех возрастов (условно, от 14 до 70 лет) и социальных групп, показал, что пациенты, которые предпочитают синтетическим препаратам средства из лекарственного растительного сырья,

охотнее всего приобретают фитопрепараты, основанные на эфирномасличном сырье (по убывающему спросу) мяты перечной, ромашки аптечной, валерианы лекарственной, шалфея лекарственного и тимьяна ползучего.

Мята перечная занимает столь высокое место в отношении востребованности препарата из-за спазмолитических свойств своего главного моноциклического монотерпена – ментола. Входя в состав и комбинированных препаратов, оказывает не только спазмолитическое действие, но и противорвотное, отхаркивающее, желчегонное, местнораздражающее, регулирующее аппетит, слабительное, м-холинолитическое, успокоительное, антисептическое, противовоспалительное, ветрогонное, является компонентом следующих лекарственных средств – трава мяты перечной (в виде отваров и настоев), настойка травы мяты перечной, корвалол, валосердин, мятные таблетки, отхаркивающие сбор, желудочный сбор 3, успокоительный сбор 2, желчегонный сбор 3, урлесан, гастроспазмил, бальзам золотая звезда, пектусин, инга-липт, дентагуттал, зубные капли.

Ромашка аптечная имеет в составе хамазулен – бициклический сесквитерпен. Оказывает главным образом противовоспалительное действие, а также успокоительное, стимулирующее, обезболивающее, отхаркивающее, антисептическое, спазмолитическое, желчегонное действие в составе комплексных препаратов – экстракт цветков ромашки аптечной, азулан, ромазулан, отхаркивающий сбор, желчегонный сбор 3, ротокан, эвкарот, сальваром, дентинокс, камиллидин, камнистад.

Валериана лекарственная содержит бициклический монотерпен – борнеол оказывающий седативное (а также спазмолитическое, слабительное, регулирующее аппетит, желчегонное, м-холинолитическое в комбинированных препаратах) действие в корневищах с корнями валерианы лекарственной, настойке валерианы, экстракте валерианы, валдиспрете, циркулине, гастроспазмиле, желудочном сборе 3, валосомнине, персене, седативном сборе 2, ландышево-валериановых каплях, сонга найте, дормипланте, дентагуттале, зубных каплях, каплях зеленина, валоседатине, валокормиде, карниланде.

Шалфей лекарственный является лекарственным растением, в сырье которого присутствуют моно- и бициклические терпены – цинеол, борнеол, камфора, пинен и туйон. Вытяжки с таким химическим составом способны оказывать противовоспалительное, спазмолитическое, антисептическое, стимулирующее дыхательный центр, противомикробное, противоглистное, противопаразитарное действие в комплексных препаратах, таких как: шалфея лекарственного листа, шалфея экстракт, шалфея настойка, сальваром, фитодиарин, грудной сбор 3.

Тимьян ползучий содержит эфирное масло, богатое ароматическими терпенами – тимолом и карвакролом, которые обуславливают седативное, стимулирующее дыхательный центр, противокашлевое, отхаркивающее действие в лекарственных препаратах: трава тимьяна (в виде настоев и отваров), тимьяна травы экстракт, успокоительный сбор 3, бронхипрет, коделака, эвкабал, бронхикум, гербион, микфетин, пертуссин, стоптуссин, лазолван.

Второй этап исследования заключался в товароведческом и маркетинговом анализе, проводимых на основании полученных результатов для выявления предпосылок подобного спроса на конкретные лекарственные средства (или, все же, фармакологические группы средств).

Исходя из того, что самые часто покупаемые препараты оказывали успокоительное действие, был проведен дополнительный опрос, для выявления причин, способствующих таким результатам. Ответом на вопрос оказался, как ни странно, очевидный факт – ведь ни для кого не секрет, что именно за последние несколько лет является главным страхом многих людей и источником стрессовых ситуаций. Множество опрошенных матерей, заявили, что не могут спокойно спать, не зная вернутся ли их дети в ближайшие дни, недели или даже месяцы. Учитывая кавказский менталитет, врожденное сострадание, которым не обделены местные жители, эмоции, которые они испытывают, слыша очередное похоронное известие о юном мальчишке – герое, вынуждают справляться с беспокойным состоянием с помощью лекарственных препаратов (корвалол – лидер в этом списке).

Затем по востребованности после седативных идут препараты, стимулирующие дыхательный центр, отхаркивающие и противокашлевые. Не отстают от них и противовоспалительные средства. Посредством дополнительных расспросов выяснилось, что на фоне минувших тревожных четырех лет, наполненных всевозможными осложнениями от коронавирусной инфекции, многие жители продолжают бороться с остаточными бронхоспазмами. А в частности, большинство родителей детей дошкольного и школьного возрастов, боясь участившихся сезонных инфекций, предпочитают прибегнуть к активной профилактике респираторных заболеваний. В связи с этим прослеживается объяснение такого спроса на эту группу лекарственных средств.

Таким образом, были выделены несколько основных факторов, обуславливающих рост востребованности данных фитопрепаратов. К таким причинам отнесены осложнения коронавирусной инфекции, сезонные респираторные инфекции и повышенное беспокойство на фоне стрессовых ситуаций, связанных с положением дел в стране.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

04.15.41 Методы обработки и анализа социологической информации

76.01.14 Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама в медицине и здравоохранении

## АНАЛИЗ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПРОДУКТОВ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИСАХАРИДЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Неведюк К.С., студ. 5 курса, Сурбеева Е.С., асп. 3 года обучения, Акамова А.В., молодой ученый

Руководители: Тернинко И.И., докт. фарм. наук, доцент, начальник ИЛ (ЦККАС), профессор кафедры фармацевтической химии (ORCID: 0000-0002-2942-1015), Немайных О.А., докт. фарм. наук, доцент, профессор кафедры управления и экономики фармации (ORCID: 0000-0001-5933-2120, ResearcherID: AAN-4303-2020) Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация  
**E-mail:** kseniya.nevedyuk@spcru.ru

За последние десятилетия многочисленными исследованиями установлено, что полисахариды, полученные из растительных источников, обладают широким спектром биологической активности, включая антиоксидантное, противовоспалительное и противомикробное действия. Определена роль полисахаридов в обеспечении нормального функционирования желудочно-кишечного тракта, профилактики нарушений обмена веществ (избыточной массы тела, ожирения, гиперлипидемий, снижении риска развития сердечно-сосудистых (ССЗ) и онкологических заболеваний). В настоящей работе дана оценка предпочтений потенциальных потребителей специализированных и функциональных продуктов питания, содержащих растительные полисахариды. Результаты исследования могут быть использованы в маркетинговых исследованиях рынка природных полисахаридов с целью формирования векторов продолжающихся разработок продуктов функционального питания.

**Ключевые слова:** функциональные продукты, специализированные продукты, анализ рынка, природные полисахариды, «Панавир».

Фармацевтическая индустрия является одной из самых активно развивающихся отраслей мировой экономики, в том числе за счет востребованности новых лекарственных препаратов, производимых из растительного сырья. В настоящее время отчетливо понимается и важность сбалансированного, качественного питания, включающего биологически активные вещества (БАВ) растительного происхождения, что в свою очередь, обуславливает развитие рынка лекарственных препаратов и продуктов специального и функционального питания, разработка и обращение которых невозможны без учета мнения потребителей, их предпочтений и ожиданий.

Известно, что *функциональные пищевые продукты*, свойства которых подтверждены научно, направлены на снижение риска развития заболеваний, связанных с неполноценным питанием, на предотвращение или восполнение дефицита питательных веществ, сохранение и улучшение здоровья человека за счет наличия в составе физиологически функциональных пищевых ингредиентов. Отмечена необходимость их систематического употребления в составе пищевых рационов всеми возрастными группами здорового населения [1]. Известно, что значительная часть таких продуктов имеет растительное происхождение.

Среди природных БАВ в фокусе научных и практических интересов особый интерес вызывают в последние годы полисахариды ввиду наличия у них иммуномодулирующего действия, антиоксидантных свойств, а также способности участвовать в процессах регуляции метаболизма [2-5].

В медицинской практике известно применение единственного зарегистрированного в Российской Федерации лекарственного препарата «Панавир», выпускаемого в различных лекарственных формах (ЛФ): раствор для внутривенного введения, гель для наружного и местного применения, суппозитории ректальные и вагинальные, капли глазные, спрей для полости рта. Сумма полисахаридов побегов картофеля (*Solanum tuberosum*), обладающих противовирусным действием в отношении вирусов Herpes simplex типов 1 и 2, цитомегаловирусов, вируса гепатита С, вирусов гриппа А и В, аденовирусов, показывает высокую клиническую активность в настоящее время [6,7].

Представленные в литературе исследования раскрывают действия полисахаридов, полученных из различного растительного сырья, на регуляцию липидного и углеводного обменов, снижение избыточной массы тела и печени, снижение инсулинорезистентности, а также положительное влияние на микрофлору кишечника [8-10]. Принимая во внимание тот факт, что регуляция углеводного обмена возможна не только посредством применения соответствующих препаратов, но и путем включения в ежедневный рацион обогащенных продуктов питания, разработка специализированного питания и БАД с использованием растительных полисахаридов представляется перспективной [11-13]. В настоящий момент полисахариды, как функциональные компоненты в функциональных и специализированных продуктах, в том числе БАД, представлены на рынке различными соединениями, относящимися к группе «пищевые волокна»: хитозан, пектин, инулин,  $\beta$ -глюканы, целлюлоза. Проводятся исследования по определению их качественных характеристик, оптимального количества в рационе питания населения [14]. Доказано значение оптимального поступления этих функциональных компонентов для сохранения здоровья, учитывая существенную роль в поддержании нормального функционирования желудочно-кишечного тракта, профилактике нарушений обмена веществ (избытка массы тела, ожирения, гиперлипидемий), снижении риска развития ССЗ и онкологических заболеваний [14,15].

Разработка и успешный вывод на рынок функциональных продуктов питания, при этом, невозможны без должного анализа целевой группы, включающего оценку их предпочтений в БАД, заинтересованности в целях потребления и осведомленности в продуктах функционального питания определенной категории.

Мнение потребителей о таких фармацевтических товарах может быть разнообразным и зависит от многих факторов, таких как: восприятие их полезности для здоровья, научно-подтвержденные сведения об их эффективности, персональный опыт использования, цена, доступность и удобство применения. Исследования потребительских предпочтений позволяют определить, наиболее востребованные функциональные ингредиенты или категории продуктов, а также какие свойства и эффекты на здоровье респонденты оценивают, как наиболее важные. Таким образом, формирование представления о потребительских предпочтениях в рамках исследуемой группы товаров является неотъемлемой частью процесса разработки и маркетинга новых продуктов в фармацевтической индустрии.

Целью данной работы явилось выявление значимости специализированных и функциональных продуктов питания в жизни потребителей, в том числе содержащих полисахариды природного происхождения.

Объектом исследования являлся рынок БАД и ЛП природного происхождения по состоянию на 2023 год. В качестве инструмента получения данных был выбран опрос потребителей БАД и ЛП растительного происхождения (анкетирование) в соответствии с требованиями международного кодекса ICC/ESOMAR. На данный момент в анкетировании приняли участие 107 респондентов, оценка данных проводилась по генеральной выборке, исследование продолжается. Анкета включала в себя 3 раздела из 15 вопросов, где 1 раздел представлял собой реквизитную часть, 2 – включал в себя 10 вопросов, касающихся предпочтений потребителей в БАД и продуктах функционального питания, а также в заинтересованности опрашиваемых в осведомленности продуктов функционального питания, содержащих природные ПС. В ходе проведения исследования было принято решение о включении еще одного раздела в анкету, посвященного анализу применения единственного лекарственного препарата, имеющего действующую регистрацию в РФ и содержащего природные полисахариды – «Панавир». Это обосновывается возможностью сравнения получаемых данных в отношении двух категорий: лекарственных растительных препаратов и БАД, основным компонентом которых является выбранная группа БАВ. Отдельное внимание было уделено вопросу заинтересованности населения в получении большей информации о природных полисахаридах и их биологической активности. Обработка результатов проводилась с помощью стандартных прикладных программ Microsoft Office (Word, Excel).

Согласно социально-демографическим характеристикам в опросе (рис. 1) преимущественно участвовали молодые женщины (69,2 %), в возрасте от 18 до 25 лет:

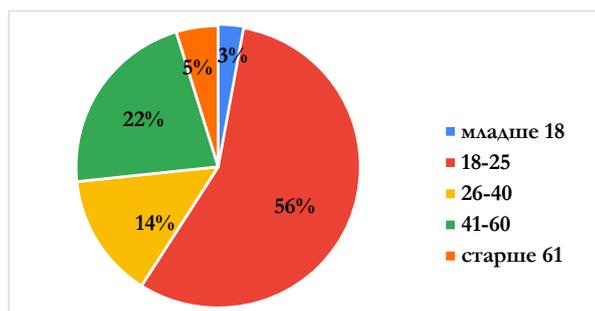


Рисунок 1. Структуризация респондентов по возрасту, %

Более 60 % (62,6 %) опрошенных отметили, что употребляют специализированные продукты питания (БАД, диетическое профилактическое/лечебное питание), в то время как 37,4 % респондентов воздерживаются от приема каких-либо пищевых добавок. Превалирующее число молодых (56 %) респондентов преимущественно (85 %) женского пола может являться как следствием характеристик генеральной совокупности прошедших анкетирование респондентов, так и более значимая ориентированность населения данной возрастной группы на поддержание здорового образа жизни и готовностью принимать добавки к пище. Высокий (80 %) спрос на БАД и продукты специализированного питания отмечен и среди потребителей в возрастной группе от 26 до 40 лет.

Таким образом, можно сделать вывод, что продукты специализированного питания достаточно популярны среди потребителей разных возрастных категорий, основной сегмент которых, согласно полученным сведениям – люди трудоспособного возраста. Однако данный показатель нельзя считать окончательным, поскольку существуют ограничения возможностей привлечения к онлайн-анкетированию людей старшего возраста.

Заинтересованность анкетлируемых в доказательной эффективности продуктов специализированного питания позволила оценить блок вопросов, относящихся к характеристике товаров. Так более 80 % опрошенных (83,2 %) ответили, что задумывались над доказательной эффективностью БАД, более 75 % отметили, что им известна способность пищевых волокон улучшать метаболизм за счет регуляции микрофлоры. При этом, 92,5 % респондентов упомянули, что недовольны качеством своего питания, а 93,5 % из них подтвердили готовность приобретать продукты специального и функционального питания на основе растительных полисахаридов, если в инструкции по применению имеется научно-подтвержденная информация о прямом полезном влиянии их на здоровье. В свою очередь, анализ финансовых возможностей в генеральной совокупности респондентов продемонстрировал, что последние готовы выделять (рис. 2) от 200 до 1000 рублей в месяц на покупку подобной категории БАД, улучшающей качество питания.

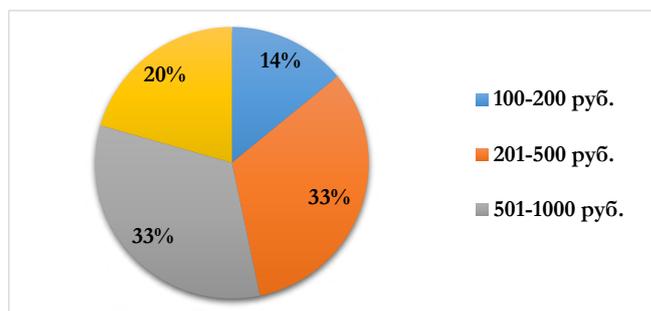


Рисунок 2. Структуризация респондентов, готовых к приобретению БАД, содержащих растительные полисахариды в разрезе стоимости, %

Интересным представлялось рассмотреть мотивы, которые респонденты преследуют в потенциальном потреблении продуктов функционального и специализированного питания. Опрашиваемым были предложены следующие параметры: повышение иммунитета, поддержание здорового веса, регуляция микрофлоры кишечника, качественный и сбалансированный рацион, снижение стресса и тревожности, улучшение физического состояния организма. Наиболее значимыми для респондентов явились: улучшение физического состояния организма (71%), повышение иммунитета (60,7%) и качественный и сбалансированный рацион (56,1%). Рассмотрим соотношение наиболее важных категорий интересов в возрастных и гендерных группах по принципу частоты их встречаемости в каждой категории (рис. 3).

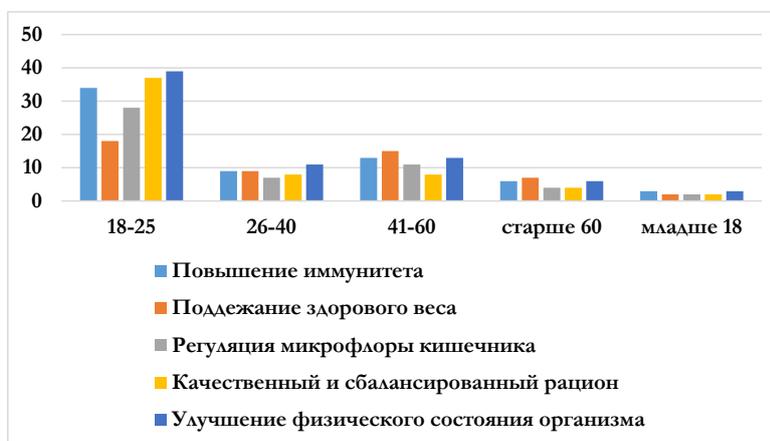


Рисунок 3. Соотношение параметров интереса потребителей различных возрастных категорий, чел.

Так, потребителей в возрасте от 18 до 25 лет в продуктах функционального питания больше всего интересует улучшение физического состояния (66%), на 2-ом месте по значимости интересов – качественный и сбалансированный рацион (63%), меньше всего данная возрастная группа проявляет интерес к поддержанию здорового веса (31%). Потребители до 40 лет также привлекают БАД, улучшающие физическое состояние организма (73% опрошенных 26-40 лет) и продукты, укрепляющие иммунитет (60% от общего числа опрошенной возрастной категории 26-40 лет) и поддерживающие здоровый вес (60%). Респонденты в возрасте от 40 до 60 лет высоко (57%) отметили проблемы иммунитета и необходимость улучшения физического состояния (57%). Особое внимание интервьюируемые уделили вопросам поддержания здоровой массы тела, что может быть обусловлено обеспокоенностью и повышенным риском заболеваемости этой возрастной группой болезнями, связанными с нарушениями метаболизма, в первую очередь гиперлипидемиями, инсулинорезистентностью и другими. Важно отметить, что значимость в регуляции пищеварения и качества жизни посредством нормализации микробиоты кишечника среди значимых параметров оценили респонденты всех возрастных групп, что может свидетельствовать об информированности и осведомленности опрошенных в вопросах взаимосвязи метаболических процессов с общим состоянием организма, его пищеварительной системы, кожи и самочувствия. Так, в возрастной когорте от 26 до 40 данный критерий полагают важным 73% опрошенных. В то же время 75,7% известно о том, что пищевые волокна и другие полисахариды способны регулировать микрофлору кишечника и за счет этого улучшать метаболизм.

Нельзя обойти вниманием тот факт, что потенциальная заинтересованность в потреблении БАД, регулирующих микрофлору (53%) среди респондентов женского пола (рис. 4) выражена сильнее, чем у мужчин (36%). В то же время мужчины больше женщин обеспокоены состоянием иммунитета (67% – против 58% женщин) и улучшением физического состояния (82% мужчин против 64% женщин).

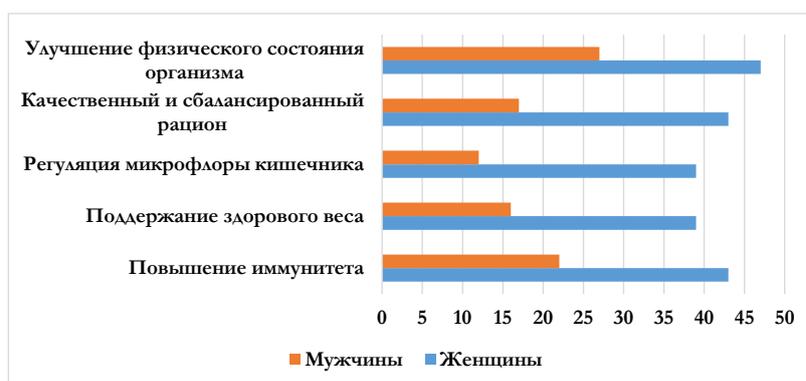


Рисунок 4. Структуризация мотивов потребителей по гендерному признаку, чел.

Заключительная часть опроса была посвящена оценке осведомленности потребителей о единственном, на данный момент, зарегистрированном лекарственном препарате растительного происхождения на основе полисахаридов – «Панавир». Респондентам предлагалось отметить знакомы ли они с данным торговым наименованием, выбирали ли его в качестве терапии, а также их осведомленности о роли полисахаридов картофеля в профилактике и лечении вирусных инфекций.

Установлено, что «Панавир» известен (39 %) менее чем половине всех опрошенных респондентов, а 86 % респондентов отметили, что никогда не принимали данный лекарственный препарат при терапии ОРВИ. В то же время 18,7 % опрошенных знают о фармакологическом действии полисахаридов картофеля, входящих в состав «Панавир», что может быть следствием незнания потребителей об иммуномодулирующем и иммуностимулирующем действии некоторых препаратов растительного происхождения. Ввиду того, что на рынке существует высокая конкуренция синтетических противовирусных препаратов, растительным препаратам такого же фармакологического профиля сложнее добиваться позиций высокого спроса. Кроме того, многие потребители ожидают от ЛП быстрого и стойкого эффекта уже после начала лечения. Препараты растительного происхождения же в большей степени предназначены для профилактики заболеваний и могут потребовать более длительного приема для достижения заметного эффекта.

Для разрешения сложившейся ситуации и поднятия интереса потенциальных потребителей, необходимо изменить концепцию информирования пациентов о преимуществах и ограничениях фитопрепаратов, приводя научные исследования, подтверждающие высокий терапевтический эффект подобной категории лекарственных средств. В отношении лекарственного препарата «Панавир», отдельным вопросом может стать исследование маркетинговой стратегии продвижения данного препарата и возможное проведение репозиционирования бренда.

Анализ потенциальных потребителей анализируемого сегмента рынка показал высокий процент заинтересованности опрошенных в повышении знаний о продуктах функционального питания, содержащих полисахариды природного происхождения. Доля таких респондентов составила 84,1 %, что может определять приверженность пациентов к употреблению БАД и ЛП, содержащих природные полисахариды, при должном информировании пациентов о биологическом действии изучаемой группы БАВ. Эти результаты подтверждают выбор специализированных и функциональных продуктов питания, содержащих природные полисахариды, как одно из приоритетных направлений развития системы лекарственного обеспечения населения.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.01.14 Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама в медицине и здравоохранении

76.01.73 Медицинская статистика

76.01.39 Пропаганда и популяризация медицинских знаний

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

76.75.31 Социальное обеспечение

## ЛИТЕРАТУРА

- ГОСТ Р 52349-2005. Продукты пищевые функциональные. Термины и определения. – Москва: Издательство стандартов. 2008, 12 с.
- Immunomodulatory natural polysaccharides: An overview of the mechanisms involved / K. Eswar, S. Mukherjeev, G. Prabusankar, A. K. Rengan // *European Polymer Journal*. 2023. P. 111935. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2023.111935.
- Y. Ying, W. Hao. Immunomodulatory function and anti-tumor mechanism of natural polysaccharides: A review // *Frontiers in Immunology*. 2023. V. 14. P. 1147641.
- Extraction, characterization, and antioxidant properties of cell wall polysaccharides from the pericarp of *Citrus Reticulata* cv. Chachiensis / Z. Peng, Sh. Tian, H. Li [et al.] // *Food Hydrocolloids*. 2023. V. 136. P. 108237. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2022.108237
- Managing metabolic diseases: The roles and therapeutic prospects of herb-derived polysaccharides / X. Xu, L. Wang, K. Zhang [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023. V. 161. P. 114538. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114538.
- Клиническая эффективность применения противовирусного препарата «Панавир» в комплексном лечении хронического рецидивирующего герпетического стоматита / Э. Д. Шихнабиева [и др.] // *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2020. Т. 4. С. 24-27.

7. Эффективность нового противовирусного препарата растительного происхождения в виде глазных капель в комплексной терапии офтальмогерпеса / Е. В. Яни [и др.] // Российский офтальмологический журнал. 2023. Т. 16. №. 3. С. 104-110.
8. Hepatic metabolism-related effects of polysaccharides from red kidney bean and small black soybean on type 2 diabetes / Z. Bai [et al.] // Food Chemistry. 2023. V. 403. P. 134334. doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134334
9. Synergistic effect of polysaccharides and flavonoids on lipid and gut microbiota in hyperlipidemic rats / Y. Bai [et al.] // Food & Function. 2023. V. 14(2). P. 921-933. https://doi.org/10.1039/D2FO03031D
10. Polysaccharides from natural resource: ameliorate type 2 diabetes mellitus via regulation of oxidative stress network / L. Y. He [et al.] // Frontiers in Pharmacology. 2023. V. 14. doi.org/10.3389/fphar.2023.1184572
11. Effects of polysaccharides on glycometabolism based on gut microbiota alteration / Q. Fang [et al.] // Trends in Food Science & Technology. 2019. V. 92. P. 65-70. doi.org/10.1016/j.tifs.2019.08.015
12. Regulation effects of indigestible dietary polysaccharides on intestinal microflora: An overview / Y. Ge [et al.] // Journal of Food Biochemistry. 2021. V. 45(1). P. e13564. https://doi.org/10.1111/jfbc.13564
13. Продукты функционального назначения на основе инулина / Т. Ю. Мокрушина [и др.] // Кузбасс: образование, наука, инновации. Молодежный вклад в развитие научно-образовательного центра «Кузбасс». 2022. С. 154-155.
14. Роль и место пищевых волокон в структуре питания населения / Е. А. Пырьева [и др.] // Вопросы питания. 2019. Т. 88. №. 6. С. 5-11.
15. Whole grain and cereal fiber intake and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis / Y. Wang [et al.] // International journal of molecular epidemiology and genetics. 2019. V. 10(3). P. 38.

## SUMMARY

### ANALYSIS OF PREFERENCES OF POTENTIAL CONSUMERS OF SPECIALIZED AND FUNCTIONAL FOOD PRODUCTS CONTAINING POLYSACCHARIDES OF NATURAL ORIGIN

**Nevedyuk K.S.**, 5<sup>th</sup> year student, **Surbeeva E.S.**, 3<sup>rd</sup> year postgraduate student, **Akamova A.V.**, young scientist

Supervisors: **Terninko I.I.**, Doctor of Pharmacy, Associate Professor,

Head of TL (CQCM), Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0002-2942-1015),

**Nemyatykh O.D.**, Doctor of Pharmacy, Associate Professor, Professor, Department of Pharmacy Management and Economics (ORCID: 0000-0001-5933-2120, ResearcherID: AAN-4303-2020)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** kseniya.nevedyuk@spcpcu.ru

In recent decades, numerous studies have established that polysaccharides derived from plant sources have a wide range of biological activity, including antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activities. The role of polysaccharides in ensuring normal functioning of the gastrointestinal tract, prevention of metabolic disorders (overweight, obesity, hyperlipidemia, reducing the risk of cardiovascular (CVD) and oncologic diseases has been determined. The present work evaluates the preferences of potential consumers of specialized and functional foods containing plant polysaccharides. The results of the study can be used in marketing research of the market of natural polysaccharides in order to form vectors of ongoing development of functional food products.

**Key words:** *functional products, specialized products, market analysis, natural polysaccharides, «Panavir».*

## REFERENCES

1. GOST R 52349-2005. Functional food products. Terms and definitions. – Moscow: Standards Publishing House. 2008. 12 p. (In Russ.)
2. Immunomodulatory natural polysaccharides: An overview of the mechanisms involved / K. Eswar, S. Mukherjeev, G. Prabusankharides. Eswar, S. Mukherjeev, G. Prabusankar, A. K. Rengan // European Polymer Journal. 2023. P. 111935. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2023.111935.
3. Y. Ying, W. Hao. Immunomodulatory function and anti-tumor mechanism of natural polysaccharides: A review // Frontiers in Immunology. 2023. V. 14. P. 1147641.
4. Extraction, characterization, and antioxidant properties of cell wall polysaccharides from the pericarp of Citrus reticulata cv. Chachiensis / Z. Peng, Sh. Tian, H. Li [et al.] // Food Hydrocolloids. 2023. V. 136. P. 108237. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2022.108237
5. Managing metabolic diseases: The roles and therapeutic prospects of herb-derived polysaccharides / X. Xu, L. Wang, K. Zhang [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023. V. 161. P. 114538. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114538.
6. Clinical efficacy of antiviral drug «Panavir» in the complex treatment of chronic recurrent herpetic stomatitis / E. D. Shikhnabieva [et al.] // Vestnik Dagestan State Medical Academy. 2020. T. 4. P. 24-27. (In Russ.)
7. Efficacy of a new antiviral drug of plant origin in the form of eye drops in the complex therapy of ophthalmic herpes / E. V. Yani [et al.] // Russian Ophthalmologic Journal. 2023. V. 16(3). P. 104-110. (In Russ.)
8. Hepatic metabolism-related effects of polysaccharides from red kidney bean and small black soybean on type 2 diabetes / Z. Bai [et al.] // Food Chemistry. 2023. V. 403. P. 134334. doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134334

9. Synergistic effect of polysaccharides and flavonoids on lipid and gut microbiota in hyperlipidemic rats / Y. Bai [et al.] // Food & Function. 2023. V. 14(2). P. 921-933. <https://doi.org/10.1039/D2FO03031D>
10. Polysaccharides from natural resource: ameliorate type 2 diabetes mellitus via regulation of oxidative stress network / L. Y. He [et al.] // Frontiers in Pharmacology. 2023. V. 14. doi.org/10.3389/fphar.2023.1184572
11. Effects of polysaccharides on glycometabolism based on gut microbiota alteration / Q. Fang [et al.] // Trends in Food Science & Technology. 2019. V. 92. P. 65-70. doi.org/10.1016/j.tifs.2019.08.015
12. Regulation effects of indigestible dietary polysaccharides on intestinal microflora: An overview / Y. Ge [et al.] // Journal of Food Biochemistry. 2021. V. 45(1). P. e13564. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13564>
13. Products of functional purpose based on inulin / T. Yu. Mokrushina [et al.] // Kuzbass: Education, Science, Innovation. Youth contribution to the development of scientific and educational center «Kuzbass». 2022. P. 154-155. (In Russ.)
14. Role and place of dietary fiber in the structure of nutrition of the population / E. A. Pyrieva [et al.] // Voprosy Nutrition. 2019. V. 88(6). P. 5-11. (In Russ.)
15. Whole grain and cereal fiber intake and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis / Y. Wang [et al.] // International journal of molecular epidemiology and genetics. 2019. V. 10(3). P. 38.

УДК 615.12

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ РЕЦЕПТОВ В ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ПРОЦЕССАХ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЛЬГОТНЫМ КАТЕГОРИЯМ ГРАЖДАН В АПТЕКЕ № 173 АО «ФАРМАЦИЯ»

**Онегина Л.В.**, маг. 2 года обучения по направлению подготовки 32.04.01 «Общественное здравоохранение»

Руководители: **Бреднева Н.Д.**, д.фарм.н., профессор, заведующий кафедры фармации Института фармации,

**Фирсенко Н.П.**, к.фарм.н., доцент кафедры фармации Института фармации

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

625023, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, Российская Федерация

**E-mail:** aurum999t@bk.ru

В работе представлен результат изучения применения электронных рецептов в организационных процессах отпуска лекарственных препаратов льготным категориям граждан в рамках информационного взаимодействия с Единой информационной системой здравоохранения (ЕГИСЗ) и результаты анализа показателей льготного лекарственного обеспечения посетителей аптеки № 173 АО «Фармация» г. Тюмени с целью обоснования значимости внедрения электронного рецепта в работу аптечных и медицинских организаций по своевременному обеспечению граждан, имеющих право на государственную социальную помощь и меры социальной поддержки, необходимыми лекарственными препаратами и медицинскими изделиями.

**Ключевые слова:** лекарственное обеспечение, электронный рецепт, льготные категории граждан, информационное взаимодействие, программный продукт, Единая информационная система здравоохранения.

В результате проводимых мероприятий по цифровизации здравоохранения осуществляется внедрение рецептов на назначение льготных лекарственных препаратов, сформированных в форме электронных документов (электронного рецепта), что создает доступность цифровых сервисов для совершенствования организационных процессов отпуска лекарственных препаратов и медицинских изделий в аптеке [1]. За последний период приняты законодательные акты и нормативные документы, которые устанавливают порядок применения электронного рецепта в обеспечении лекарственными препаратами и медицинскими изделиями льготных категорий граждан. Аптечная организация, предоставляя фармацевтическую услугу по отпуску лекарственных препаратов льготным категориям граждан на основе программного продукта для приема и обработки электронного рецепта в Единой государственной информационной системе здравоохранения (ЕГИСЗ), значительно повышает профессиональную деятельность и значимость фармацевтического работника [3].

**Цель исследования.** Изучить использование электронного рецепта в организационных процессах обеспечения льготных категорий граждан в аптеке № 173 АО «Фармация» г. Тюмени.

**Задачи исследования.** Провести анализ законодательного и нормативно-правового сопровождения внедрения электронного рецепта в систему льготного лекарственного обеспечения. Обосновать эффективность его внедрения в организационные процессы назначения и отпуска лекарственных препаратов льготным категориям граждан, взаимодействию медицинских и аптечных организаций по лекарственному обеспечению пациентов при оказании первичной медико-санитарной помощи.

Материалами исследования служили: программный продукт по внедрению «электронного рецепта», программные комплексы взаимодействия медицинской и фармацевтической организации, показатели льготного лекарственного обеспечения граждан, стандартные операционные процедуры (СОП); использовались методы сравнительного анализа, контент-анализа, структурный, системный, компьютерных технологий.

Процесс информационного взаимодействия при отпуске пациентам льготных лекарственных препаратов по рецептам, сформированным в форме электронных документов – электронного рецепта, осуществляется следующими участниками: оператором Государственной информационной системы в сфере здравоохранения Тюменской области (ГИСЗ ТО) и поставщиками информации в ГИСЗ ТО [4]. В Тюменской области оператор ГИСЗ ТО представляет Государственное казенное учреждение Тюменской области «Центр информационных технологий Тюменской области». Медицинские организации и аптечные организации выполняют функцию поставщиков информации в ГИСЗ ТО. Медицинские организации обеспечивают своевременное формирование рецептов в электронном виде (электронных рецептов). Аптечная организация осуществляет отпуск лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения по электронным рецептам, выписанным пациентам, имеющим право на льготное лекарственное обеспечение с использованием собственной информационной системы с передачей информации об отпуске в ГИСЗ ТО [4]. Являясь соисполнителем государственного контракта на оказание услуг по приему, хранению, учету и отчетности, транспортировке и отпуску льготных лекарственных препаратов по рецептам врачей (фельдшеров), Аптека № 173 АО «Фармация» использует информационную систему – программный комплекс (ПК) «Аптека – Фармация», обеспечивая управление льготным лекарственным обеспечением по всем его направлениям [2]. В программном комплексе реализованы основные рабочие модули, обеспечивающие процесс: «Склад», «Заявка», «Касса», «Рецепт», а также он имеет информационные и аналитические ресурсы [2, 4, 5].

Наряду с использованием рецептов на лекарственные препараты и медицинские изделия, оформленных на бумажном носителе, Аптекой № 173 было начато в 2015 г. применение электронных рецептов в соответствии с пилотным проектом. А с июля 2022 г. в связи с Постановлением Правительства Тюменской области № 481н от 08 июля 2022 г. «О внедрении использования в Тюменской области рецептов на лекарственные препараты, сформированных в форме электронных документов» в соответствии с п. 4 ст. 6 Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» осуществление отпуска лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения льготным категориям граждан электронных рецептов приняло законную силу [3, 4].

Используя идентификационные данные пациента – страховой номер индивидуального лицевого счёта (СНИЛС) и даты рождения или по серии и номеру полиса обязательного медицинского страхования (ОМС), сотрудник аптеки осуществляет поиск в информационной системе через запрос в ГИСЗ ТО электронного рецепта, оформленного медицинским работником, подписанного его квалифицированной электронной подписью и направленного посредством информационного обмена. Информация об отпуске лекарственных препаратах регистрируется в информационной системе ПК «Аптека-Фармация» и посредством веб-сервиса направляется в ГИСЗ ТО [4].

Анализ данных реестра отпущенных рецептов Аптекой № 173 АО «Фармация» и направленных в Региональную Систему ЕГИСЗ показал, что в 2023 г. было отпущено 86874 электронных рецептов, что составило 82 % от общего количества отпущенных рецептов по всем направлениям льготного лекарственного обеспечения (рис. 1). Сравнивая периоды с начала пилотного проекта до официального внедрения использования, определено максимальное количество электронных рецептов в 2016 г. – 14000 (рис. 2). Программный комплекс «Аптека-Фармация» в процессе реализации пилотного проекта периодически дорабатывался и обновлялся на основании замечаний, предложений пользователей, а также изменений законодательства и нормативно-правового регулирования в сфере фармацевтической деятельности и необходимости информационного взаимодействия с системой здравоохранения.

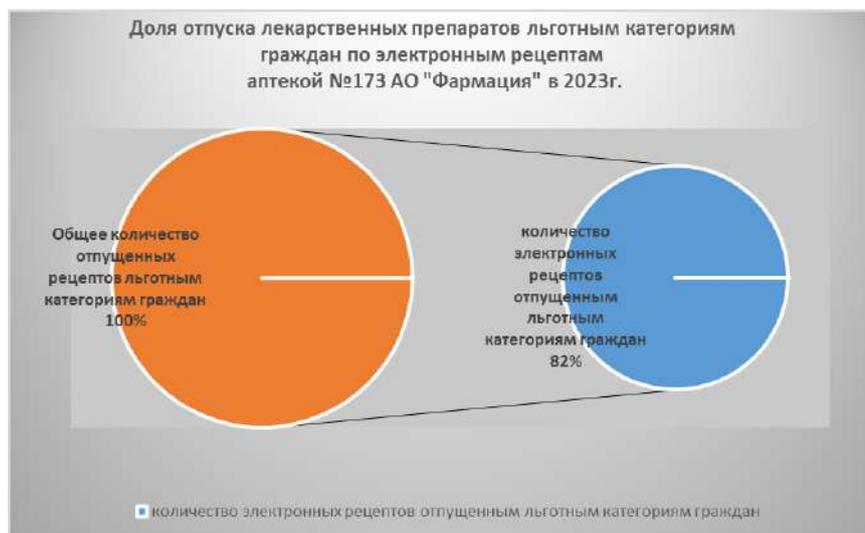
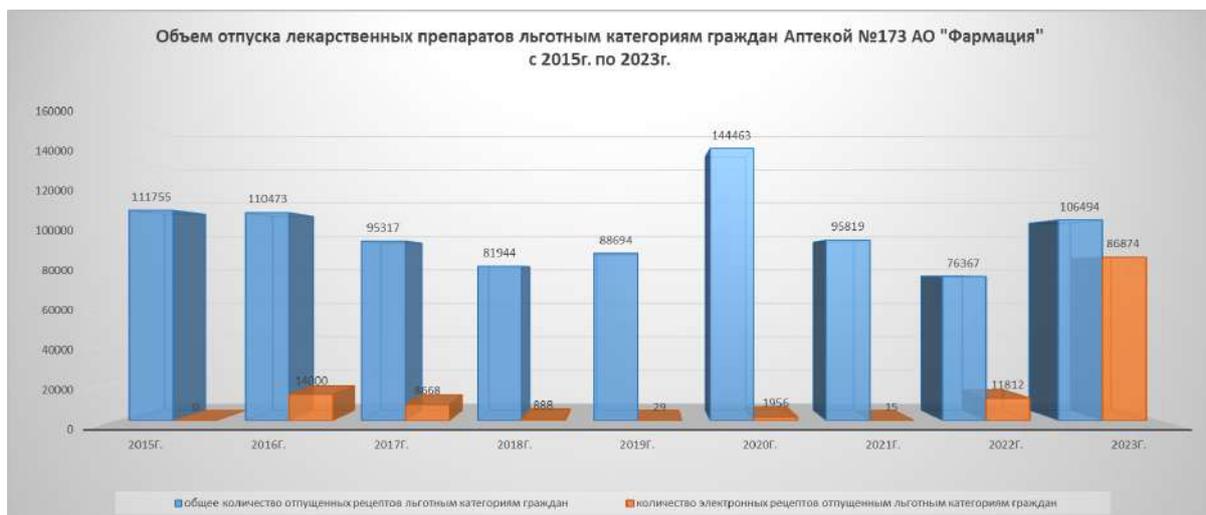
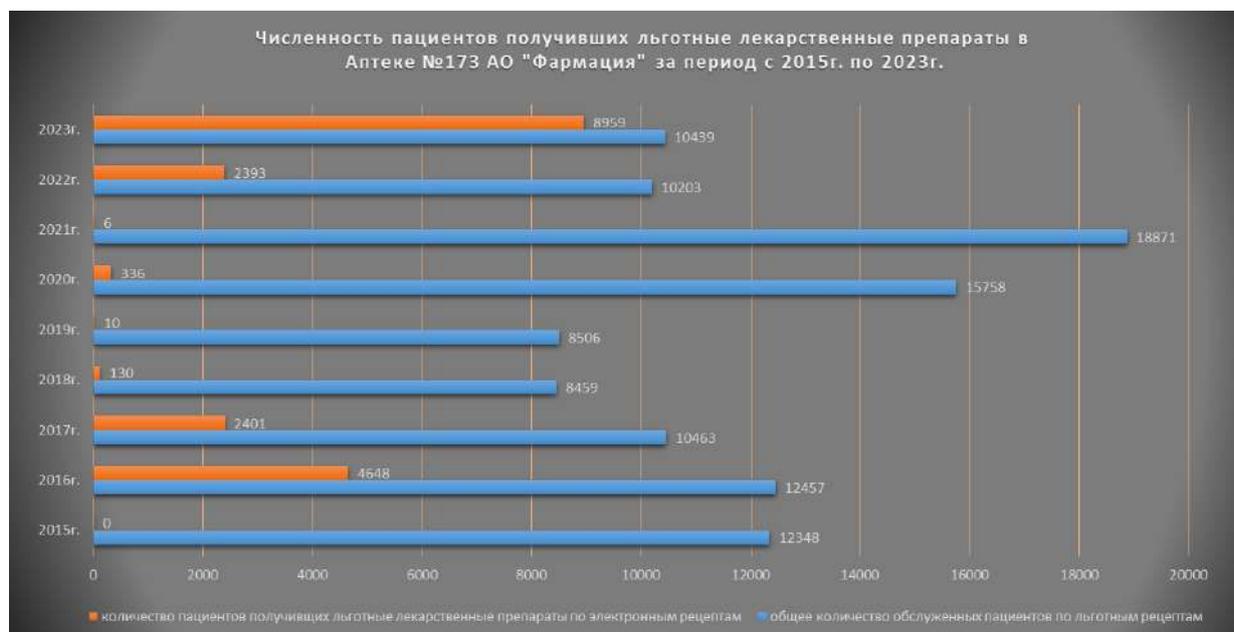


Рисунок 1. Доля отпуска лекарственных препаратов льготным категориям граждан Аптекой № 173 АО «Фармация» в 2023 г.



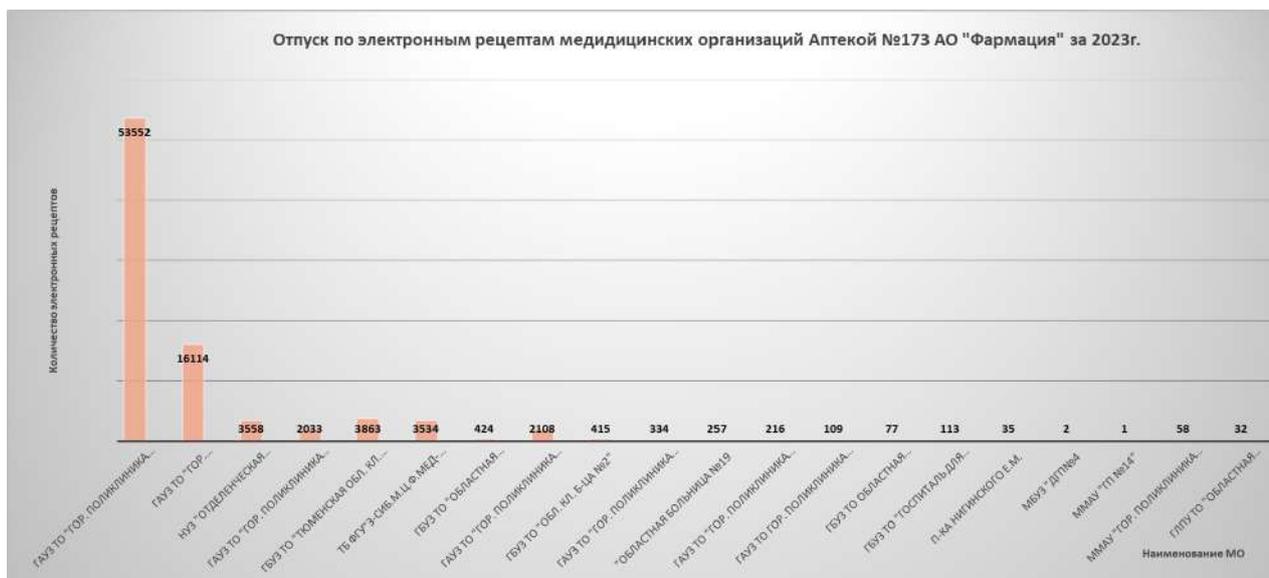
**Рисунок 2. Объем отпуска лекарственных препаратов льготным категориям граждан Аптекой № 173 АО «Фармация» с 2015 г. по 2023 г.**

Численность пациентов, получивших лекарственные препараты в 2023 г. составила 10439, в том числе 8959 пациентов было обеспечено лекарственной терапией по электронным рецептам (рис. 3), что подтвердило доступность и своевременность медицинской помощи отдельным категориям граждан.



**Рисунок 3. Численность пациентов, получивших льготные лекарственные препараты в Аптеке № 173 АО «Фармация» за период 2015–2023 гг.**

Значимую роль по объему отпуска льготным категориям граждан, имеющих право на государственную социальную помощь и меры социальной поддержки по электронным рецептам, сыграли медицинские организации, территориально расположенные вблизи Аптеки № 173, такие как ГБУЗ ТО «Городская поликлиника № 3» – 53552 электронных рецептов и ГБУЗ ТО «Городская поликлиника № 8 – 16114 электронных рецептов (рис. 4).



**Рисунок 4. Объем отпуска по электронным рецептам медицинских организаций Аптекой № 173 АО «Фармация» за 2023 г.**

В организационных процессах отпуска лекарственных препаратов льготным категориям граждан по рецептам, сформированным в форме электронных документов Аптекой № 173 АО «Фармация», организовано информационное взаимодействие с медицинскими организациями и РС ЕГИСЗ.

Использование электронных рецептов в организации льготного лекарственного обеспечения позволило существенно улучшить доступность и качество медицинской помощи для отдельных категорий граждан. Автоматизация процессов обеспечения отпуска лекарственных препаратов по электронным рецептам оптимизирует работу аптек и медицинских организаций, способствует своевременному обеспечению пациентов необходимыми лекарственными препаратами и изделиями медицинского назначения, ведению учета и снижению риска ошибок.

Таким образом, переход на использование электронного рецепта не только оптимизирует процессы медицинского обслуживания льготных категорий граждан, но и помогает эффективно использовать государственные финансовые средства и контролировать их целевое использование.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 76.00.00 Медицина и здравоохранение
- 76.01.00 Общие вопросы медицины и здравоохранения
- 76.01.11 Современное состояние и перспективы развития
- 76.01.85 Автоматизация и автоматизированные системы

### ЛИТЕРАТУРА

1. Изучение социальной функции аптеки в многоуровневой системе льготного лекарственного обеспечения граждан в Тюменской области / Бреднева Н. Д., Фирсенко Н. П., Чикаренко Е. И., Осипова А. В., Путинцева А. С., Онегина Л. В., Ваганов М. Д., Шаршина Е. А. // Современная организация лекарственного обеспечения. 2022. Т. 9. № 4. С. 46-52.
2. Опыт управления качества в системе льготного лекарственного обеспечения пациентов медицинских организаций на примере аптеки № 173 АО «Фармация» / Онегина Л. В., Бреднева Н. Д., Фирсенко Н. П., Путинцева А. С., Угрюмова Т. А. // Материалы XII Терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (г. Тюмень, 22-24 ноября 2022 г.). Тюмень: РИЦ «Айвекс». 2022. С. 96-97.
3. Онегина Л. В. Пути совершенствования льготного лекарственного обеспечения граждан с использованием цифровых технологий / Материалы Всероссийского научного форума с международным участием «Неделя молодежной науки – 2023», посвященного 60-летию со дня образования Тюменского государственного медицинского университета (г. Тюмень, 23-25 марта 2023 г.). Тюмень: РИЦ «Айвекс». 2023. С. 414-415.
4. Онегина Л. В., Гердт И. И., Кныш О. И. Опыт внедрения рецептов на лекарственные препараты, сформированных в форме электронных документов в рамках льготного лекарственного обеспечения в Аптеке № 173 АО «Фармация» // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Цифровизация в фармации. Процесс трансформации: оценка и перспективы. (г. Тюмень, 17-18 февраля 2023 г.). Тюмень: РИЦ «Айвекс». 2023. С. 30-34.
5. Онегина Л. В., Ваганов М. Д., Бреднева Н. Д., Фирсенко Н. П. Автоматизированная система управления льготным лекарственным обеспечением лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями на примере Аптеки АО «Фармация» // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Цифровизация в фармации. Процесс трансформации: оценка и перспективы. (г. Тюмень, 17-18 февраля 2023 г.). Тюмень: РИЦ «Айвекс». 2023. С. 25-29.

## SUMMARY

### APPLICATION OF ELECTRONIC RECIPES IN ORGANIZATIONAL PROCESSES FOR THE DISPENSION OF MEDICINES TO PREFERRED CATEGORIES OF CITIZENS IN PHARMACY No. 173 JSC «PHARMACY»

**Onegina L.V.**, Master's student 2 years of study in the direction of training 04/32/01 «Public Health»

Heads: **Bredneva N.D.**, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Pharmacy, Institute of Pharmacy,

**Firsenko N.P.**, Ph.D., Associate Professor, Department of Pharmacy, Institute of Pharmacy

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tyumen State Medical University

of the Ministry of Health of Russia

625023, Tyumen Region, Tyumen, st. Odesskaya, 54, Russian Federation

**E-mail:** aurum999t@bk.ru

The paper presents the result of a study of the use of electronic prescriptions in the organizational processes of dispensing medicines to preferential categories of citizens within the framework of information interaction with the Unified Health Information System (Uniform State Health Information System) and the results of an analysis of indicators of preferential drug provision to visitors of pharmacy No. 173 of Pharmacia JSC in Tyumen in order to justify the importance of introducing an electronic prescription into the work of pharmacies and medical organizations in the timely provision of citizens entitled to state social assistance and social support measures with necessary medicines and medical products.

**Key words:** *drug supply, electronic prescription, preferential categories of citizens, information interaction, software product, Unified Health Information System.*

## REFERENCES

1. Study of social function pharmacies in a multi-level system of preferential drug provision to citizens in the Tyumen region / Bredneva N. D., Firsenko N. P., Chikarenko E. I., Osipova A. V., Putintseva A. S., Onegina L. V., Vaganov M. D., Sharshina E. A. // Modern organization of drug provision. 2022. T. 9. No. 4. P. 46-52. (In Russ.)

2. Experience of quality management in the system of preferential drug provision for patients of medical organizations using the example of pharmacy No. 173 of JSC «Pharmacia» / Onegina L. V. Bredneva N. D., Firsenko N. P., Putintseva A. S., Ugryumova T. A. // Materials of the XII Therapeutic Forum «Current issues in the diagnosis and treatment of the most common diseases of internal organs» (Tyumen, November 22-24, 2022). Tyumen: RIC «Ivex». 2022. P. 96-97 (In Russ.)

3. Onegina L. V. Ways to improve preferential drug provision for citizens using digital technologies/Materials of the All-Russian Scientific Forum with international participation «Youth Science Week -2023» dedicated to the 60th anniversary of the founding of Tyumen State Medical University (Tyumen, March 23-25, 2023). Tyumen: RIC «Ivex». 2023. P.414-415 (In Russ.)

4. Experience in introducing prescriptions for drugs generated in the form of electronic documents within the framework of preferential drug provision in Pharmacy No. 173 of Pharmacia JSC / Onegina L. V., Gerdt I. I., Knysch O. I. // Materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation «Digitalization in pharmacy. The transformation process: assessment and prospects. (Tyumen, February 17-18, 2023). Tyumen: RIC «Ivex». 2023. P. 30-34 (In Russ.)

5. Automated system for managing preferential drug provision for persons suffering from cardiovascular diseases using the example of Pharmacy JSC Pharmacy / Onegina L. V., Vaganov M. D., Bredneva N. D., Firsenko N. P. // Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference with international participation «Digitalization in pharmacy. The transformation process: assessment and prospects. (Tyumen, February 17-18, 2023). Tyumen: RIC «Ivex». 2023. P. 25-29 (In Russ.)

УДК 614.27.007

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ ДНЕВНЫХ И НОЧНЫХ СМЕН В УСЛОВИЯХ КРУГЛОСУТОЧНОГО РЕЖИМА РАБОТЫ

**Осипова А.В.**, 5 курс

Руководитель: **Новокрещенов И.В.**, к.пед.н., доцент, доцент кафедры экономики и управления здравоохранением и фармацией (ORCID: 0000-0001-9609-8302)

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского  
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья 112, Российская Федерация

**E-mail:** goncharenkoanna2002@mail.ru

Основное содержание исследования составляет анализ мнения фармацевтических работников с целью выявления основных отличий деятельности работников дневных и ночных смен. На основании представленных данных был сделан вывод, что ночная смена характеризуется меньшим количеством покупателей, повышенными рисками деятельности в ночной период, особенностями ценообразования, связанными с введением «ночных цен», а также иным распределением рабочего времени. Кроме того, в статье были выделены основные факторы, обуславливающие особенности ночной смены: «специфический» контингент покупателей, неоднородность посетительского трафика, а также отсутствие некоторых трудовых функций у работников ночной смены.

**Ключевые слова:** *фармацевтические работники, аптека, ночная смена, дневная смена, круглосуточный режим работы.*

Одной из социальных функций аптечных организаций, обеспечивающих повышение доступности лекарственной помощи населению, является организация торговли в круглосуточном режиме. Введение ночных смен, помимо обеспечения аптечной организации конкурентных преимуществ, создает организационные проблемы, связанные со спецификой работы.

**Цель** исследования заключается в проведении сравнительного анализа деятельности фармацевтических работников дневных и ночных смен в условиях круглосуточного режима работы.

**Задачи** исследования:

1. Изучить мнение фармацевтических работников о специфике работы в дневную и ночную смены.
2. Установить особенности работы сотрудников аптечной организации в ночную смену.

С сентября по ноябрь 2023 года было проведено изучение мнения фармацевтических работников с использованием специально разработанной анкеты на платформе Google Формы. В анонимном анкетировании приняли участие 126 респондентов, средний возраст опрошенных составил  $27,09 \pm 1,32$  (размах показателя от 21 года до 59 лет). 85,7 % респондентов (108 человек) имеют высшее образование, 82 % являются работниками первого стола, 18 % опрошенных работают на руководящих должностях. Для сравнительного анализа деятельности фармацевтических работников дневных и ночных смен респонденты были разделены на две группы: первую составили 93 человека (73,81 %), работающие в дневную смену, вторую – работники ночных смен и опрошенные, работающие в круглосуточном режиме. Обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

21,43 % опрошенных фармацевтических работников в целом отмечают, что круг их обязанностей определен нечетко. При этом 71,43 % работников, занятых в ночную смену, указывают на то, что часто им приходится выполнять работу более низкой квалификации: мыть полы, выносить мусор, осуществлять влажную уборку помещения. Работникам дневных смен, помимо основной работы, чаще всего приходится выполнять работу фасовщиков, то есть принимать и разбирать товар. Структура рабочего времени работников дневных и ночных смен, по мнению респондентов, также отличается. Выполнение основной работы, а именно отпуск лекарственных препаратов, фармацевтическое консультирование покупателей, заполнение учетной документации занимает у работников ночных смен  $64,22 \pm 2,88$  % рабочего времени, а у фармацевтических работников дневной смены на выполнение своих основных трудовых функций уходит  $70,8 \pm 1,89$  % времени. Разница средних показателей доли основного времени рабочего дня сотрудников дневных и ночных смен не достоверна (различие оценивалось с использованием критерия Стьюдента, значение t-критерия составляет 1,89,  $p = 0.061730$ , число степеней свободы  $f = 106$ , критическое значение t-критерия = 1.984, при уровне значимости  $\alpha = 0,05$ ). Время подготовительно-заключительной работы, к которому относится подготовка рабочего места перед началом смены, а также сдача смены занимает  $6,33 \pm 0,53$  % рабочего времени работников ночных смен и  $7,04 \pm 0,47$  % времени работников дневной смены. На организационно-методическую работу, включающую наведение фармацевтического порядка в местах хранения товаров, проверку сроков годности лекарственных препаратов, служебные разговоры по телефону уходит  $11,75 \pm 1,55$  % времени ночных и  $15,1 \pm 0,97$  % времени дневных работников. Нерегламентированные перерывы, связанные с опозданиями к началу смены, личными разговорами по телефону и другими личными делами составляют  $11,85 \pm 0,91$  % рабочего времени ночных работников. У фармацевтических работников дневных смен потери рабочего времени составляют лишь  $2,85 \pm 0,39$  %. Оставшееся время рабочей смены занимают регламентированные перерывы. Они составляют  $5,88 \pm 0,64$  % и  $4,21 \pm 0,18$  % времени работников ночной и дневной смены соответственно. Различия средних показателей доли рабочего времени, отведенного на регламентированные перерывы, могут быть связаны с плотностью потока покупателей во время дневных и ночных смен. Дневные смены чаще всего характеризуются непрерывным посетительским трафиком, в то время как в ночное время суток есть временные промежутки, в которые покупателей нет совсем. Для оценки статистической значимости разницы доли регламентированных перерывов был использован t-критерий Стьюдента. Было установлено, что различия статистически значимы, значение t-критерия составляет 2,51,  $p = 0.013625$ , число степеней свободы  $f = 100$ , критическое значение t-критерия = 1.984, при уровне значимости  $\alpha = 0,05$ . Значительные потери рабочего времени при ночном режиме работы могут быть обусловлены особенностями посетительского трафика в ночное время суток, а также отсутствием некоторых трудовых функций, например, приемки товара. Фармацевтические работники ночных смен указывают, что наибольшее количество посетителей приходит в период с 20:00 до 24:00, а среднее число покупателей за ночную смену составляет  $71,67 \pm 9,40$  человек. При этом количество покупателей в дневную смену находится в пределах  $125,24 \pm 5,42$  человек. Фармацевтические работники отмечают, что организация торговли в круглосуточном режиме может стать источником дополнительной прибыли для аптечной организации, что связано как с увеличением числа покупателей (за счет увеличения продолжительности рабочей смены), так и с особенностями ценообразования, т.е. введением «ночных цен». 54,5 % опрошенных работников ночной смены считают получение дополнительного дохода главным преимуществом круглосуточных аптек. Такое же мнение имеют 48,64 % респондентов, работающих в дневную смену. Кроме того, круглосуточный режим работы положительно влияет на образ аптечной организации в глазах покупателей, что также обеспечивает ей дополнительное конкурентное преимущество. Лишь 2,7 % фармацевтических работников дневных смен указали, что прежде всего круглосуточный режим работы позволит повысить доступность лекарственной помощи населению. При этом никто из опрошенных «ночных» работников не указал в качестве конкурентного преимущества круглосуточных аптек увеличение пользы для покупателей. При переходе на круглосуточный режим работы нельзя не учитывать организационные проблемы, с которыми сталкиваются аптечные организации. В условиях ночного режима работы возникает проблема правильной организации работы персонала, рационального использования сотрудниками рабочего времени с учетом «вынужденных» перерывов. Это подтверждают 45,45 % ночных и 37,83 % дневных работников. Кроме того, руководители аптечных организаций

испытывают сложности, связанные с подбором персонала. Они могут быть обусловлены спецификой работы в ночную смену. Прежде всего, это распространение случаев разбоя, дебоша, кражи товаров аптечного ассортимента, а также необходимость взаимодействия с особой группой покупателей, присущей, в большинстве случаев, только ночным сменам. 45,5 % опрошенных работников ночной смены отмечают, что сталкивались со случаями агрессивного поведения покупателей, которые пытались получить лекарственный препарат без рецепта, еще 36,4 % столкнулись с попыткой кражи лекарственных препаратов. Данные факторы также обуславливают необходимость выделения аптечной организацией дополнительных денежных средств на охрану аптеки и оплату «тревожной сигнализации». При этом введение круглосуточного режима увеличивает доступность лекарственной помощи населению. Респонденты отмечают, что жаропонижающие и обезболивающие лекарственные препараты являются преобладающей группой отпускаемых лекарственных средств как в дневную, так и в ночную смену. При этом в ночное время большим спросом пользуются медицинские изделия (47,6 % продаж) и средства контрацепции (40 %), а во время дневной смены покупатели чаще всего обращаются за противовирусными (54,8 %) и антибактериальными (25,1 %) лекарственными препаратами.

Анализ полученных результатов показывает, что деятельность фармацевтических работников дневных и ночных смен различается. Основные отличия касаются числа покупателей, особенностей ценообразования, неоднородности посетительского трафика и «специфического» характера покупателей, а также иного распределения рабочего времени. Несмотря на то, что большую часть времени у фармацевтических работников как дневных, так и ночных смен занимает выполнение своих основных трудовых функций, потери рабочего времени у работников ночных смен значительно выше, чем у «дневных» работников. Это может быть связано с особенностями посетительского трафика в ночное время суток, который характеризуется неоднородностью и значительно меньшим количеством покупателей, чем в дневные смены.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

06.81.65 Кадры предприятия. Организация труда. Условия труда. Оплата труда. Заработная плата на предприятии

УДК 614.2

### ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ПОТРЕБНОСТИ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

Пимонова Е.Э., студ. 5 курса (ORCID: 0009-0003-8392-841X)

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, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: elizaveta.pimonova@spcru.ru

В статье рассматриваются особенности подходов к прогнозированию потребности в лекарственных препаратах, а также оценивается возможность применения в рамках программ льготного лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации. Отмечена тенденция к увеличению количества показателей и данных, используемых при прогнозировании. Вынесено предположение о перспективах использования усовершенствованных регрессионных моделей, методов машинного обучения, а также комбинаций различных методов.

**Ключевые слова:** прогнозирование, потребность, лекарственные препараты, льготное лекарственное обеспечение.

Своевременная и полная медикаментозная терапия играет решающую роль в вопросах лечения пациентов, улучшения качества жизни, наличия и выраженности осложнений, а также снижения рецидивов хронических заболеваний. Система здравоохранения Российской Федерации предусматривает лекарственное обеспечение наиболее социально-уязвимых слоев населения, определяемых как на основании установленной патологии, так и социального статуса пациента. Прогнозирование потребности в лекарственных препаратах (ЛП) представляет собой количественную оценку необходимого объема ЛП для удовлетворения нужд населения и медицинских организаций, что является особенно актуальным в условиях ограниченного финансирования системы здравоохранения [1-4].

**Цель** настоящего исследования – обзор существующих подходов к прогнозированию потребности в ЛП и возможности их применения в рамках программ льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО). Информационной базой являлись нормативно-правовые акты в сфере обращения ЛП и труды учёных РФ; использовали контент-анализ, сравнительный анализ, метод группировки.

В настоящее время выделяют несколько групп методов, предназначенных для определения потребности в ЛП: нормативные методы, методы экстраполяции, построение многофакторных математических моделей, методы экспертных оценок, а также иные авторские методики [5].

Для отдельных групп ЛП процесс определения потребности четко регламентирован законодательными актами РФ, соответственно, определение потребности для этих препаратов происходит с использованием нормативных методов. Так, обозначены нормативы для расчета общей годовой региональной потребности, а также потребности медицинских

организаций в наркотических и психотропных лекарственных средствах, предназначенных для медицинского применения (списки II и III перечня ПП РФ 681) [6].

К следующей группе методов прогнозирования относят методы экстраполяции тенденций или экспоненциального сглаживания, представляющие собой однофакторные математические модели. Однако существенным недостатком таких моделей является невозможность отслеживания взаимосвязей между изменяющейся средой и потребностью, что делает затруднительным быстрое реагирование на изменения. Так, в рамках исследований Гладуновой Е.П. на основании сравнений установлено, что трендовый метод может быть результативно применен, среди прочих лекарственных форм наркотических анальгетиков, только для определения потребности в парентеральных наркотических ЛП для паллиативной помощи [7]. Потребление данной группы ЛП является достаточно стабильным, что объясняет полученные выводы.

Наиболее популярным методом прогнозирования потребности является построение многофакторных моделей. Большинство ЛП может быть использовано для лечения сразу нескольких нозологий, соответственно при определении потребности следует учитывать ряд дополнительных факторов и их влияние. Например, историю и объемы реализации ЛП по каждой товарной позиции в предыдущие периоды, данные об остатках и остаточных сроках годности, данные о количестве пациентов за учетный период по нозологиям, данные фармакоэкономического анализа [4]. Линник С.В. рассчитывал потребность в ЛП для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО), учитывая количество больных (согласно данным реестра), стадию заболевания, клиническую группу внутри нозологии, частоту распределения всех схем лечения внутри сегмента на каждой стадии, определение длительности лечения, дозировки всех ЛП, входящих в схемы лечения во всех стадиях и клинических группах. При этом для оценки частоты применения схем лечения у каждой из выделенных автором нозологических групп использовались привлеченные эксперты [8]. В работах Жуковой О.А. потребность в ЛП для антибактериальной терапии острого бронхита у детей рассчитывалась исходя из таких показателей как: заболеваемость по данным Росстата, количество пациентов, имеющих показания к лечению на настоящий момент, количество пациентов, имеющих противопоказания к терапии, а также пациентов, обладающих полной непереносимостью антибиотикотерапии. При этом до начала построения модели был проведен анализ клинической эффективности ЛП, что учитывалось в дальнейшей работе. С целью выбора оптимального подхода к прогнозированию потребности в наркотических анальгетиках пациентов с ЗНО Самарской области Гладуновой Е.П. использовались методы факторного, нормативного и трендового анализов. В результате чего на основании данных о численности населения Самарской области, общей заболеваемости и заболеваемости ЗНО, количестве больных, имеющих IV стадию заболевания, построены модели потребления ЛП по отдельным международным непатентованным наименованиям (МНН) с учетом лекарственной формы и дозировки [8].

Для дифференциации факторов, влияющих на потребность в ЛП, может быть осуществлена их группировка на товароведческие и экономические критерии, после чего возможно повторное проведение более детального анализа отдельных компонентов [9]. Данная методика предложена Мельниковой О.А. в качестве способа определения потребности в непродовольственных товарах (в т. ч. ЛП) в условиях влияния различных случайных факторов.

Современные технические возможности значительно упрощают построение математических моделей, снижают трудоемкость прогнозирования и ускоряют предоставление результатов для дальнейших выводов [10]. С этой целью Косяковой Н.В. разработан программный продукт из пяти программных модулей – нормативно-справочная информация, данные пациента, алгоритмы расчета потребности в соответствии с группами ЛП с учетом расчета суточных доз и курса лечения, модуль формирования заявки на лекарственные препараты, блок аналитической информации, позволяющий провести сравнительный анализ потребления. Программа предназначена для автоматизированного сбора информации и формирования оптимальной заявки на ЛП для больных орфанными заболеваниями. Апробация программы была проведена в Ростовской области [11].

В целях увеличения информационного охвата актуально использование методов машинного обучения, однако при работе с большими данными требуется учитывать отдельные особенности, например, сопоставимость величин при расчетах; учет погрешности в соответствии назначаемых препаратов стандартам оказания помощи, наличие технического оснащения и обученных специалистов [10]. Инновационные технологии уже используются в других областях, но для внедрения их в систему здравоохранения требуются дальнейшие исследования, что связано с особенностями прогнозирования потребности в ЛП.

Обращает на себя внимание использование методов прогнозирования потребности в ЛП, базирующихся на комбинации методов с ABC-анализом. Эти ретроспективные методы позволяют оценить состояние номенклатуры ЛП. ABC/VEN включает в себя ABC-анализ как оценку затрат средств на закупку ЛП, и VEN-анализ для распределения на жизненно важные/необходимые/второстепенные [12]. Эти методы часто применяются для оценки состояния ресурсного обеспечения отдельных учреждений, например, Камаевой А.З. при прогнозировании потребности медицинских организаций Республики Татарстан в противоастматических ЛП для лечения в условиях стационара [13], Ивановой Н.В. для разработки организационно-математической модели определения потребности в ЛП для пациентов с артериальной гипертензией на региональном уровне [12].

Кроме того, в работах исследователей используется методика ABC/DDD-анализа для объективного определения потребности в ЛП в рамках ограниченности финансовых ресурсов. Расчет DDD как средней поддерживающей дозы препарата для взрослых пациентов с массой 70 кг и нормальными функциями органов позволяет оценить частоту использования того или иного ЛП [14]. Методология ABC/DDD-анализа использована для обоснования стратегий применения антимикробных препаратов для ряда заболеваний в работах Габбасовой А. А., Жуковой О.А., Сафиуллиной М.Р., Ивановой Н.В. и др. [15].

В рамках ЛЛО при прогнозировании потребности в ЛП для отдельных категорий населения первоочередное внимание уделяют таким основополагающим факторам: количество льготополучателей, особенности ведения пациентов с определенной патологией, уровень и структура заболеваемости, номенклатура зарегистрированных на рынке ЛП, наличие ЛП в рамках отдельного субъекта РФ, сроки поставок. Для оперативного принятия управленческих решений в целях удовлетворения нужд пациентов и создания прозрачной информационной среды в рамках системы здравоохранения существуют реестры граждан, имеющих право на меры поддержки. Постоянная актуализация реестров позволяет использовать их в качестве достоверной информационной базы в прогностических целях.

Таким образом, для всех рассмотренных подходов справедливо утверждение о повышении сложности прогнозирования, увеличение точности прогноза пропорционально количеству факторов, введенных в модель. Оптимальным способом прогнозирования может стать адаптивное комбинирование многофакторных моделей и более простых методов прогнозирования. Для увеличения охвата информации могут быть использованы современные технологии, в том числе инструменты работы с «большими данными».

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Оценка лекарственного обеспечения отдельных категорий населения Санкт-Петербурга / К. А. Ковалева, И. А. Наркевич, О. Д. Немятых, Ю. А. Васягина // Фармация. 2020. Т. 69, № 1. С. 40-47. DOI 10.29296/25419218-2020-01-07 (дата обращения: 11.02.2024).

2. Изучение затрат на фармакотерапию пациентов с внебольничной пневмонией в педиатрической практике с использованием математико-статистических методов анализа / И. А. Наркевич, О. Д. Немятых, Д. Д. Слущаева [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018. Т. 11, № 4. С. 28-37. DOI 10.17749/2070-4909.2018.11.4.028-037.

3. Маркетинговая оценка потенциала российского фармацевтического рынка в рамках этiotропной терапии детей, больных кампилобактериозом / Д. Д. Демченко, К. Д. Ермоленко, Ю. В. Лобзин [и др.] // Детские инфекции. 2022. Т. 21, № 2(79). С. 38-45. DOI 10.22627/2072-8107-2022-21-2-38-45.

4. Наркевич И. А. Цитлинок Е. А. Разработка подходов к оценке эффективности фармакотерапии хронического гепатита С // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023. №4(16). С. 607-618. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.193.

5. Грибова Я. В. Особенности прогнозирования потребности в лекарственных средствах. Вестник Казанского технологического университета. 2011. № 1. С. 171-177.

6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 декабря 2016 г. N 917н «Об утверждении нормативов для расчета потребности в наркотических и психотропных лекарственных средствах, предназначенных для медицинского применения» (с изменениями и дополнениями) // Гарант. URL: <https://base.garant.ru/71570284/> (дата обращения 11.02.2024).

7. Гладунова, Е. П. Пути совершенствования лекарственного обеспечения пациентов со злокачественными новообразованиями / Е. П. Гладунова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014. Т. 16, № 5-4. С. 1488-1495.

8. Планирование медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в субъектах Российской Федерации / В. А. Шелякин, С. А. Линник, Д. А. Третьяков [и др.] // Менеджер здравоохранения. 2023. № 1. С. 60-69. DOI 10.21045/1811-0185-2023-1-60-69.

9. Мельникова, О. А. Модель прогнозирования потребности в непродовольственных товарах: на примере лекарственных средств / О. А. Мельникова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Экономика. Информатика. 2018. Т. 45, № 1. С. 86-92.

10. Моргоева, А. Д. Прогнозирования потребности в льготном лекарственном обеспечении с помощью методов машинного обучения / А. Д. Моргоева // Математические модели техники, технологий и экономики : Материалы Всероссийской научно-практической студенческой конференции, Санкт-Петербург, 10 июня 2020 года. – Санкт-Петербург: ПОЛИТЕХ-ПРЕСС. 2020. С. 70-73.

11. Косякова Н. В. Разработка методических основ для электронного программного продукта по определению потребности в лекарственных средствах для больных орфанными заболеваниями // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 9. С. 40-45.

12. Применение ABC/VEN-анализа для оценки рациональности лекарственного обеспечения медицинской организации / Н. В. Иванова, Е. Е. Васильева, Х. М. Э. Темирбулатова, Н. Т. Гончар // Профилактическая медицина – 2019 : сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 14–15 ноября 2019 года. Том Часть 1. – Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 2019. С. 173-176.

13. Многофакторное математическое моделирование потребности в противоастматических препаратах для медицинских организаций Республики Татарстан / Д. Х. Шакирова, Р. С. Фассахов, А. З. Камаева, К. А. Шубина // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2013. № S6. С. 124-129.

14. Анализ потребления антиретровирусных лекарственных препаратов в Республике Казахстан / И. А. Наркевич, О. Д. Немытых, Д. М. Медведева [и др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2022. № 2(44). С. 22-32. DOI: 10.17116/medtech20224402122.

15. Габбасова Л.А., Шаповалова Ю.С. Роль АТС/DDD – методологии в оптимизации практики применения антибактериальных препаратов в условиях многопрофильного лечебно-профилактического учреждения. Качественная клиническая практика. 2008. № 2. С.39-46.

## SUMMARY

### APPROACHES TO FORECASTING THE NEED FOR MEDICINES FOR PREFERENTIAL DRUG PROVISION

Pimonova E.E., 5<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0003-8392-841X)

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. Petersburg, 1970022, Russian Federation

**E-mail:** elizaveta.pimonova@spcpu.ru

This article examines the specifics of approaches to forecasting the need for medicines, as well as evaluating the possibility of their use within the framework of preferential drug provision programs. There is a tendency to increase the number of indicators and data used in forecasting. An assumption is made about the prospects of using improved regression models, as well as machine methods.

**Key words:** *forecasting, demand, medicines, preferential drug provision.*

## REFERENCES

1. Assessment of drug provision for certain categories of the population of St. Petersburg / K. A. Kovaleva, I. A. Narkevich, O. D. Nemyaty, Yu. A. Vasyagina // Pharmacy. – 2020. – vol. 69, No. 1. – pp. 40-47. – DOI 10.29296/25419218-2020-01-07. (Accessed: 02.02.24) (In Russ.)

2. The study of the costs of pharmacotherapy of patients with community-acquired pneumonia in pediatric practice using mathematical and statistical methods of analysis / I. A. Narkevich, O. D. Nemyatykh, D. D. Siukaeva [et al.] // Pharmacoconomics. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology. 2018. Vol. 11, No. 4. P. 28-37. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.4.028-037. (In Russ.)

3. Marketing assessment of the potential of the Russian pharmaceutical market within the framework of etiotropic therapy of children with campylobacteriosis / D. D. Demchenko, K. D. Ermolenko, Yu. V. Lobzin [et al.] // Children's infections. 2022. Vol. 21, No. 2(79). P. 38-45. DOI: 10.22627/2072-8107-2022-21-2-38-45. (In Russ.)

4. Narkevich, I.A., Tsitlionok E.A. Development of approaches to evaluating the effectiveness of pharmacotherapy for chronic hepatitis C // PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology. 2023. №4(16). P.607-618. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.193. (In Russ.)

5. Gribova Ya. V. «Features of forecasting the need for medicines» Bulletin of Kazan Technological University, No. 1, 2011. P. 171-177. (In Russ.)

6. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 1, 2016 No. 917n «On approval of standards for calculating the need for narcotic and psychotropic medicines intended for medical use» (with amendments and additions)// Garant. URL: <https://base.garant.ru/71570284/> (Accessed: 11.02.24) (In Russ.)

7. Gladunova, E. P. Ways to improve drug provision for patients with malignant neoplasms / E. P. Gladunova // Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2014. Vol. 16, No. 5-4. P. 1488-1495. (In Russ.)

8. Planning of medical care for patients with oncological diseases in the subjects of the Russian Federation / V. A. Shelyakin, S. A. Linnik, D. A. Tretyakov [et al.] // Manager of healthcare. 2023. No. 1. P. 60-69. DOI: 10.21045/1811-0185-2023-1-60-69. (In Russ.)

9. Melnikova, O. A. Model of forecasting the need for non-food products: on the example of medicines / O. A. Melnikova // Scientific bulletin of the Belgorod State University. Series: Economics. Computer science. 2018. Vol. 45, No 1. P. 86-92. (In Russ.)

10. Morgoeva, A.D. Forecasting the need for preferential drug provision using machine learning methods / A.D. Morgoeva // Mathematical models of engineering, technology and economics : Materials of the All-Russian Scientific and Practical Student Conference, St. Petersburg, June 10, 2020. – St. Petersburg: POLYTECH PRESS. 2020. P. 70-73. (In Russ.)

11. Kosyakova, N. V. Development of methodological foundations for an electronic software product to determine the need for medicines for patients with orphan diseases / N. V. Kosyakova // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2018. No. 9. P. 40-45.

12. Application of ABC/VEN analysis to assess the rationality of drug provision of a medical organization / N. V. Ivanova, E. E. Vasilyeva, H. M. E. Temirbulatova, N. T. Gonchar // Preventive medicine – 2019 : collection of scientific papers of the All-Russian scientific and practical conference with international participation, St. Petersburg, November 14-15, 2019 of the year. Volume Part 1. – St. Petersburg: I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, 2019. P. 173-176. (In Russ.)

13. Multifactorial mathematical modeling of the need for anti-asthma drugs for medical organizations of the Republic of Tatarstan / D. H. Shakirova, R. S. Fassakhov, A. Z. Kamaeva, K. A. Shubina // Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine. 2013. No. S6. P. 124-129. (In Russ.)

14. Analysis of consumption of antiretroviral drugs in the Republic of Kazakhstan / I. A. Narkevich, O. D. Nemyatykh, D. M. Medvedeva [et al.] // Medical technologies. Evaluation and selection. 2022. № 2(44). P. 22-32. DOI: 10.17116/medtech20224402122. (In Russ.)

15. Gabbasova L.A., Shapovalova Y.S. The role of ATC/DDD methodology in optimizing the practice of using antibacterial drugs in a multidisciplinary medical and preventive institution. High-quality clinical practice. 2008. №2. P.39-46. (In Russ.)

УДК 615.12:616-082(045)

## СПЕЦИФИКА РАБОТЫ АПТЕК МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Пиунова О.А., 5 курс (ORCID: 0009-0001-8867-3343)

Руководитель: **Смотрова Ю.Н.**, канд.фарм.наук, доцент кафедры экономики и управления здравоохранением и фармацевцией (ORCID: 0000-0003-3995-834X)  
Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского  
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112, Российская Федерация

**E-mail:** piunovaolya7@gmail.com

Целью исследования выступило выявление специфики работы больничной аптеки на основании мнения фармацевтических специалистов. Исследование проводилось методом анкетирования фармацевтических работников с помощью разработанной онлайн-анкеты. Определено, что, по мнению фармацевтических работников, больничная аптека имеет специфические аспекты деятельности, такие как отсутствие взаимодействия с конечными потребителями, отсутствие касс и наличных расчетов. Большинство опрошенных считают, что больничная аптека должна выполнять производственную функцию. Также были определены основные проблемы больничных аптек, заключающиеся в недостаточном финансировании, несовременности нормативно-правовой и материально-технической базы.

**Ключевые слова:** *больничная аптека, фармацевтические работницы, аптека медицинской организации.*

Больничная аптека является важной составляющей системы здравоохранения и неотъемлемой частью инфраструктуры, обеспечивающей непрерывное лечение пациентов. В современных условиях в работе больничной аптеки возникают многочисленные трудности, связанные с отсутствием актуальной нормативно-правовой базы и нормативов параметров, существенно влияющих на ее деятельность.

**Цель исследования:** выявить специфику работы больничной аптеки на основании мнения фармацевтических специалистов.

### **Задачи исследования:**

1. Выявить отличия работы больничной аптеки от аптеки, обслуживающей население.
2. Определить основные проблемы в работе аптек медицинских организаций.

Исследование проводилось методом анкетирования фармацевтических работников с помощью разработанной онлайн-анкеты, состоящей из 14 вопросов, с использованием платформы Google forms: 6 вопросов паспортной части (пол, возраст, образование, стаж работы, должность, место работы) и 8 вопросов основной части (вопросы по теме исследования). В анкете использовались вопросы закрытого типа, предполагающие выбор одного варианта ответа из предложенных, вопросы с выбором нескольких вариантов ответа (многовариантные вопросы закрытого типа), полужакрытые вопросы с возможностью указания собственного варианта ответа или выбора из предложенных вариантов и вопросы, предполагающие ранжирование вариантов ответов по степени значимости.

Обработка данных производилась методами описательной статистики, для определения статистически значимой связи между качественными характеристиками использовался расчёт критерия Пирсона  $\chi^2$ .

В опросе принял участие 101 респондент, из которых большую часть составили женщины – 88,1 %. Средний возраст работников составил  $35,44 \pm 1,14$  лет. Преобладающее число участников опроса (76,2 %) имеют высшее фармацевтическое образование. Чуть больше половины фармацевтических работников работают в больничной аптеке – 56,4 %. Большая часть опрошенных занимают в аптеке рядовые должности: провизор (41,6 %) и фармацевт (26,7 %) – на руководящих должностях работают 24,8 % респондентов. Средний стаж работы составляет  $11,80 \pm 1,06$  лет.

Значительное число респондентов отмечают, что больничная аптека является привлекательным местом работы (67,3 %). В качестве положительных аспектов её работы респонденты выделяют отсутствие непосредственного общения с пациентами (71,3 %) и необходимости работать с контрольно-кассовой техникой (73,3 %), а также комфортный рабочий график (68,3 %). Среди негативных сторон работы в больничной аптеке опрошенные отмечают существенное количество должностных обязанностей (61,4 %), высокую нагрузку на каждого специалиста (55,4 %) и большое количество отчетной документации (57,4 %).

Методом ранжирования было выявлено, что фармацевтические работники считают главными задачами аптек медицинских организаций отпуск лекарственных препаратов отделениям медицинской организации и перевязочных материалов, а также контроль качества товаров при приемке и обеспечение их хранения (табл. 1). Второе место по значимости занимают такие функции, как оформление документации, работа с требованиями от отделений медицинской организации и участие в планировании закупок товара. Наименее значимой функцией респонденты считают анализ рынка медицинских и фармацевтических товаров.

**Таблица 1 – Значимость функций больничной аптеки по мнению фармацевтических работников**

Функция	Средний ранг
Контроль качества товара при приемке	2,26±0,22
Комплектация заказов, отпуск отделениям ЛП, перевязочных материалов, предметов ухода за пациентами, дезинфицирующих средств и других товаров	2,27±0,23
Хранение товара	2,29±0,21
Оформление документации	2,61±0,23
Участие в планировании закупок товара	2,66±0,21
Прием требований от отделений медицинской организации, контроль за правильностью их оформления, регистрация	2,66±0,22
Изготовление экстенпоральных ЛП по требованиям отделений медицинской организации	3,08±0,25
Анализ рынка (выбор поставщиков и т.п.)	3,24±0,24

Экстенпоральное изготовление лекарственных препаратов не было отмечено в числе важнейших функций аптеки медицинской организации, однако 63,4 % респондентов считают, что выполнение производственной функции в больничных аптеках необходимо. Опрошенные выделяют следующие аспекты экстенпорального изготовления: 48,5 % указывают, что экстенпоральные лекарственные формы учитывают характеристики каждого пациента, такие как возраст, склонность к аллергическим реакциям и т.п.; 13,9 % отмечают, что промышленностью производится не весь перечень лекарственных препаратов, а 16,8 % респондентов обращают внимание на факт отсутствия всех необходимых фасовок для лекарственных препаратов. При этом мнение респондентов не обнаруживает статистически значимой связи с их возрастом, должностью и местом работы ( $\chi^2 < 3,841$  при  $p < 0,05$ ,  $df = 1$ ).

Значимость большинства проблем в работе больничной аптеки для фармацевтических работников приблизительно одинакова (табл. 2), большая часть их них имеют высокие ранговые места. Тем не менее, в качестве основной проблемы можно выделить неполноценное финансовое обеспечение аптек медицинских организаций.

**Таблица 2 – Значимость проблем больничных аптек по мнению фармацевтических работников**

Проблема	Средний ранг
Недостаточное финансирование	2,03±0,17
Морально устаревшая нормативно-правовая база	2,37±0,17
Недооценка роли аптек медицинских организаций в организации рациональной фармакотерапии	2,39±0,20
Недостаточное внедрение автоматизации в работу больничных аптек	2,46±0,18
Слабая материально-техническая база	2,47±0,18
Дефицит фармацевтических кадров и отсутствие у них мотивации к работе в аптеке медицинской организации	2,51±0,19
Отсутствие внутрибольничного фармацевтического контроля	3,38±0,21

В условиях отсутствия утвержденных штатных нормативов для больничных аптек респондентам предлагалось ранжировать критерии, которые могут влиять на определение штатной численности сотрудников больничных аптек (табл. 3). В качестве основных параметров работы респонденты отметили объем отпуска медицинских товаров, число и профиль обслуживаемых коек, число обслуживаемых отделений.

**Таблица 3 – Значимость критериев, определяющих штатные нормативы в аптеке медицинской организации, по мнению фармацевтических работников**

Критерий	Средний ранг
Объем отпуска медицинских товаров подразделениям	1,77±0,12
Число и профиль обслуживаемых коек	1,89±0,13
Число обслуживаемых отделений медицинской организации	1,94±0,12
Мнением руководства медицинской организации	2,68±0,15
Вид аптеки	2,69±0,15
Площадь аптеки	3,15±0,14

Результаты проведенного исследования показали, что работа больничной аптеки имеет свои специфические аспекты. Основные из них заключаются в отпуске отделениям медицинских организаций лекарственных препаратов и перевязочных материалов, отсутствии касс и торгового зала и возможности экстенпорального изготовления лекарственных форм. Также в ходе изучения мнения фармацевтических работников были выявлены основные проблемы, с которыми сталкиваются аптеки медицинских организаций: они включают в себя неполное финансовое обеспечение, а также неактуальность нормативно-правовой и материально-технической баз, что может отрицательно сказываться на доступности и качестве медицинской помощи.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.88 Материально-техническое снабжение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

УДК 615.2: 578.834.1

### КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ДИАГНОЗОМ COVID-19 (НА ПРИМЕРЕ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН)

Ручка В.В.<sup>1</sup>, студ. 4 курса, Хуснутдинова М.И.<sup>1</sup>, студ. 4 курса, Булатова С.А.<sup>1</sup>, студ. 4 курса, Валова Е.В.<sup>1</sup>, студ. 4 курса, Бидан Н.М.<sup>2</sup>, маг. каф. ОУЭФиКФ

Руководители: Демченко Д.Д.<sup>1</sup>, кандидат фармацевтических наук, доцент (ORCID: 0000-0002-8736-3298), Серикбаева Э.А.<sup>2</sup>, PhD, доцент (ORCID: 0000-0003-3576-0993)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова 050012, г. Алмата, ул. Толе Би, д. 94, Республика Казахстан

E-mail: valeriy.ruchka@spcpu.ru

Проведено исследование структуры потребления лекарственных препаратов и анализ затрат на терапию коронавирусной инфекции COVID-19 (SARS-CoV-2) в условиях стационарного лечения детей. Оценка потребления лекарственных препаратов позволяет утверждать, что наиболее часто для терапии исследуемой патологии применяются антибактериальные препараты. Результаты позволяют сделать вывод, что в процессе стационарного лечения детей лидирует группа J01DD «Цефалоспорины III поколения» как в структуре стоимостных затрат (44,97 %), так и по частоте врачебных назначений (29,57 %), охватывая 18,75 % номенклатуры.

**Ключевые слова:** COVID-19, педиатрия, антибактериальная терапия, структура потребления; лекарственное обеспечение.

Стратегией лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года обозначены векторы развития системы здравоохранения, одним из которых является создание эффективной системы рационального использования лекарственных препаратов. Особенно остро эта проблема сказалась на системах здравоохранения в пандемический период. Именно пандемия ознаменовала собой новый этап развития, что несомненно привело к пересмотру принципов и подходов к лекарственному обеспечению пациентов [1-3].

**Цель** работы: комплексная оценка фармакотерапии пациентов педиатрического профиля с диагнозом Covid-19 в условиях стационарного лечения.

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ выписок из 176 медицинских карт и листов назначений пациентов с диагнозом «Covid-19, вирус идентифицирован» в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, проходивших лечение в многопрофильной медицинской организации г. Алматы Республики Казахстан.

**Методы исследования** включали контент-анализ, агрегирование данных, сравнительный анализ, частотный анализ, вертикальный анализ потребления, метод группировки, графический и табличный методы анализа. Обработка данных проводилась с использованием MS Excel 2019. Глубина исследования – 1 год. Информацию из медицинских карт и листов назначений стационарных пациентов заносили в специально разработанную базу данных для дальнейших подсчетов и интерпретации данных.

В работе представлен профиль пациента в условиях стационарного лечения детей с диагнозом «Covid-19, вирус идентифицирован» на примере медицинской организации г. Алматы Республики Казахстан. Проведенный анализ демографических характеристик помог смоделировать среднестатистический портрет педиатрического пациента. Установлено, что Covid-19 болеют все возрастные группы с превалированием детей от 1 до 7 лет, на долю которых приходится более половины больных (57,3 %). Средний возраст пациентов составил  $6 \pm 4,86$  (табл. 1) [4-6].

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрастам

Возрастной период	Границы возрастного периода	Количество больных, чел.	В % отношении ко всей выборке	Продолжительность лечения, сут.
1	до 1 года	12	6,81	7,30 $\pm$ 2,82
2	1-3 лет	51	28,98	7,29 $\pm$ 2,72
3	3-7 лет	50	28,41	7,24 $\pm$ 2,74
4	7-12 лет	34	19,32	7,24 $\pm$ 2,74
5	12-18 лет	29	16,48	7,27 $\pm$ 2,82

Ретроспективный анализ медицинских карт стационарных больных показал, что по гендерному признаку в структуре заболеваемости лидируют мальчики с охватом 58 % (102 абс.), а девочки составляют 42 % (74 абс.). Средняя длительность

госпитализации пациентов, находящихся на стационарном лечении с диагнозом Covid-19, составила  $7,26 \pm 2,7$ . Обнаружено, что 67 % детей находились в контакте с людьми, у которых был диагностирован ранее COVID-19.

При поступлении пациентов на стационарное лечение наиболее часто встречались такие симптомы, как малопродуктивный кашель (64,4 %), жесткое дыхание (49,7 %), везикулярное дыхание (27,7 %). У 43 % госпитализированных пациентов регистрировалась повышенная температура тела. Интервальные значения от  $38,0^\circ\text{C}$  до  $39,9^\circ\text{C}$  фиксировались у 65 % больных, интервал от  $37,0^\circ\text{C}$  до  $37,9^\circ\text{C}$  у 34 % и от  $40^\circ\text{C}$  до  $40,9^\circ\text{C}$  была зарегистрирована у 1 % пациентов. Также отмечались такие симптомы, как потеря обоняния (3,9 %), потеря вкуса (2,8 %) и др. (табл. 2).

**Таблица 2 – Основные симптомы пациентов при поступлении в стационар**

Симптомы при поступлении	Число симптомов, абс.	Удельный вес в выборке, %
Повышенная температура тела	46	26
Одышка	13	7,3
Кашель малопродуктивный	114	64,4
Кашель продуктивный	21	4,8
Хрипы	16	9,03
Жесткое дыхание	88	49,7
Везикулярное дыхание	49	27,7
Ослабленное дыхание	13	7,3
Потеря обоняния	7	3,9
Боли в суставах	6	3,4
Потеря вкуса	5	2,8

В ходе анализа установлено, что уровень сатурации при поступлении в стационар оценивался у 81 % пациентов, из которых у 6 % больных отмечено низкое содержание кислорода в крови – 90 % (при норме у детей – не ниже 95 %).

Выявлено, что при поступлении в стационар у 22 % больных была проведена рентгенография грудной клетки, результаты которой диагностировали у 56 % детей пневмонию, а у 44 % – бронхит.

Проведенный ретроспективный анализ стационарных карт показал, что 46,59 % поступивших пациентов имели сопутствующие патологии, в структуре которых наибольшую долю занимают J00-J99 «Болезни органов дыхания» (89,23 %). Среди них преобладают такие заболевания, как острый бронхит (33,3 %) острый фарингит (12,9 %) и острый ларингит с трахеитом (13,98 %) (табл. 3).

**Таблица 3 – Распределение пациентов по структуре сопутствующих заболеваний**

Патология	Число сопутствующих патологий	Удельный вес в выборке, %
A00-A09 Кишечные инфекции	2	3,23
E00-E90 Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	1	2,15
I00-I99 Болезни системы кровообращения	1	1,08
J00-J06 Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей	5	31,18
J09-J18 Грипп и пневмония	3	12,90
J20-J22 Другие острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей	1	33,33
J30-J39 Другие болезни верхних дыхательных путей	1	1,07
J40-J47 Хронические болезни нижних дыхательных путей	1	1,07
J95-J99 Другие болезни органов дыхания	1	9,68
K00-K93 Болезни органов пищеварения	1	1,08
R00-R99 Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	1	3,23

Дальнейший анализ медицинских карт и листов назначений стационарных больных показал, что в качестве терапии при COVID-19 чаще всего применяются антибактериальные препараты. Углубленный анализ структуры потребления продемонстрировал, что в 29,57 % случаях назначаются препараты, входящие в группу J01DD «Цефалоспорины III поколения», удельный вес которых в стоимостном выражении составил 44,97 %, охватывая 18,75 % номенклатуры (табл. 4).

**Таблица 4 – Структура потребления группы J01 «Антибактериальные препараты системного действия»**

АТХ-группа	Количество наименований, ед.	Частота назначений, %	Удельный вес в стоимостных затратах, %	Удельный вес в номенклатуре, %
<b>J01DD Цефалоспорины III поколения</b>	<b>3</b>	<b>29,57</b>	<b>44,97</b>	<b>18,75</b>
J01DE Цефалоспорины IV поколения	1	0,54	11,64	6,25
J01CA Пенициллины широкого спектра действия	1	2,69	0,76	6,25
J01CR Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибитором бета-лактамаз	1	0,54	1,70	6,25
J01DB Цефалоспорины I поколения	1	<b>19,89</b>	4,55	6,25
J01FA Макролиды	3	18,28	9,83	18,75
J01DC Цефалоспорины II поколения	1	<b>22,04</b>	24,19	6,25
J01FF Линкозамиды	1	0,54	0,07	6,25
J01GB Прочие аминогликозиды	2	2,68	0,57	12,5
J01MA Фторхинолоны	2	3,23	1,72	12,5
Итого	16	100	100	100

В структуре назначений лекарственных препаратов встречаются комбинированные схемы в 4,5 % случаев. Сравнительный анализ фармакотерапии показал, что чаще всего назначаются препараты под международным непатентованным наименованием цефуроксим (41 %) и цефазолин (35 %), при этом длительность госпитализации дольше и составляет  $7,85 \pm 2,79$  и  $7,09 \pm 2,79$  дней соответственно. При анализе стоимости болезни выявлено, что терапия цефуроксимом обходится медицинской организации дороже, чем при назначении других антибактериальных препаратов. Данные представлены в таблице 5.

**Таблица 5 – Частота и эффективность стратегий антибактериальной терапии**

Стратегия	Частота назначений, n (%)	Стоимость, руб, n (%)	Медиана, руб	Длительность госпитализации, сут
Цеф III + Зитмак	1,70	7188,54 (4,40)	2321,98	$7,33 \pm 3,51$
Цеф III + Зитмак + Амикацин	0,57	1665,58 (1,02)	-	11
Цефазолин + Зитмак	1,12	1775,76 (1,09)	-	$8,5 \pm 1,34$
Цефазолин + Гентамицин	0,57	2629,4 (1,61)	-	9
Зитмак+Сиспрес	0,57	192,72 (0,12)	-	1
Цефтриаксон+Сиспрес	0,57	321,6 (0,20)	-	7
Азитромицин	15,34	14686,29 (8,98)	454,64	$6 \pm 1,94$
Ампициллин	2,84	1238,4 (0,76)	108	$7 \pm 0,71$
Амоксициллин + Клавулановая кислота (Амоксиклав)	0,57	2772 (1,70)	-	11
Цефуроксим	23,30	39486,78 (24,15)	948,19	$7,85 \pm 2,79$
Цефтриаксон	16,48	7918 (4,84)	266	$6,61 \pm 1,87$
Цефтазидим	3,98	6972 (4,26)	830	$6,71 \pm 2,06$
Цефазолин	19,89	6251,6 (3,82)	144	$7,09 \pm 2,79$
Цеф III	7,39	48393 (29,60)	3962	$9,38 \pm 4,13$
Ципрофлоксацин (Сиспрес)	2,27	2694,8 (1,65)	234	$8 \pm 1,63$
Меропенем	0,57	19008 (11,62)	-	10
Линкомицин	0,57	106,4 (0,06)	-	7
Амикацин	1,70	205,2 (0,12)	76	$9,33 \pm 2,31$
Всего	100	163506,07 (100)	-	-

Анализ структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с COVID-19 показал, что наиболее уязвимая популяция представлена детьми в возрасте от 1 года до 7 лет, преимущественно мальчиками. При этом у 46,59 % зарегистрированы сопутствующие заболевания, в структуре которых наибольшую долю занимают J00-J99 «Болезни органов дыхания» (89,23 %). Оценка потребления лекарственных препаратов позволяет утверждать, что по величине стоимостных затрат и частоте назначения преобладают препараты группы J01DD «Цефалоспорины III поколения» (44,97 % и 29,57 %, соответственно). При этом наибольший вклад вносит цефуроксим с охватом 23,3 % в частоте назначений у стационарных пациентов.

Данные исследования могут послужить основанием для формирования единого перечня лекарственных препаратов для терапии Covid-19 у детей, рекомендованный для включения в формуляр медицинских организаций.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Principles of rational COVID-19 therapy in pediatrics / O. D. Nemyatykh [et al.] // Journal of Clinical Medicine. 2023. Vol. 12(14). P. 4731. doi.org/10.3390/jcm12144731.
2. Система фармаконадзора: международный опыт и перспективы России / И. А. Наркевич [и др.] // Фармация. 2016. № 7(65). С. 3-7.
3. Структурный анализ ассортимента лекарственных средств для этиопатогенетической терапии детей, больных острыми вирусными инфекциями / И.А. Наркевич [и др.] // Формулы фармации. 2020. № 2(2). С. 20-28. doi.org/10.17816/phf34093.
4. Оценка структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей, больных ОРВИ / И.А. Наркевич [и др.] // Детские инфекции. 2020. Т. 19. №. 2 (71). С. 47-51. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-47-51.
5. Исследование структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с внебольничной пневмонией. / Д. Д. Сиукаева [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018. № 3(11). С. 8-12. doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.3-008-012.
6. Наркевич И. А., Цитлионок Е. А. Разработка подходов к оценке эффективности фармакотерапии хронического гепатита С // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.. 2023. Т. 16. № 4. С. 607-618. doi.org/10.17749/2070-4909.

## SUMMARY

### COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF PHARMACOTHERAPY COVID-19 IN PEDIATRICS (ON THE EXAMPLE OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN)

**Ruchka V.V.**<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student, **Khusnutdinova M.I.**<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student,  
**Bulatova S.A.**<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student, **Valova E.V.**<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student, **Bidan N.M.**<sup>2</sup>, Master  
Supervisors: **Demchenko D.D.**<sup>1</sup>, Ph.D., Assoc. Prof. (ORCID: 0000-0002-8736-3298),  
**Serikbaeva E.A.**<sup>2</sup>, Assoc. Prof., Ph.D. (ORCID: 0000-0003-3576-0993)

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197022, Saint-Petersburg, prof. Popova st., 14A, Russia

<sup>2</sup>Kazakh National Medical University S.D. Asfendiyarov  
050012, Almaty, 94 Tole Bi Str, Republic of Kazakhstan

**E-mail:** valeriya.ruchka@spccpu.ru

A study of the structure of drug consumption and an analysis of the costs of therapy for COVID-19 coronavirus infection (SARS-CoV-2) in the conditions of inpatient treatment of children was conducted. The assessment of drug consumption suggests that antibacterial drugs are most often used for the treatment of the pathology under study. The results allow us to conclude that in the process of inpatient treatment of children, the J01DD group «Cephalosporins of the third generation» leads both in the structure of cost costs (44,97 %) and in the frequency of medical appointments (29,57 %), covering 18,75 % of the nomenclature.

**Key words:** COVID-19, pediatrics, antibacterial therapy, consumption structure, drug provision.

## REFERENCES

1. Principles of rational COVID-19 therapy in pediatrics. Journal of Clinical / O. D. Nemyatykh [et al.]// Medicine. 2023. Vol. 12(14). P. 4731. doi.org/10.3390/jcm12144731.
2. Pharmacovigilance system: international experience and prospects for Russia / I. A. Narkevich [et al.] // Pharmacia. 2016. № 7(65). P. 3-7. (In Russ.)
3. Structural analysis of the range of drugs for etiopathogenetic therapy of children with acute viral infections / I. A. Narkevich [et al.] // Formulas Pharmacia. 2020. № 2(2). P. 20-28. doi.org/10.17816/phf34093. (In Russ.)
4. Assessment of the structure of drug consumption in the inpatient treatment of children with acute respiratory infections / I. A. Narkevich [et al.] // Pediatric Infections. 2020. Vol. 19. № 2(71). P. 47-51. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-47-51. (In Russ.)
5. Study of the structure of drug consumption in the conditions of inpatient treatment of children with out-of-hospital pneumonia. / D. D. Siukaeva [et al.]// Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2018. № 3(11). P. 8-12. doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.3-008-012. (In Russ.)
6. Narkevich I. A., Tsitlionok E. A. Development of approaches to assess the effectiveness of pharmacotherapy of chronic hepatitis C // Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2023. Vol. 16. № 4. P. 607-618. doi.org/10.17749/2070-4909. (In Russ.)

## МНОГОВЕКТОРНАЯ ОЦЕНКА ДОСТУПНОСТИ И КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НА УРОВНЕ СУБЪЕКТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Черноносова А.А., 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:** anna.chernonosova@spcpu.ru

Изучено нормативно-правовое регулирование лекарственной помощи гражданам Российской Федерации. Проанализированы основные цели и задачи Стратегии лекарственного населения Российской Федерации до 2025 г. Рассмотрены понятия «лекарственное обеспечение», «качество лекарственного обеспечения» и «доступность лекарственного обеспечения», выявлены основные направления и критерии для их оценки.

**Ключевые слова:** *лекарственная помощь, лекарственное обеспечение, национальная лекарственная политика, физическая и экономическая доступность лекарственного обеспечения, качество лекарственного обеспечения, федеральные и региональные программы льготного лекарственного обеспечения.*

В мире не существует абсолютно идеальной системы лекарственного обеспечения (ЛО), которая бы устраивала всех участников процесса. Система ЛО в каждой стране складывается из целого ряда факторов, которые обусловлены историческими предпосылками, уровнем экономического развития, рождаемости, смертности и заболеваемости населения, состоянием собственной фармацевтической промышленности.

Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ) от 13 февраля 2013 года № 66 «Об утверждении Стратегии ЛО населения РФ на период до 2025 года и плана ее реализации» были установлены цели и определены приоритетные социально-экономические задачи для решения проблем, связанных с качеством медицинской помощи (МП) и удовлетворенностью населения этой помощью в части ЛО на среднесрочную перспективу [1]. Целью Стратегии является повышение доступности качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения для удовлетворения потребностей населения и системы здравоохранения на основе формирования рациональной и сбалансированной с имеющимися ресурсами системы ЛО населения РФ. Для достижения обозначенной цели в документе представлено 5 основных задач и показатели эффективности их выполнения (табл. 1).

**Таблица 1 – Основные задачи Стратегии ЛО и показатели эффективности их выполнения**

Задачи реализации Стратегии	Индикаторы реализации
<b>Задача 1.</b> Обеспечение рационального использования ЛП для медицинского применения.	<b>1) Удовлетворение потребности</b> отдельных категорий граждан в <b>необходимых ЛП</b> для медицинского применения, обеспечение которыми осуществляется <b>за счет средств федерального бюджета</b> (процент); <b>2) Удовлетворение потребности</b> отдельных категорий граждан в <b>необходимых ЛП</b> для медицинского применения, обеспечение которыми осуществляется <b>за счет средств бюджетов субъектов РФ</b> (процент); <b>3) Увеличение объема иммунизации и расширение видов прививок</b> , включенных в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям (динамика роста объема сделанных прививок по отношению к исходному уровню); <b>4) Показатель смертности от болезней кровообращения;</b> <b>5) Показатель смертности от новообразований</b> (в том числе злокачественных).
<b>Задача 2.</b> Совершенствование порядков формирования перечней ЛП для медицинского применения, обеспечение которыми осуществляется в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам МП, а также в рамках оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг.	<b>1) Производство отечественных ЛП</b> для медицинского применения по номенклатуре перечней, обеспечение которыми осуществляется в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам МП, а также в рамках оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг (процент).
<b>Задача 3.</b> Обеспечение безопасности, эффективности и качества ЛП для медицинского применения.	<b>1) Показатель выявления фальсифицированных и недоброкачественных ЛП</b> для медицинского применения (процент к предыдущему периоду); <b>2) Поддержание эпидемического благополучия населения при инфекциях, контролируемых вакцинами</b> (стабилизация заболеваемости на низких уровнях).

Задачи реализации Стратегии	Индикаторы реализации
<b>Задача 4.</b> Совершенствование государственного регулирования цен на ЛП для медицинского применения, обеспечение которыми осуществляется в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам МП, а также в рамках оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг.	<b>1) Индекс роста цен на ЛП</b> для медицинского применения по номенклатуре перечней, обеспечение которыми осуществляется в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам МП, а также в рамках оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг.
<b>Задача 5.</b> Повышение квалификации медицинских и фармацевтических работников.	<b>1) Доля медицинских и фармацевтических работников, повысивших квалификацию</b> по вопросам рациональной лекарственной терапии, основанной на принципах доказательной медицины (процент).
В целом по всем задачам Стратегии	<b>1) Частота госпитализации</b> (процент к предыдущему периоду); <b>2) Ожидаемая продолжительность</b> жизни при рождении; <b>3) Показатели смертности</b> от всех причин (процент).

Реализация Стратегии предполагает три последовательных этапа:

- **I этап** (2013 – 2015 годы) был направлен на совершенствование нормативно-правовых актов (НПА) в сфере ЛО населения;
- **II этап** (2015 – 2020 годы) включал разработку и апробацию пилотных проектов по совершенствованию ЛО населения на территориях субъектов РФ: во-первых, поиска оптимальной для нашей модели референтного ценообразования на ЛП, создающей возможности для исключения рисков неуправляемого роста цен на ЛП; во-вторых, пилотных проектов по снижению межрегиональной дифференциации в ЛО льготных категорий граждан и созданию дополнительных стимулов к повышению ответственности граждан за свое здоровье и формированию здорового образа жизни;
- **III этап** (2021 – 2025 годы) идёт в настоящее время и предусматривает внедрение эффективных моделей ЛО на территории.

Таким образом, реализация Стратегии ЛО населения РФ на основе эффективного взаимодействия заинтересованных федеральных органов исполнительной власти, органов исполнительной власти субъектов РФ и общественных организаций позволит существенно повысить качество и доступность ЛО и, в целом, МП населению страны, что позитивно скажется на всех основных параметрах здоровья граждан (в соответствии с задачами государственной программы развития здравоохранения).

Целью настоящей работы являлась многовекторная оценка доступности и качества ЛО на уровне субъекта РФ.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

- 1) Проанализировать основные цели и задачи Стратегии ЛО населения Российской Федерации до 2025 г. Изучить нормативно-правовое регулирование лекарственной помощи гражданам РФ;
- 2) Рассмотреть понятия «ЛО», «качество ЛО» и «доступность ЛО»;
- 3) Выявить основные направления и критерии для оценки качества и доступности ЛО населения РФ.

Методологическую основу работы составляют законодательство РФ и нормативно-правовые акты в части ЛО. Исследование проводилось с использованием материалов, размещённых на официальном сайте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, а также публикаций отечественных авторов, посвящённых вопросам ЛО населения РФ. В процессе проведения исследования применялись следующие методы: системный, логический, контент-анализ, сравнительный.

Качество и доступность фармацевтической помощи для всех слоев населения, независимо от мест их проживания и доходов, является одной из важных проблем на сегодняшний день. В федеральных законах, закрепляющих право граждан на охрану здоровья и МП, как правило, применяется термин «ЛО», являющийся одним из этапов лекарственной помощи. Однако чётко сформулированного определения в нормативной документации для него не представлено, как и для понятий «доступность ЛО» и «качество ЛО»; также, не определены критерии для целостной оценки качества и доступности ЛО. Постановлением Правительства (ПП) РФ от 28.12.2023 № 2353 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам МП на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов» установлены критерии доступности и качества МП. Следует отметить, что понятие МП довольно обширное и включает в себя лекарственную помощь, критерии качества и доступности для которой на сегодняшний день также отсутствуют на законодательном уровне [2].

Понятие ЛО в статье 80 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» определено как обеспечение граждан лекарственными средствами (ЛС), входящими в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), осуществляемое в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам первичной медико-санитарной МП, помощи в условиях дневного стационара и в неотложной форме, специализированной МП, в т.ч. высокотехнологичной, скорой МП, а также скорой специализированной, паллиативной МП в стационарных условиях [3].

В Федеральном законе от 17.07.1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» ЛО трактуется как право определенных категорий граждан на обеспечение ЛС по рецептам [4]. Подобная правовая позиция отражена также и в ряде подзаконных актов, определяющих предоставление ЛС бесплатно в амбулаторных условиях за счет средств федерального бюджета для граждан, имеющих определенные нозологии.

Эти подходы отражают направления национальной лекарственной политики (НЛП), под которой в мировой практике понимают официальный документ, утвержденный на правительственном уровне и передающий международно-признанные принципы, концепции и управленческие механизмы: перечень ЖНВЛП, государственная политика развития отечественного производства ЛС, акцент на воспроизведенные ЛС, тендерные механизмы закупок, рациональное использование ЛС.

Согласно представлениям ВОЗ НЛП призвана обеспечивать справедливость и устойчивость сферы АО и представляет собой комплекс мероприятий, каждое из которых играет важную роль в достижении целей, представленных на рисунке.



Рисунок. Основные компоненты НЛП

Главной же целью модернизации здравоохранения РФ является повышение доступности и качества МП, оказываемой широким слоям населения, при этом важнейшей социально-значимой составляющей данной задачи является рациональное обеспечение пациентов необходимыми эффективными и качественными ЛС.

Как показал обзор литературы, показатели доступности АО населению на уровне субъекта РФ следует рассматривать относительно двух направлений [5, 6, 7, 8]:

1) Обеспечение **физической доступности АО** посредством:

- Рационального размещения фармацевтических организаций;
- Достаточной широты и глубины товаров аптечного ассортимента (ТАА);
- Кадрового обеспечения организаций фармацевтическими работниками;

2) Обеспечение **экономической доступности АО** посредством:

- Адекватного объема финансирования, соответствующего стандартам лекарственной помощи;
- Федеральных и региональных программ льготного АО;
- Государственного регулирования цен на ЛП;
- Покупательской способности населения.

Для анализа физической доступности АО субъекта РФ необходимо оценить основные показатели розничного сегмента фармацевтического рынка, а именно:

1. Общее количество АО всех форм собственности (в т.ч. количество аптек, аптечных пунктов и аптечных киосков);
2. Показатели средней численности населения на одну АО и плотность размещения АО.
3. Количественные характеристики АО, осуществляющих экстермпоральное изготовление лекарственных форм (ЭИЛФ) (количество АО, осуществляющих ЭИЛФ; количество государственных и муниципальных АО, осуществляющих ЭИЛФ; доля АО, осуществляющих ЭИЛФ, в общей структуре АО).
4. Количественные характеристики АО, осуществляющих отпуск наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, входящих в списки II и III (аналогично п. 3).
5. Количественные характеристики АО, осуществляющих отпуск ЛС, подлежащих ПКУ (аналогично п. 3).
6. Количественные характеристики АО, участвующих в реализации программ льготного АО (аналогично п. 3).
7. Количество выданных разрешений на дистанционную торговлю ЛП.

В соответствии с ПП РФ от 16.05.2020 г. № 697 «Об утверждении Правил выдачи разрешения на осуществление розничной торговли ЛП для медицинского применения дистанционным способом, осуществления такой торговли и доставки указанных ЛП гражданам и внесении изменений в некоторые акты Правительства РФ по вопросу розничной торговли ЛП для медицинского применения дистанционным способом» стала возможна розничная торговля ЛП дистанционным способом. Так, согласно сведениям, представленным в электронном сервисе «Реестр выданных разрешений на осуществление розничной торговли ЛП для медицинского применения дистанционным способом» на официальном сайте Росздравнадзора, на 07.02.2024 г. территориальный орган Росздравнадзора по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области выдал 67 разрешений на дистанционную торговлю ЛП, что позитивно влияет на доступность ЛС, расширяет возможности пациентов, особенно маломобильных: пожилых и инвалидов, пациентов, проживающих в отдаленных населенных пунктах [9, 10].

8. Кадровый состав фармацевтических организаций (количество фармацевтических специалистов, в т.ч. провизоров/фармацевтов, средний уровень заработной платы, удовлетворенность специалистов условиями труда, количество выпускников и их заинтересованность в последующем трудоустройстве по специальности).

Касаемо экономической доступности ЛО, следует проанализировать следующие показатели:

1. Государственные финансовые ресурсы для закупок ЛС (в т.ч. средства фондов обязательного медицинского страхования, федеральный бюджет, бюджет субъектов РФ, смешанный бюджет, муниципальный бюджет, коммерческие средства);

2. Уровень платежеспособности населения;

3. Объём финансирования программ льготного ЛО (в т.ч. за счёт средств федерального бюджета, за счёт средств субъекта РФ).

Важное место в обеспечении населения ЛС отведено именно программам льготного ЛО. За счёт средств федерального бюджета РФ осуществляются следующие программы:

1) **ЛО больных высокозатратными нозологиями (ВЗН).** По программе «14 ВЗН» осуществляется обеспечение дорогостоящими ЛП больных гемофилией, муковисцидозом, гипопитарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта – Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей. Нормативно-правовое регулирование программы включает Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» и ПП РФ от 26.11.2018 № 1416 «О порядке организации обеспечения ЛП лиц, больных гемофилией...».

2) **ЛО больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в т.ч. в сочетании с вирусами гепатитов В и С, туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.** Право больного на обеспечение ЛП возникает со дня включения сведений о нем в федеральный или в региональный сегменты Федерального регистра лиц, инфицированных ВИЧ. Назначение и отпуск больному ЛП осуществляется в срок, не превышающий 20 рабочих дней со дня включения больного в региональный сегмент Федерального регистра. Регулирование программы на законодательном уровне осуществляют Федеральный закон № 323-ФЗ и ПП РФ от 28.12.2016 № 1512 «Об утверждении Положения об организации обеспечения лиц, инфицированных ВИЧ, в том числе ... и Положения об организации обеспечения лиц, больных туберкулезом ... антибактериальными и противотуберкулезными ЛП для медицинского применения».

3) **Программа «Обеспечение необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛП)»** включает в себя предоставление отдельным категориям граждан необходимых ЛП в соответствии со стандартами МП по рецептам врача (фельдшера) в рамках набора социальных услуг. Реализация данной программы контролируется Федеральным законом от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи».

4) Фонд «Круг добра» организован для поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, а основной задачей является закупка дорогостоящих и не зарегистрированных в РФ ЛС. Фондом утверждены два перечня ЛП, в рамках которых осуществляется ЛО больных. Помимо федерального бюджета, источником финансирования фонда являются добровольные взносы и пожертвования. К НПА, регулирующим деятельность фонда, относятся Федеральный закон № 323-ФЗ, ПП РФ от 21.05.2021 № 769 «Об утверждении правил обеспечения оказания МП (при необходимости за пределами РФ) конкретному ребенку с тяжелым жизнеугрожающим или хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо группам таких детей», и ПП РФ от 26.12.2022 № 2432 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства РФ».

5) **ЛО больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (профилактика осложнений).** Источником финансирования программы являются как федеральные средства, так и средства субъектов РФ.

Следует отметить, что для первых трёх программ перечень ЛП, в рамках которых осуществляется ЛО больных, представлен в Распоряжении Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня ЖНВЛП, а также перечней ЛП для медицинского применения и минимального ассортимента ЛП, необходимых для оказания МП».

Программы льготного ЛО, финансирование которых осуществляется за счёт средств субъектов РФ, представлены в таблице 2.

**Таблица 2 – Особенности региональных программ льготного ЛО населения РФ**

Вид льготного ЛО	Характеристика	Нормативно-правовое регулирование
ЛО больных с ССЗ (профилактика осложнений)	Право на льготу получают лица, 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	Постановление Правительства РФ от 29.11.2022 № 2161  Перечень ЛП: Приказ МЗ РФ от 29.09.2022 № 639н

Вид льготного ЛО	Характеристика	Нормативно-правовое регулирование
ЛО за счет региональных бюджетов (бесплатно)	Постановлением Правительства РФ № 890 установлен Перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых ЛС и медицинские изделия отпускаются по рецептам врачей бесплатно, и Перечень групп населения, при амбулаторном лечении которых ЛС отпускаются по рецептам врачей с 50 % скидкой	Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 Перечень ЛП: Территориальная программа государственных гарантий
ЛО за счет региональных бюджетов (со скидкой в 50 %)		
ЛО лиц, страдающих орфанными заболеваниями	Право на льготное ЛО наступает с момента включения больного в Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности (17 заболеваний)	Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ  Постановление Правительства РФ от 26.12.2012 № 403  Перечень ЛП: Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р

Из приведенного обзора следует, что существует несколько программ льготного ЛО, направленных на обеспечение ЛС наиболее уязвимых с точки зрения состояния здоровья и финансовых возможностей категорий населения. Однако данная система не лишена проблем, связанных с нехваткой средств, их нерациональным распределением, сложностями с записью пациента к врачу и выписывания рецепта на ЛП, а также закупок и поставок ЛП. Так, на старте программы ОНЛП в 2005 г. количество участников составляло 15 млн человек, а к 2021 г. осталось около 3,2 млн человек, остальные же отказались от набора социальных услуг в пользу денежной компенсации [11].

Для более полного анализа программ льготного ЛО необходимо зафиксировать следующие показатели:

- общее количество льготников, в том числе: федеральных/региональных льготников;
- сумма отпущенных ЛС по федеральным программам;
- количество обеспеченных федеральных льготников;
- количество обслуженных рецептов по федеральным программам;
- сумма отпущенных ЛС по региональным программам;
- количество обеспеченных региональных льготников;
- количество обслуженных рецептов по региональным программам.

Результаты проведенного обзора наглядно демонстрируют необходимость закрепления на федеральном уровне терминов «ЛО», «Доступность ЛО», «Качество ЛО», критериев качества и доступности ЛО. Доступность ЛО следует рассматривать с позиции физической и экономической доступности. В рамках физической доступности ЛО актуальными являются вопросы размещения АО, широты и глубины ТАА, обеспечения организаций фармацевтическими работниками. В свою очередь, экономическая доступность ЛО включает финансирование федеральных и региональных программ льготного ЛО, государственное регулирование цен на ЛП и покупательскую способность населения.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации: приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 13 февраля 2013 г. № 66 // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_142725/33ba2d013728eb648d9b0aa6d0783af613f2a4e0/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142725/33ba2d013728eb648d9b0aa6d0783af613f2a4e0/) (Дата обращения: 07.02.2024)
2. Постановление № 2353 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_466453/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_466453/) (Дата обращения: 07.02.2024)
3. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.04.2024) // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (Дата обращения: 07.02.2024).
4. Федеральный закон от 17.07.1999 № 178-ФЗ (ред. от 29.05.2024) «О государственной социальной помощи» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_23735/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/) (Дата обращения: 07.02.2024).
5. Миронова Т. К. Право на лекарственную помощь и лекарственное обеспечение // Вопросы российского и международного права. 2016. № 5. С. 97-112.
6. Тельнова Е. А. Анализ и оценка проблем лекарственного обеспечения Российской Федерации в современных условиях // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021. Т. 29. № 3. С. 415-420.
7. Петрухина И. К. [и др.]. Анализ основных индикативных показателей розничного сектора фармацевтического рынка субъектов Российской Федерации // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022. Т. 15. № 4. С. 419-441.

8. Калабина Е. Г., Бегичева С. В. Исследование доступности лекарственного обеспечения населения в контексте развития региональной системы здравоохранения (кейс Свердловской области) // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Экономика и управление. 2022. № 4. С. 68–79. DOI: <https://doi.org/10.17308/econ.2022.4/10592>.

9. Постановление № 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». // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_352724/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_352724/) (Дата обращения: 07.02.2024).

10. Реестр выданных разрешений на дистанционную торговлю лекарственными препаратами // Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/ods> (Дата обращения: 07.02.2024).

11. Тельникова Е. А., Загоруйченко А. А. О состоянии льготного лекарственного обеспечения. Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2021. № 2. С. 72-81. DOI: 10.25742/NRIPH.2021.02.009.

## SUMMARY

### MULTIVECTOR ASSESSMENT OF AVAILABILITY AND QUALITY OF PHARMACEUTICAL PROVISION AT THE LEVEL OF A SUBJECT OF THE RUSSIAN FEDERATION

Chernonosova A.A., 5<sup>th</sup> 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](mailto:anna.chernonosova@spcpu.ru)

The regulatory framework for pharmaceutical assistance to citizens of the Russian Federation has been studied. The main goals and objectives of the Pharmaceutical Population Strategy of the Russian Federation until 2025 have been analyzed. The concepts of «pharmaceutical provision», «quality of pharmaceutical provision», and «accessibility of pharmaceutical provision» have been examined, and the main directions and criteria for their assessment have been identified

**Key words:** *pharmaceutical assistance, pharmaceutical provision, national pharmaceutical policy, physical and economic accessibility of pharmaceutical provision, quality of pharmaceutical provision, federal and regional programs of preferential pharmaceutical provision.*

## REFERENCES

1. On approval of the Strategy for drug provision of the population of the Russian Federation for the period until 2025 and the plan for its implementation: order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 13, 2013. No. 66 // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_142725/33ba2d013728eb648d9b0aa6d0783af613f2a4e0/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142725/33ba2d013728eb648d9b0aa6d0783af613f2a4e0/) (Accessed: 07.02.2024). (In Russ.)

2. Resolution N 2353 «On the Program of State Guarantees of Free Medical Care to Citizens for 2024 and for the Planning Period of 2025 and 2026» // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_466453/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_466453/) (Accessed: 07.02.2024). (In Russ.)

3. Federal Law No. 323-FZ of 25.11.2011 (as amended on 25.12.2023) «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation» (as amended and supplemented, entered into force on 01.04.2024) // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (Accessed: 07.02.2024). (In Russ.)

4. Federal Law of 17.07. 1999 N 178-FZ (as amended on 29.05.2024) «On State Social Assistance» // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_23735/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/) (Accessed: 07.02.2024). (In Russ.)

5. Mironova T.K. The right to medicinal care and drug provision // Issues of Russian and international law. 2016. N 5. P. 97-112. (In Russ.)

6. Telnova E. A. The analysis and assessment of problems of medicinal support in The Russian Federation in actual conditions // Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine. 2021. Vol. 29(3). P. 415-420. (In Russ.)

7. Petrukhina I.K. [et al.] Analysis of the main indicative indicators of the retail sector of the pharmaceutical market of the constituent entities of the Russian Federation // Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2022. Vol. 15(4). P. 419-441. (In Russ.)

8. Kalabina E. G., Begicheva S. V. Study of the availability of medicines to the population in the context of the development of the regional healthcare system (the case of the Sverdlovsk region) // Bulletin of Voronezh State University. Series: Economics and management. 2022. N 4. P 68–79. DOI: <https://doi.org/10.17308/econ.2022.4/10592>. (In Russ.)

9. Resolution N 697 «On approval of the Rules for issuing permission to carry out retail trade in medicines for medical use remotely, carrying out such trade and delivery of these medicines to citizens and amending some acts of the Government of the Russian Federation on the issue of retail trade in medicines for medical use remotely» // ConsultantPlus. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_352724/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_352724/) (Accessed: 07.02.2024).

10. Register of issued permits for distance selling of medicines // Federal Service for Supervision in the Sphere of Healthcare. Available at: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/ods> (Accessed: 07.02.2024). (In Russ.)

УДК 614.27.007

### ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ: ТАЙМ-МЕНЕДЖМЕНТ КАК РУКОВОДСТВО К ДЕЙСТВИЮ

Чернышова В.А., студ. 5 курса, Пестова Д.А., студ. 5 курса, Борисова Е.А., студ. 5 курса

Руководитель: Гайнов В.С., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации (ORCID: 0009-0009-1188-1070)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: varvara.chernyshova@spspu.ru

В работе приведен анализ методов управления временем в аптечной среде. Было проведено исследование влияния некоторых методик тайм-менеджмента на повышение эффективности работы аптечной организации. Предложены практические рекомендации для оптимизации управления временем. Статья направлена на практикующих фармацевтов и провизоров, управляющих аптеками и всех заинтересованных в повышении производительности и эффективности аптечного бизнеса. Выявлено, что одним из ключевых инструментов в тайм-менеджменте является планирование, которое требует систематического подхода, включающего в себя создание списка задач, установление приоритетов, определение реалистичных сроков и распределение времени на выполнение каждой задачи. Использование инструментов тайм-менеджмента при формировании современных технологий, таких как управление задачами и проектами, электронный календарь и ресурсы, помогающие автоматизировать управление временем и сделать его более эффективным.

**Ключевые слова:** тайм-менеджмент, аптечная организация, оптимизация времени, планирование.

Эффективное управление временем является одной из приоритетных задач фармацевтической организации. Оптимально сформированная стратегия по составлению рационального применения временем обеспечивает максимизацию прибыли и предупреждения выгорания.

**Целью** работы является повышение эффективности использования времени в аптечной организации.

**Задачи:**

- 1) Обзор существующих методических подходов к управлению временем.
- 2) Обоснование возможности применения матрицы управления временем к управлению аптечной организации.

Методом контент-анализа были исследованы данные из открытых источников научной информации в разрезе вопросов управления временем.

Принципы тайм-менеджмента включают в себя применение методик, основанных на следующих аспектах: установление целей – определение конкретных и измеримых целей, которые нужно достичь; планирование – создание плана, который поможет достичь поставленных целей. Все вышеописанное позволяет определить приоритеты, распределить задачи и оптимизировать время.

Метод контекстного планирования является наиболее современным инструментом, который позволяет учесть условия, необходимые для выполнения поставленных задач и реализации намеченных планов. Например, чтобы приобрести физическому лицу лекарственное средство (задача), ему нужно отправиться в аптеку (контекст). Описанный подход позволяет оперативно выполнять задачи при возникновении форс-мажорных обстоятельств и влиянии внешних факторов среды. [1. Контекстное планирование может быть реализовано на бумажном носителе и с применением современных информационных технологий (мобильные приложения/программное обеспечение).

Ключевым аспектом в планировании деятельности и реализации задач является приоритизация, заключающаяся в определении наиболее важных и срочных из них. Существует ряд методов, используемых для ранжирования задач, один из которых – «Матрица Эйзенхауэра» или «матрица приоритетов» (рис.).

	Срочно	Не срочно
Важно	A	B
Не важно	C	D

Рисунок. Матрица приоритетов (Эйзенхауэра)

Принцип работы матрицы Эйзенхауэра основан на классификации задач в соответствии с их срочностью и важностью. Матрица состоит из четырех квадрантов:

1. Квадрант I: срочные и важные задачи (Делать).

В этом квадранте находятся задачи, требующие немедленного внимания и имеющие большое значение. Они часто связаны с кризисами, сроками или важными проектами. Эти задачи должны выполняться немедленно.

2. Квадрант II: важные, но несрочные задачи (Планировать).

В этом квадранте находятся задачи, имеющие значительное значение, но не требующие немедленного внимания. К ним относятся долгосрочные планы, стратегическое мышление и развитие себя и своих навыков. Важно уделять достаточно времени этим задачам, чтобы предотвратить их переход в квадрант I.

3. Квадрант III: срочные, но не важные задачи (Делегировать).

В этом квадранте находятся задачи, требующие немедленного внимания, но не имеющие большого значения. Это могут быть непредвиденные запросы, просмотры электронной почты, назначенные совещания и т.д.

4. Квадрант IV: не срочные и не важные задачи (Игнорировать).

В этом квадранте находятся задачи, которые не требуют немедленного внимания и не имеют большого значения. Это могут быть отвлекающие факторы, бессмысленные развлечения или прокрастинация. Лучше всего избегать или минимизировать время, затрачиваемое на такие задачи.

Квадранты можно соотнести с образными категориями, например, «Слоны» – это важные и несрочные задачи. Для этого возможно либо дистанцироваться от этих дел, либо разделить задачу на маленькие кусочки (таких кусочков должно быть достаточно, чтобы решать задачу в течение определенного периода времени (обычно в течение дня), чтобы в конце убедиться в «съедении» кусочков). Таким образом большое дело постепенно будет решено.

«Лягушки (жабы)» – это важные и срочные дела. Это очень нужная и важная задача, но часто она имеет негативную окраску. Чтобы «съесть» лягушку, сначала обозначьте ее, поставьте в начало плана на день и всегда поощряйте себя за выполненную работу. «Змеи» – это срочные, но неважные задачи. Они названы так потому, что вьются вокруг вас, надоедают вам и мешают. Чтобы избавиться от змей, применяйте делегирование или решайте эти задачи параллельно. «Мыши» не являются ни срочными, ни важными. От них мало пользы, и они не приносят серьезных результатов. Главная задача, чтобы «убить мышь» – отвергнуть ее.

Также известны принципы и методы: Принцип Парето (расставление приоритетов по принципу 80/20. 80 % – внимания целям, которые способствуют повышению конкурентоспособности, а 20 % времени занимают второстепенные цели); Метод Помодоро (основан на разбиении времени на периоды, называемые «помидорами». 25 минут – полное сосредоточивание для выполнения одной конкретной задачи, далее перерыв – 5 минут. Цель – высокая концентрация и фокусировка на конкретной задаче и снижение вероятности отвлечений); Правило Миллера (удерживание во внимании человека в среднем 7 процессов и плюс-минус 2. Принцип этого метода заключается в том, что задач на день не должно быть более 9 штук, лучше разбить на 3-4 крупные задачи и остальные мелкие); Метод «От сложного к простому» (вначале дня выполнить самые сложные задачи и далее переходить к более простым); Принцип «говорить нет» (нужно трезво оценивать свои возможности, и принимать в оборот лишь те задачи, которые будет по силам выполнить); Метод Хронометража (суть этого метода заключается в выявлении похитителей времени – хронофагов. Нужно записывать все то, что сделано за день и количество затраченного времени. Хронофаги бывают: одушевленные (болтовня с людьми), неодушевленные (просмотр социальных сетей) и неконтролируемые (очереди, пробки).

Также преимуществом является уменьшение стресса. Правильное планирование и организация времени позволяют избежать перегрузки работой и сократить стресс, связанный с нехваткой времени. Тем более при низком проценте стресса не сформировываются как внутренние, так и внешние конфликты, следовательно поднимается объем работы сотрудников. Эффективное управление временем позволяет выделять время и для работы, и для личных дел, что помогает создать баланс и улучшить качество жизни.

На пути построения идеального тайм-менеджмента возможно натолкнуться на ряд преград, которые могут нарушить баланс использования времени в организации [2]. Отсутствие мотивации. В данной ситуации необходимо заинтересовать сотрудников к выполнению задач. Многозадачность. Выполнение слишком большого количества дел одновременно отвлекает от концентрации. Слишком много требований. Из-за повышенного требования многие загоняют себя до жестких рамок. Это доводит только до стресса, так как усиливается давление. Неправильно выбранный метод. Важно выбрать правильный метод управления временем, который подходит именно Вам. Неправильный подход к делегированию полномочий. Требуется делегировать нужные задачи специалистам.

Создания эффективной системы тайм-менеджмента начинается с определения целей и задач внедрения. Для этого необходимо определить, какие проблемы нужно решить с помощью системы, какие цели нужно достичь и какие задачи нужно решить [3]. После поставленных целей и задач идет этап проведения анализа текущей системы управления временем. При этом руководитель обязан изучить текущие процессы управления временем, выявить проблемы и слабые места, определить области для улучшения. Один из подходов, позволяющий грамотно сформулировать цель – техника SMART. Дальнейшим этапом будет определить требования к системе тайм-менеджмента. Необходимо установить, какие функциональные возможности и инструменты должны быть включены в систему, чтобы она эффективно решала поставленные задачи. Провести поиск и выбор системы тайм-менеджмента. Провести исследование рынка систем тайм-менеджмента, сравнить различные варианты и выбрать наиболее подходящую систему. Один из главных этапов заключается в разработке плана внедрения системы: определить шаги и этапы внедрения, распределить роли и ответственности, установить сроки выполнения каждого этапа.

Следующим этапом является организация процесса обучения персонала с целью повышения эффективности при работе с системой. Провести тестирование системы: проверить работоспособность и эффективность системы, выявить и исправить возможные ошибки и проблемы. Заключительным этапом будет внедрить систему и провести ее интеграцию с существующими процессами. Запустить систему в работу и интегрировать ее с другими системами и процессами, если это необходимо.

Одной из самых сложных задач во внедрении системы тайм-менеджмента – это обучить персонал основам, донести ценность методов, используемых в компании. Этот этап является необходимой и важной составляющей в развитии эффективности и продуктивности в организации, чтобы все работало как швейцарские часы [4]. Далее приведена поэтапная схема обучения персонала: 1 этап – «Посев». На этом этапе необходимо стимулировать открытый интерес к теме тайм-менеджмента среди сотрудников и коллег. Можно применить метод «Мотивация ценностями».

Объяснить и представить сотрудникам, в чем заключается их личная заинтересованность – в грамотном управлении личными временными ресурсами; метод «Делай, как я». Наиболее мощным приемом на этом этапе является личный пример руководителя, внешние положительные результаты которого хорошо видны. Один из сильных приемов мотивации подчиненных: «Бросить в воду, а потом научить плавать». 2 этап – «Мотивация для использования основ тайм-менеджмента» создает стимулы для применения знаний и навыков управления временем. Вводятся количественные показатели, сделав время осязаемым ресурсом и позволяющим отслеживать изменения. Например: время на совещания, частота завершения работы после рабочего дня, время на прием и отправку заказов, и другие показатели. При выборе показателей предпочтение отдается тем, которые изменяются быстро или видны в короткие сроки. 3 этап – «Порядок». Формализация возникших на первых этапах новых эффективных приемов работы, инструментов, способов, помогающих оптимизировать процессы деятельности, более эффективно использовать рабочее время. Здесь начинается выработка норм, правил, регламентов и договоренностей в области организации времени [5].

Современная причина снижения работоспособности – выгорание. По взгляду группы Gallup, при выгорании работников происходит множество отрицательных факторов, которые влияют на процессы в компании. Исследование Gallup показало, что основополагающая детерминанта выгорания заключается в том, что оно в значительной степени является отражением того, насколько эффективно осуществляется управление человеком. Руководители могут предотвратить и обратить вспять процесс выгорания, повысив при этом производительность труда путем понимания причин выгорания и создания рабочей среды, способствующей борьбе с выгоранием. Для руководителя необходимо не допустить образования пяти основных причин выгорания:

- Несправедливое отношение на работе. Сотрудники, которые твердо убеждены, что на работе с ними часто обращаются несправедливо, в 2,3 раза чаще сталкиваются с высоким уровнем выгорания. Когда сотрудники не доверяют своим менеджерам, коллегам или начальству, психологические связи, делающие работу значимой, разрушаются.

- Неуправляемые нагрузки. Сотрудники с высокой неуправляемой нагрузкой в 2,2 раза чаще страдают от выгорания. Даже высокоэффективные сотрудники быстро переходят от оптимизма к безнадежности. Существует множество форм слишком большой нагрузки, включая продолжительный рабочий день, выполнение нескольких заданий и сложность работы. Риск выгорания значительно возрастает, если сотрудники работают в среднем более 50 часов в неделю, и еще более значительно – при 60 часах в неделю.

- Нечеткая коммуникация со стороны руководства. Когда руководители и сотрудники не получают информации, необходимой для эффективного выполнения своих обязанностей, работа становится трудной и разочаровывающей.

- Отсутствие поддержки со стороны руководителей. Поддержка со стороны менеджеров является психологическим буфером, благодаря которому сотрудники знают, что их руководитель поддерживает их в случае возникновения проблем или неудач. Сотрудники, которые чувствуют поддержку со стороны своих руководителей, примерно на 70 % реже сталкиваются с проблемой выгорания.

- Необоснованный цейтнот. Необоснованные сроки и давление создают эффект снежного кома. Если сотрудник пропустил один слишком жесткий срок, он отстает от следующего запланированного задания.

Также существует еще более 15 причин выгорания.

В работе были рассмотрены различные подходы к управлению временем. Несмотря на значительную вариативность методов, современные тенденции фармацевтической отрасли выражают потребность в инновационных подходах. Обобщая все вышеизложенное, есть основания заключить, что тайм-менеджмент играет важную роль в оптовой организации, позволяя эффективно управлять временем и повышать производительность. Правильное планирование, установление приоритетов, делегирование задач и использование инструментов тайм-менеджмента позволят улучшить организацию рабочего процесса и достичь более эффективных результатов. Кроме того, осознанное использование времени поможет сократить стресс и избежать перегрузки, так как задачи будут выполняться в срок и без необходимости работать сверхурочно. Оптовая организация, которая осознанно применяет принципы и методы тайм-менеджмента, получит выгоды в виде повышенной эффективности, улучшения качества работы и удовлетворенности сотрудников. Поэтому рекомендуется оптовым организациям активно внедрять тайм-менеджмент в свою деятельность и постоянно развивать навыки управления временем, чтобы добиться успеха на современном рынке. Внедрение тайм-менеджмента в оптовую организацию является важной стратегической мерой, направленной на оптимизацию рабочего процесса и повышение производительности сотрудников. В ходе исследования были выявлены основные проблемы, которые могут возникать при отсутствии эффективной системы управления временем, такие как нерациональное распределение времени, отсутствие приоритетов, постоянные перерывы и отвлечения, появление выгорания. В результате исследования были предложены следующие методы и инструменты тайм-менеджмента, которые могут применяться в оптовых организациях: установление конкретных целей и задач, планирование и приоритезация работ, управление электронной почтой и встречами, делегирование задач, устранение отвлечений и прокрастинации, а также учет и анализ использования времени.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

06.81.65 Кадры предприятия. Организация труда. Условия труда. Оплата труда. Заработная плата на предприятии

## ЛИТЕРАТУРА

1. Журавлева Х. К. Повышение эффективности использования рабочего времени руководителя с помощью тайм-менеджмента // Управление развитием. 2017. № 20. С. 96-98.
2. Лебедева А. А. Сущностная характеристика понятия «тайм-менеджмент» // Молодой ученый. 2020. № 46. С. 96-99.
3. Щенников Е. А., Пустынникова А. В. Time management skills как фактор личной эффективности и конкурентоспособности современного специалиста // Молодой ученый. 2020. № S27-1. С. 93-95.
4. Бузни А. Н. Тайм-менеджмент и самоменеджмент как учебные дисциплины // Естественно-гуманитарные исследования. 2017. № 1 (15). С. 19-27.
5. Спивак В. А. Самоменеджмент как вид менеджмента-области исследования // Лидерство и менеджмент. 2017. Т. 4. № 4. С. 153-167.

## SUMMARY

### EFFECTIVE MANAGEMENT OF THE PHARMACY ORGANIZATION: TIME MANAGEMENT AS A GUIDE TO ACTION

Chernyshova V.A., 5<sup>th</sup> year student, Pestova D.A., 5<sup>th</sup> year student, Borisova E.A., 5<sup>th</sup> year student  
Supervisor: Gainov V.S., Ph.D. farm. Sciences, Associate Professor (ORCID: 0009-0009-1188-1070)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

E-mail: varvara.chernyshova@spcpcu.ru

The article provides an analysis of time management techniques in the pharmacy environment. A study of the impact of some time management techniques on improving the efficiency of the pharmacy organization was conducted. Practical recommendations for optimizing time management are offered. The article is aimed at practicing pharmacists and pharmacists, pharmacy managers and all those interested in improving productivity and efficiency of pharmacy business. It is revealed that one of the key tools in time management is planning, which requires a systematic approach that includes creating a list of tasks, setting priorities, determining realistic deadlines and allocating time for each task. The use of time management tools in the formation of modern technologies such as task and project management, electronic calendar and resources that help automate time management and make it more effective.

**Key words:** *time management, pharmacy organization, time optimization, planning.*

## REFERENCES

1. Zhuravleva H.K. Increasing the efficiency of the manager's working time utilization with the help of time management // Development Management. 2017. N 20. P.96-98. (In Russ.)
2. Lebedeva, A. A. The essential characteristic of the concept of «time-management» // Young Scientist. 2020. N 46. P. 96-99. (In Russ.)
3. Schennikov E. A., Pustynnikova A.V. Time management skills as a factor of personal effectiveness and competitiveness of a modern specialist // Young Scientist. 2020. N S27-1. P. 93-95. (In Russ.)
4. Buzni A. N. Time management and self-management as educational disciplines // Natural-humanitarian studies. 2017. N 1 (15). P. 19-27. (In Russ.)
5. Spivak Vladimir Alexandrovich Self-management as a type of management – areas of research // Leadership and Management. 2017. Vol. 4 (4). P.153-167. (In Russ.)

УДК 615.15

### ВЫЯВЛЕНИЕ ВАЖНЕЙШИХ ФАКТОРОВ ФРАНЧАЙЗИНГОВОГО ПРЕДЛОЖЕНИЯ В СФЕРЕ РОЗНИЧНОЙ ТОРГОВЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Шутов А.М., 5 курс

Руководитель: Новокрещенов И.В., к.пед.н., доцент, доцент кафедры экономики  
и управления здравоохранением и фармацией (ORCID: 0000-0001-9609-8302)

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского  
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья 112, Российская Федерация

E-mail: aleksejsutov176@gmail.com

Исследование посвящено применению франчайзинга на фармацевтическом рынке. В исследовании был проведен экспертный опрос с целью оценки возможности использования франчайзинга в сфере розничной торговли

лекарственными средствами. По результатам опроса был сделан вывод о том, что франчайзинг является распространенным явлением на фармацевтическом рынке и эксперты рекомендуют начинать деятельность в сфере розничной торговли ЛП с франчайзинговой модели.

**Ключевые слова:** *франчайзинг, розничная торговля, лекарственные препараты, фармацевция, аптека, франчайзинговое предложение.*

Фармацевтическая отрасль является довольно перспективной для открытия и ведения своего дела как в России, так и в мире, поскольку лекарственные средства являются предметом первой необходимости. Однако и в фармацевтической отрасли предпринимательская деятельность несет свои риски. Факторами, затрудняющими ведение бизнеса на фармацевтическом рынке, являются жесткое государственное регулирование отрасли, большие вложения на начальном этапе. Все это приводит к большому количеству банкротств вновь открытых бизнесов. Исследования показывают, что открытие аптек по программам франчайзинга позволяет сократить риск банкротств с 85 % до 14 %. Таким образом франчайзинг является актуальным способом открытия бизнеса в том числе в фармацевтической отрасли, а исследования, посвященные этой теме – актуальными для молодых предпринимателей.

Целью исследования является оценка возможности использования франчайзинга в сфере розничной торговли лекарственными препаратами.

В исследовании использован метод экспертного опроса. Были опрошены 15 экспертов, занятых в сфере преподавания на профильных кафедрах ВУЗа или реализующих деятельность по управлению предприятиями розничной торговли и имеющих опыт работы не менее 10 лет.

Эксперты единогласно считают, что применение франчайзинга на фармацевтическом рынке возможно, причем 60 % считают, что применение франчайзинга возможно только ограниченно, а 40 % указали, что применение франчайзинга возможно без каких-либо оговорок.

26,7 % экспертов отметили, что аптеки, открытые по программам франчайзинга, встречались довольно часто, а 73,3 % встречались с такими всего несколько раз. При этом 33,3 % знают только один успешный проект в сфере розничной торговли лекарственными препаратами, реализованный по проекту франчайзинга, а 66,7 % знают несколько таких проектов.

Размер минимальных вложений, необходимый для открытия аптеки по программе франчайзинга, 66,7 % экспертов оценили свыше 3 миллионов рублей, 26,7 % – от 2 до 3 миллионов рублей и только 6,7 % от 1 до 2 миллионов рублей.

Большая часть экспертов (66,7 %) скорее рекомендует, чем не рекомендует начинать бизнес в сфере розничной торговли лекарственными препаратами с франчайзинга, однозначно рекомендуют только 6,7 % экспертов, 13,3 % затруднились ответить и 13,3 % скорее не рекомендуют.

Среди положительных сторон франчайзинга эксперты чаще всего упоминали готовую бизнес-модель (66,7 %) и меньший риск банкротства предприятия (53,3 %). Простота открытия и ведения бизнеса на ранних сроках и помощь франчайзера упоминались экспертами реже (33,3 % и 40 % соответственно). Негативными чертами франчайзинга эксперты посчитали невозможность повлиять на деятельность франчайзера (66,7 %) и невозможность продажи бизнеса (40 %), реже упоминались более высокие затраты на ведение и открытие бизнеса на начальных этапах (33,3 %) и ограничения деятельности со стороны франчайзера (26,7 %). При ответе на данные вопросы эксперты могли выбрать 2 варианта ответа.

При оценке влияния различных групп факторов оценки франчайзингового предложения эксперты расположили их следующим образом: самой важной группой факторов стали финансовые факторы ( $4,06 \pm 0,37$ ; по пятибалльной шкале), затем факторы поддержки при открытии ( $3,26 \pm 0,32$ ) и ведении ( $3,0 \pm 0,22$ ), успешность франшизы ( $2,6 \pm 0,38$ ). Группа факторов ограничения франчайзи по мнению экспертов является наименее важной ( $2,06 \pm 0,36$ ).

Внутри группы финансовых факторов самым важным фактором анализа франчайзингового предложения эксперты указали затраты на открытие ( $3,13 \pm 0,23$ ; здесь и далее по четырехбалльной шкале). Затем следовали размеры паушального взноса ( $2,53 \pm 0,19$ ) и роялти ( $2,2 \pm 0,34$ ), замыкали группу затраты на поддержку ( $2,13 \pm 0,32$ ).

Внутри группы факторов поддержки при открытии самыми важными факторами франчайзингового предложения стали помощь с обучением персонала ( $2,93 \pm 0,28$ ) и помощь с формированием ассортимента ( $2,93 \pm 0,24$ ). Затем следовал список рекомендованных поставщиков ( $2,26 \pm 0,28$ ), замыкала группу помощь с анализом места открытия ( $1,86 \pm 0,27$ ).

Внутри группы факторов поддержки при ведении эксперты посчитали одинаково важными сразу три фактора – наличие фирменного программного обеспечения у франчайзера ( $2,6 \pm 0,36$ ), возможность участия в маркетинговых акциях франчайзера ( $2,6 \pm 0,19$ ) и помощь маркетингового отдела франчайзера ( $2,6 \pm 0,29$ ). Фактор наличия сервиса онлайн-покупки был оценен экспертами как менее важный ( $2,2 \pm 0,31$ ).

Внутри группы факторов успешность франшизы самым важным фактором франчайзингового предложения стало количество точек в сети ( $3,06 \pm 0,28$ ), затем следовали факторы параметров аптечной сети ( $2,53 \pm 0,31$ ) и наличия сети в официальных рейтингах ( $2,3 \pm 0,3$ ). Возраст франшизы по мнению экспертов является наименее значимым фактором ( $2,06 \pm 0,22$ ).

Внутри группы факторов ограничения франчайзи самым важным фактором франчайзингового предложения стала возможность корпоративного франчайзинга ( $2,8 \pm 0,29$ ). Затем следовали сразу два фактора, набравшие одинаковое количество голосов – возможность выбора поставщиков ( $2,53 \pm 0,21$ ) и возможность самостоятельного формирования ассортимента ( $2,53 \pm 0,36$ ). Наименее важным фактором по оценке экспертов стало юридическое оформление договора ( $2,13 \pm 0,27$ ).

Эксперты положительно относятся к реализации франчайзинговых проектов на розничном рынке лекарственных препаратов. Многие из опрошенных знают успешно реализованные в этой сфере франчайзинговые проекты, большая

часть из опрошенных рекомендует начинать предпринимательскую деятельность в этом секторе экономики в форме франчайзинга. Таким образом, франчайзинг можно рекомендовать к использованию на розничном фармацевтическом рынке, начинающим предпринимателям, по мнению экспертов, следует, прежде всего, обратить внимание на группу финансовых факторов: учесть затраты на открытие, размеры роялти и паушального взноса и затрат, требующихся на поддержание бизнеса.

#### **ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ**

06.39.41 Теории менеджмента

82.15.17 Экономические методы управления



**ОБОРУДОВАНИЕ И ПРОЦЕССЫ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ**

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ СТАЛИ В ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ЗУБОВ

Ахметова Д.Н., студ. 2 курса, Крюкова А.Я., студ. 2 курса  
 Руководитель: Недосекова Т.С., кандидат технических 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: oskina.darya@spspu.ru

Настоящее исследование представляет обзор современного состояния применения медицинской стали в эндопротезировании зубов, сравнительный анализ с другими сплавами, значение этого материала в создании качественных и долговечных зубных протезов, способствуя улучшению жизненного качества пациентов с потребностью в эндопротезировании зубов.

**Ключевые слова:** имплант, эндопротезирование, сталь, отторжение, зуб, серебро, титан, сплавы.

Эндопротезирование зубов представляет собой актуальную и важную область стоматологии, что обусловлено следующими факторами: качество жизни, функциональность, эстетика, прогрессивные технологии, долговечность, улучшение психологического благополучия. Применение высококачественных материалов улучшает приживаемость имплантов, повышает срок службы.

**Цель работы** – теоретический обзор литературы о медицинских и фармацевтических материалах в сфере стоматологического эндопротезирования.

Эндопротезирование зубов является важной частью стоматологической практики, так как отсутствие одного или нескольких зубов негативно сказывается не только на жевательной функции, но и на визуальном уровне. Потеря даже одного зуба может вызвать незаметные на первый взгляд, но очень серьезные и глобальные проблемы. Это происходит потому, что это может повлиять на биомеханику всего организма человека. При закрытии зубов мышцами, поднимающим нижнюю челюсть, приходится работать сильнее, чтобы поддерживать баланс сил в черепе. Это влечет за собой сокращение мышц шеи, подзатылочной области и других мышц вдоль всего тела. Целостность и симметрия зубных рядов играют важную роль в обеспечении баланса усилий мышц. Несбалансированность может привести к различным болевым синдромам из-за перегрузки некоторых мышц и структурных изменений, таких как грыжи межпозвоночных дисков. Эндопротезирование позволяет восстановить утраченные зубы, обеспечивая комфорт и эстетическую привлекательность ротовой полости пациента [1].

В современной стоматологии актуальна проблема внедрения стабильных имплантационных материалов, поскольку это значительно улучшает процесс заживления и снижает риск послеоперационных осложнений.

**Подбор типа, размера зубного импланта.** Клинические рекомендации для дентальной имплантации подразумевают возможность зубного протезирования с использованием дентальных имплантатов в случае полного или частичного отсутствия зубов (вследствие различных причин, таких как вторичная адентия, травма, удаление зубов, пародонтит). Значит, любые дефекты зубных рядов могут послужить основанием для применения данной методики. Важно, чтобы пациент использовал временные зубные протезы на всех этапах лечения имплантацией (до и после процедуры, во время изготовления окончательных протезов). Рекомендуется создавать модель искусственных зубов (см. рис. 1) для диагностического процесса. Временные протезы следует рассматривать как косметический и функциональный этап для последующего изготовления окончательных зубопротезных конструкций.

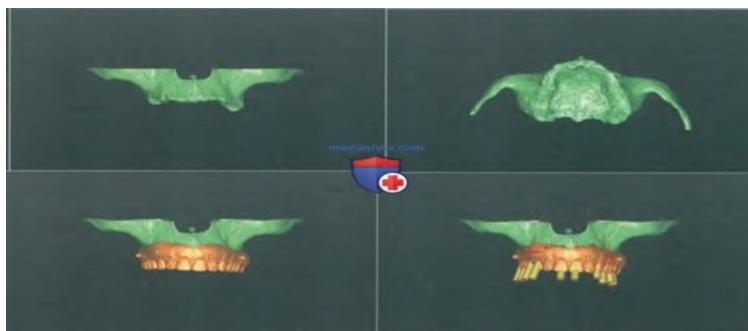


Рисунок 1. Диагностическое моделирование будущих зубов

Минимальная толщина кости верхней и нижней челюсти должна быть не менее 2 мм, больше, чем толщина используемого имплантата. Самые тонкие зубные импланты на рынке стоматологии – 2,5 мм, поэтому минимальная толщина кости должна составлять 4,5 мм. Однако обычно используются более толстые импланты, например, 3–3,5 мм, которые по-прежнему тонкие, а минимальная толщина кости должна составлять 5–5,5 мм [2].

Минимальная высота кости верхней челюсти может быть равна длине импланта. Если хирург решит использовать короткие импланты, длина которых составляет около 5 мм, это также будет минимальной высотой кости, необходимой для установки этих зубных имплантатов.

В случае нижней челюсти минимальная высота кости должна быть не менее 2 мм в дополнение к длине импланта в областях, где проходит нижнечелюстной нерв (область премоляров и коренных зубов). Итак, если мы используем тот же самый короткий зубной имплант 5 мм для нижней челюсти минимум кости должен составлять 7 мм. Важно отметить, что в этих областях рассчитывается только высота кости до уровня нерва, а не общая высота нижней челюсти [3].

Однако нерв не проходит во фронтальной области нижней челюсти, поэтому обычно в эту область можно вставлять более длинные импланты. Этапы установки имплантов в зависимости от твердости кости приведены на рисунке 2.



Рисунок 2. Установка импланта в кость

Стоматологические материалы классифицируются на две категории: основные и вспомогательные. Основные материалы используются для прямого создания протезов, в то время как вспомогательные материалы применяются на различных этапах изготовления протезов. Основные материалы включают в себя металлы и сплавы, пластмассы, керамические материалы и ситаллы. В свою очередь, к вспомогательным материалам относятся оттисковые и слепочные материалы, моделировочные смеси, формовочные материалы, абразивные вещества и припои [4].

Классификация стоматологических материалов довольно разнообразна, сюда входят: временные пломбирочные материалы; прокладочные материалы; материалы для постоянных пломб; материалы для пломбирования корневых каналов; профилактические материалы; пластмассы; металлы и сплавы; керамика для изготовления имплантов. Классификация материалов в ортопедической стоматологии представлена на рисунке 3. Совершенствование материалов для эндопротезирования продолжается, однако в сложившейся практике используются в подавляющем большинстве случаев металлические импланты. Многолетние поиски оптимального и биосовместимого материала привели к успешному использованию для изготовления наиболее перспективных эндопротезов из промышленно чистого титана, металлов из его группы и сплавов на их основе. Сплавы имеют высокие качественные характеристики имплантационного материала, наиболее полно отвечают медико-биологическим, конструкционным и технологическим требованиям к эндопротезам [5].



Рисунок 3. Основные материалы в ортопедической стоматологии

В ортопедической стоматологии используют различные металлические сплавы. Чистые металлы не применяют, так как по своим свойствам они не могут соответствовать основным требованиям, предъявляемым к конструкционным материалам: имеют недостаточную прочность, способность к коррозии и т.д. Все сплавы для зубного протезирования многокомпонентны, так как они, прежде всего, должны обладать высокими физико-механическими свойствами, устойчивостью к коррозии, обладать нужной температурой плавления, быть ковкими или, наоборот упругими, иметь допустимую объемную усадку и т. д. Создание таких сплавов основано на взаимном растворении металлов или образовании химических соединений [5].

**Технологические особенности производства сплавов.** По способу изготовления имплантаты могут быть разделены на группы:

- заводского производства (стандартные) – могут быть приобретены через систему медицинского снабжения;

– лабораторного изготовления (стандартные и индивидуальные) – изготовлены в условиях зуботехнической лаборатории, дополнительно оснащенной соответствующим оборудованием, инструментами и материалами.

В зависимости от материала, из которого изготавливают имплант, могут быть использованы различные технологии: литье (КХС, серебряно-палладиевые сплавы, титан и его сплавы и др.), спекание (керамика, керметы) механическая или электронская обработка (титан, никелид титана, сапфиры углерод и др.), методы порошковой металлургии и самораспространяющегося высокотемпературного синтеза (СВС) (титан, никелид титана) [6].

Специальная нержавеющая сталь в медицине играет важнейшую роль, поэтому к ее изготовлению, технологической обработке подходят со всей серьезностью и профессионализмом.

Современные медицинские средства изготавливаются из нескольких сортов нержавеющей стали высокого качества: молибденовой; хромоникелевой; ферритной хромистой.

Молибденовая сталь. Материал используется в производстве приборов, оборудования, инструментов для медицины. Из стали изготавливается посуда высокого качества, применяющаяся в медицинских целях. Изделия из молибденовой стали имеют высокие механические прочностные характеристики. Их с успехом подвергают многократным перепадам высоких предельных температур.

Это чрезвычайно важный показатель при стерилизации инструментов. Из-за того, что в составе данной стали присутствует редкий элемент молибден, все изделия из молибденовой стали имеют высокую стоимость. Но во имя восстановления здоровья, спасения жизни людей затраты на их производство вполне оправдывают себя.

Хромоникелевая сталь. В составе материала присутствуют определенные части никеля и хрома. Данная марка стали чрезвычайно стойкая к окислению или коррозионному воздействию. Любые хирургические, стоматологические инструменты, оборудование, посуду, изготовленные из хромоникелевой стали, можно смело подвергать воздействию кислотно-щелочных сред без опаски окисления и причинения вреда здоровью [7].

Большим спросом в медицинской сфере пользуется нержавеющая сталь данной марки под названием Сталь 18/10. Она содержит 18 % хрома, 10 % никеля, 0,12 % углерода. Благодаря высокой плотности – 7,8 г/см<sup>3</sup>, сталь не имеет в своей структуре микропор, а значит, нет места для скопления пыли, грязи, микробов. Материал твердый, устойчивый к механическим воздействиям, его почти невозможно поцарапать, нанести сколы.

Ферритная хромистая сталь. Наиболее популярный материал для производства всех медицинских изделий: хирургических, стоматологических инструментов, протезов, стентов, приборов, оборудования, посуды. Различные металлические блок контейнеры, стерилизационные баки, емкости для инструментов, обеззараживания, кипячения – все это оборудование изготовлено по большей части из ферритной хромистой стали [7].

В отличие от первых двух видов стали, ферритная хромистая сталь с легкостью подвергается механической обработке. Ее с успехом можно точить, сверлить, гнуть, нарезать резьбу, паять, сваривать различными методами сварки. Она отличается сверхвысокими показателями антикоррозионной стойкости, устойчива к возникновению царапин, микротрещин. Это очень важный показатель для хорошей медицинской стали. Для производства медицинских инструментов и оборудования чаще всего используют следующие нержавеющие стали, представленные на рисунке 4, с указанием степени соответствия химического состава стали ГОСТу [3, 6, 10].

Марка стали	Химический состав, %					
	С	Cr	Ni	Mo	Ti	другие
12X18H9	Не более 0,12	17,0–19,0	8,0–10,0	–	–	–
17X18H9	0,13–0,21	17,0–19,0	8,0–10,0	–	–	–
12X18H9T	Не более 0,12	17,0–19,0	8,0–9,5	–	0,8	–
12X18H10T	Не более 0,12	17,0–19,0	9,0–11,0	–	0,8	–
08X18H10	Не более 0,08	17,0–19,0	9,0–11,0	–	–	–
08X18H10T	Не более 0,08	17,0–19,0	9,0–11,0	–	0,7	–
3X18H13M3 (3И–125)	Не более 0,03	17,0–20,0	12,–14,0	2,5–3,1	–	–
13X18H10Г3С2 - ВИ (3И - 98ВИ)	0,1–0,15	17,3–19,2	9,0–11,0	1,7–2,3	–	Mn 2,7–3,3 Si 1,7–2,3

Рисунок 4. Марки медицинской стали

Финальный состав сплава обуславливается множеством факторов, в том числе и сферой использования продукции из этого материала. В сплавах для стоматологии чаще всего преобладает комбинация с кобальтом и хромом. Помимо этих элементов медицинский сплав может иметь в составе никель, придающий металлу коррозионную стойкость, увеличивающий его прочность и пластичность [8].

Далее необходимо рассмотреть методику установки эндопротезов и, собственно, имплант. Зубной имплант (см. рис. 5) состоит из металлического штифта (винта и самого импланта) – представляет собой стержень с резьбой и имитирует

природный зубной корень, абатмента и коронки, которая крепится на абатмент. Размеры и конфигурацию эндопротеза определяют индивидуально на основании рентгенологических исследований (спиральной компьютерной томографии – послойных и объемных изображений). Смачиваемость эндопротеза обеспечивается вследствие капиллярного эффекта в пористой структуре имплантата. Для того чтобы капиллярный эффект соответствовал тканевой структуре, необходима определенная проницаемость.

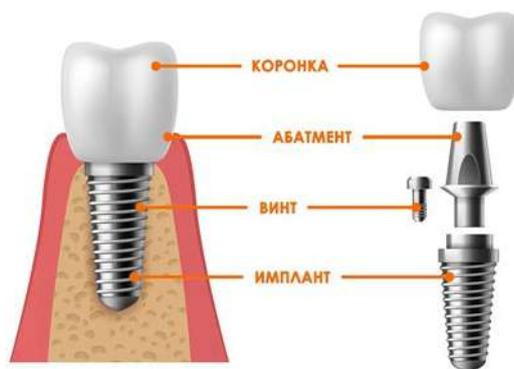


Рисунок 5. Схема зубного протеза

**Методика эндопротезирования в стоматологии.** Оперативный доступ осуществляют из полости рта (в зависимости от клинической ситуации). Удаляют пораженные структуры зуба или образуют ложе для эндопротеза с формированием суставных впадин с изоляцией костных раневых поверхностей тканевыми никелид-титановыми имплантатами или без таковой. Эндопротез устанавливают в подготовленное ложе и укрывают мягкими тканями.

Решающим фактором срока службы эндопротеза является материал, из которого данный протез изготовлен. Комбинация различных материалов с медицинской сталью позволяет увеличить срок эксплуатации и снизить риск возникновения осложнений в послеоперационном периоде [8, 9].

При этом, частой причиной повторного вмешательства в уже установленный протез является асептическая нестабильность его компонентов. Выбор оптимальной пары трения при изготовлении эндопротеза позволяет минимизировать факторы, вызывающие развитие асептической нестабильности, и увеличить его срок службы [8].

**Биосовместимость.** Совместимость биоматериалов тканевой инженерии означает их способность стимулировать клеточную активность, молекулярную передачу сигналов и желаемую механическую поддержку для усиления регенерации тканей, не провоцируя каких-либо нежелательных местных или системных реакций [10].

На биосовместимость медицинских имплантатов влияют такие факторы, как дизайн и форма имплантата, токсичность биоматериала, устойчивость медицинского устройства к химическому или структурному разрушению, характер реакций, происходящих на биологическом интерфейсе, и мастерство хирурга, устанавливающего устройство.

**Механизм приживления.** Остеоинтеграция начинается сразу после установки дентальной конструкции в кость. Весь этот процесс можно условно разделить на несколько стадий [1].

*Начальная.* В данный период между искусственным корнем и челюстной костью образуется костная трабекулярная ткань. Это образование имеет низкую плотность, не прочное и легко повреждается при перегрузке, что негативно влияет на приживление. Процесс первичного закрепления конструкции в кости длится 3-4 недели.

*Формирование зрелой кости.* На данной стадии трабекулярная кость постепенно замещается ламеллярной, заполняющей полностью все пространство между вживленным изделием и неповрежденными областями кости. Весь процесс по времени занимает около 16-18 недель.

*Окончательное заживление.* Полное срастание устройства с костью завершается примерно через полтора года. Но достаточную для установки протеза плотность, кость приобретает через полгода [1].

Продолжительность остеоинтеграции имплантата с челюстной костью изменчива и зависит от места вживления протеза. В нижней челюсти процесс заживления обычно занимает 3-4 месяца, в то время как в верхней челюсти – до полугода. Это различие объясняется лучшим кровоснабжением и более плотной структурой нижней челюсти, которая более подвержена нагрузкам при жевании. В отличие от этого, верхняя челюсть характеризуется более тонкой и хрупкой структурой, что увеличивает сложности после медицинских вмешательств и замедляет процесс заживления имплантатов. Кроме того, верхняя челюсть находится под гайморовыми пазухами, что может увеличить сложность остеоинтеграции в некоторых случаях [11].

Послеоперационный уход при установке имплантата имеет важное значение для успешного заживления и интеграции имплантата с костной тканью. Правильный уход помогает предотвратить осложнения, такие как инфекции и отторжение имплантата, а также способствует быстрому восстановлению и заживлению после операции. Тщательное соблюдение рекомендаций врача после установки имплантата поможет достичь лучших результатов и длительной стабильности имплантата [12].

**Заключение.** Ортопедическая стоматология использует разнообразные металлические сплавы для изготовления зубных протезов и имплантатов, помимо медицинской стали. Чистые металлы не подходят для этих целей из-за их недостаточной прочности и способности к коррозии. Сплавы должны обладать высокими физико-механическими

свойствами, устойчивостью к коррозии и другими требуемыми характеристиками. Различные технологии, такие как литье, спекание и механическая обработка, могут использоваться в зависимости от материала, из которого изготавливается имплант. В ортопедической стоматологии применяются различные металлы и их сплавы, в зависимости от требований и целей конкретного случая. Немаловажным также является и уход пациента за установленным эндопротезом для получения наилучшего результата.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.09.29 Стоматологические материалы

76.09.43 Металлы и сплавы медицинского назначения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Протезирование с опорой на импланты / Мельниченко Д. И., Романенко И. Г., Мельниченко П. В., Горобец С. М., Горобец О. В. // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2019. Т. 42, № 6. С.178-182.
2. Опыт несъемного протезирования на дентальных имплантатах / Луцкая И. К., Борткевич С. П., Назаров И. Е., Коржев А. О. // Современная стоматология. 2016. Т. 64, № 3. С. 56-58.
3. Особенности имплантации у пациентов со значительными дефектами зубного ряда верхней и нижней челюстей / Раздорский В. В., Котенко М. В., Мамытова А. Б., Алимджанов К. Ш., Баныкин М. В., Габидуллин Р. К. // Байкальский медицинский журнал. 2009. Т. 88, № 5. С. 146-148.
4. Гордеева А.И., Рагулина Д.Д. Имплантаты со встроенным антибактериальным резервуаром // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017. Т. 7, № 5. С. 48-52.
5. Галонский В.Г., Радкевич А.А. Проблемы замещения нижнечелюстных дефектов в ортопедической стоматологии // Сибирское медицинское обозрение. 2009. Т. 57, № 3. С. 1-18.
6. Гожя Л.Д. Микроэлементы слюны при пользовании протезами из нержавеющей стали // Стоматология. 1969. № 4. С. 63–66.
7. Карасева В.В. Использование современных технологий при протетическом лечении больных с резекцией половины нижней челюсти // Стоматология 2007. Сборник материалов IX Ежегодного научного форума, посвященного 45-летию ЦНИИС. – Москва: Эслан, 2007. – С. 463–466.
8. ГОСТ 30208-94 (ИСО 7153-1-88) Инструменты хирургические: дата введения 1994-01-01. Москва: Технический комитет по стандартизации, 1994.
9. Применение металлических материалов для медицинских имплантатов / Илларионов А. Г., Гриб С. В., Юровских А. С., Волокитина Е. А., Гилев М. В., Азорина Т. С. // Вестник Ивановской медицинской академии. 2017. Т. 22, № 4. С. 46-50.
10. Раздорский В.В., Котенко М. В. Некоторые особенности протезирования зубов на имплантатах // Проблемы стоматологии. 2008. Т. 78, № 3. С. 33-35.

## SUMMARY

### THE USE OF MEDICAL STEEL IN DENTAL PROSTHETICS

Akhmetova D.N., 2<sup>nd</sup> year student, Kryukova A.Ya., 2<sup>nd</sup> year student

Head: Nedosekova T.S., Candidate of Technical Sciences,  
docent of the department of processes and devices of chemical technology

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** oskina.darya@spcpcu.ru

This study provides an overview of the current state of the use of medical steel in dental prosthetics and emphasizes the importance of this material in creating high-quality and durable dentures, contributing to improving the quality of life of patients with a need for dental prosthetics.

**Key words:** *implant, endoprosthesis, steel, rejection, tooth, silver, titanium, alloys.*

## REFERENCES

1. Protezirovaniye s oporoj na implanty / Mel'nichenko D. I., Romanenko I. G., Mel'nichenko P. V., Gorobec S. M., Gorobec O. V. // Vestnik medicinskogo instituta «Reaviz»: reabilitaciya, vrach i zdorov'e. 2019. Vol. 42, (6). P. 178-182. (In Russ.)
2. Opyt nes'emnogo protezirovaniya na dental'nyh implantatah / Luckaya I. K., Bortkevich S. P., Nazarov I. E., Korzhev A. O. // Sovremennaya stomatologiya. 2016. Vol. 64 (3). P. 56-58. (In Russ.)
3. Osobennosti implastrucii u pacientov so znachitel'nymi defektami zubnogo ryada verhnej i nizhnej cheljustej / Razdorskij V. V., Kotenko M. V., Mamytova A. B., Alimdzhanov K. Sh., Banykin M. V., Gabidullin R. K. // Bajkal'skij medicinskij zhurnal. 2009. Vol. 88 (5). P. 146-148. (In Russ.)
4. Gordeeva A.I., Ragulina D.D. Implantaty so vstroennym antibakterial'nym rezervuarom // Byulleten' medicinskih internet-konferencij. 2017. Vol. 7 (5). P. 48-52. (In Russ.)
5. Galonskij V.G., Radkevich A.A. Problemy zameshcheniya nizhnecheljustnyh defektov v ortopedicheskoj stomatologii // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2009. Vol. 57 (3). P. 1-18. (In Russ.)

6. Gozhaya L.D. Mikroelementy slyuny pri pol'zovanii protezami iz nerzhaveyushchej stali // Stomatologiya. 1969. (4). P. 63–66. (In Russ.)
7. Karaseva V.V. Ispol'zovanie sovremennyh tekhnologij pri proteticheskom lechenii bol'nyh s rezekciej poloviny nizhnej chelyusti // Stomatologiya 2007. Sbornik materialov IX Ezhegodnogo nauchnogo foruma, posvyashchennogo 45-letiyu CNIIS. – Moscow: Eslan, 2007. – P. 463–466. (In Russ.)
8. GOST 30208-94 (ISO 7153-1-88) Instrumenty hirurgicheskie: date of entry 1994-01-01. Moskva: Tekhnicheskij komitet po standartizacii, 1994. (In Russ.)
9. Primenenie metallicheskih materialov dlya medicinskih implantatov / Illarionov A. G., Grib S. V., Yurovskih A. S., Volokitina E. A., Gilev M. V., Azorina T. S. // Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii. 2017. Vol. 22 (4). P. 46-50. (In Russ.)
10. Razdorskij V.V., Kotenko M. V. Nekotorye osobennosti protezirovaniya zubov na implantatah // Problemy stomatologii. 2008. Vol. 78 (3). P. 33-35. (In Russ.)

УДК 617.57-77

## БИОНИЧЕСКИЙ ПРОТЕЗ КАК СРЕДСТВО ПОМОЩИ ЛЮДЯМ С АМПУТАЦИЯМИ, ВИДЫ И МАТЕРИАЛЫ

**Байкова И.А.**, студ. 2 курса, **Должук К.В.**, студ. 2 курса  
Руководитель: **Недосекова Т.С.**, кандидат технических 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:** bajkova.irina@spcpcu.ru

В данной работе рассматриваются бионические протезы как средство помощи людям с ампутациями. Приведена их классификация, рассмотрены основные механические системы, перспективы развития, а также актуальность разработки персонализированных гипоаллергенных композитных материалов с применением 3D-печати конструкций протезов для пациентов с гиперчувствительностью. Благодаря новым технологиям создания бионических протезов их пользователи имеют полноценную жизнь, являются включенными в социум, справляются с задачами, которые были бы недоступны при ношении обычных протезов. Целью нашей работы является изучение бионического протеза, его видов и материалов.

**Ключевые слова:** бионический протез, виды бионических протезов, история развития бионических протезов, материалы для изготовления бионических протезов, медицинская индустрия, технологическая индустрия.

Попытки заменить утраченные конечности пострадавшим в военных действиях и в результате бытовых травм начались давно. Простейшими были подвязанные крюки, палки для ног. Затем в 18-19 веках появились механические устройства, имеющие суставы, от количества которых зависела степень свободы. Первые протезы приводились в движение жесткими тягами, позднее гибкими тросами. В 19 веке известность получили искусственные ноги и руки Джеймса Джиллингема для взрослых, а также для детей с врожденными или приобретенными дисфункциями [1]. Эти изделия были достаточно эстетичными, украшались резьбой и гравировкой, их форма приближалась к виду настоящих конечностей. Также появились сменные функциональные насадки, вставляющиеся в отверстия протезов рук.

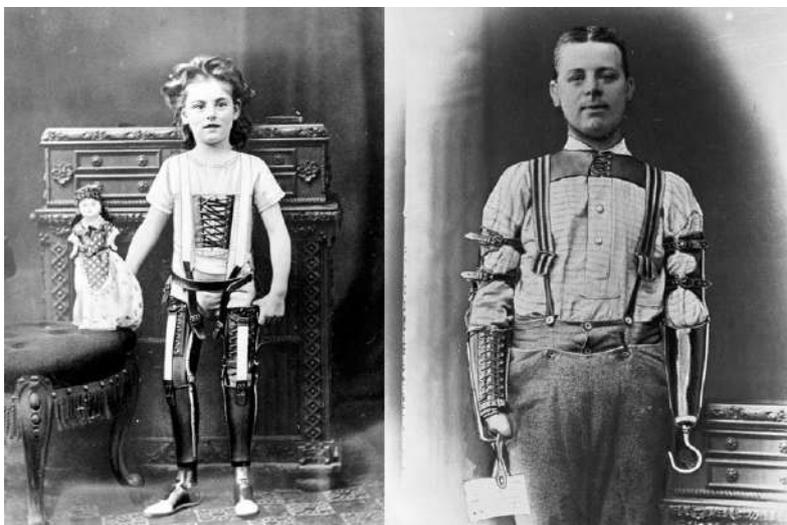


Рисунок 1. Протезы Джеймса Джиллингема

Однако, несмотря на развитие протезирования, долгое время протезы были малофункциональными, неудобными для пациентов. Движения с их помощью были очень ограниченными и неточными, а использование их было затруднительным и часто мучительным.

В настоящее время с появлением новых, прочных и легких материалов, произошел существенный скачок в протезировании. Теперь протезы в основе конструкции также имеют механические тяговые устройства, однако их дополняют электрические микродвигатели, управляемые процессором [2]. Использование облегченных сплавов и пластика, вместо тяжелых и труднообрабатываемых стали и древесины, значительно уменьшило вес протеза. Благодаря этому был устранен главный недостаток протезов прошлого – чрезмерная нагрузка и дисбаланс опорно-двигательного аппарата. К тому же модели из композитных материалов дают возможность реалистичнее имитировать вид здоровой человеческой руки или ноги, что является важным положительным аспектом для социализации их владельцев.

Бионическим протезом можно заменить утраченную конечность полностью или частично, в связи с этим разделяют протезы ног: бедра, голени, стопы, а также протезы рук: плечо, предплечье, кисть, пальцы [3].

Протезы рук производятся в двух вариантах: односхватовый и многосхватовый [4].

Односхватовый протез. Протез с одним видом схвата имеет один микродвигатель, обеспечивающий односложное смыкание-размыкание пальцев кисти руки в случае поступления сигнала от процессора [5].



Рисунок 2. Односхватовый протез

Многосхватовый протез. Биоэлектрический протез с несколькими видами схвата имеет по двигателю для каждого пальца руки [6]. Такое устройство выполняет множество различных схватов (жестов) и видов смыкания-размыкания кисти [7]. В процессоре протеза есть возможность программировать количество и разновидность жестов в зависимости от желания конкретного пользователя [4].



Рисунок 3. Многосхватовый протез

Бионические протезы ног в зависимости от уровня ампутации разделяются на 2 типа: транстибиальные и трансфеморальные.

Транстибиальные протезы замещают часть ноги ниже колена при сохранении коленного сустава. Включают в себя искусственные голень и стопу.



Рисунок 4. Транстибиальные протезы

Трансфеморальные протезы предназначены для замещения нижней конечности выше колена. Включают в себя искусственный коленный сустав, голень и стопу [8].



Рисунок 5. Трансфеморальные протезы

Таким образом, в настоящее время бионический протез является электронно-механическим устройством. Основными компонентами конструкции являются каркас, механика и система управления [8].

Для изготовления каркаса широко применяются поливинилхлориды, стеклопластики, жесткие и эластичные пенопласты, а также легкие металлические сплавы, благодаря чему обеспечиваются прочность и долговечность протеза.

Протезы для удобства ухода и улучшения эстетического вида покрываются силиконовой или резиновой оболочкой.

Для повышения удобства использования протеза и улучшения его мобильности применяют механические системы, встроенные механизмы, которые делают устройство подвижным, такие гидравлические, пружинные, пневматические амортизаторы, обеспечивающие смягчение и распределение ударной нагрузки при движении [9].

Для некоторых моделей ученые смогли разработать искусственный заменитель кожи, снабженный подобием рецепторов, благодаря которым протез способен «ощущать» прикосновения, определять их силу и передавать информацию к нервной системе. Такое усовершенствование позволило пациентам вновь испытывать проприоцептивные и тактильные ощущения [2].

Аллергия к протезным материалам – воспалительная реакция аллергической природы, развивающаяся в ответ на установку протеза из металла, акрилатов и других материалов. Гиперчувствительность к тому или иному протезному материалу характеризуется развитием аллергической реакции замедленного типа.

Чаще всего аллергическую реакцию провоцируют протезы из акрила. Во время изготовления протеза акриловый порошок перемешивается с эфиром (метилметакрилатом). При взаимодействии между собой эти вещества превращаются в пластмассу, однако некоторая часть ММА может остаться непрореагировавшей. Такие молекулы при контакте или при попадании в слюну оказывают негативное влияние на организм хозяина протеза. Риск возникновения аллергии зависит от количества частиц ММА.

В зоне риска находятся пациенты с поливалентной аллергией, т.е. люди, у которых аллергия на широкий спектр продуктов, материалов и веществ. В связи с этим в перспективе актуальным будет являться разработка персонализированных гипоаллергенных композитных материалов с применением 3D-печати конструкций протезов.

Бионические протезы прошли долгий путь, предлагая людям с ограниченными возможностями функциональность, меняющую жизнь, и независимость. По мере того, как ученые продолжают разрабатывать и внедрять в конструкцию протезов новейшие материалы, робототехнику, искусственный интеллект и биомеханику, эти устройства будут приобретать повышенную силу, скорость и ловкость [2]. Достижения в области технологий протезирования могут привести к тому, что в будущем киберлюди – как нередко себя называют пользователи высокотехнологичных протезов – смогут превзойти возможности людей с обычными руками и ногами.

Эти достижения могут привести к созданию общества, в котором усовершенствованные люди будут иметь доступ к возможностям и ресурсам, которых нет у других, что вызовет этические и социальные вопросы о распространении таких технологий и их влиянии на права человека и равенство. Кроме того, растущая интеграция технологий в человеческое тело может размывать границы между человеком и машиной, что приведет к новым вопросам об идентичности, конфиденциальности и последствиях слияния биологических и искусственных систем [10].

В результате изучения темы «Бионический протез как средство помощи людям с ампутациями, виды и материалы» можно сделать следующие выводы:

1. Бионические протезы представляют собой передовые технологии, которые играют важную роль в восстановлении функциональности и качества жизни людей с ампутациями.
2. Различные виды бионических протезов обладают уникальными характеристиками и преимуществами, позволяя выбирать оптимальное решение для каждого конкретного случая.
3. Материалы, используемые для создания бионических протезов, такие как карбоновые волокна, титан и силикон, обладают определенными свойствами, которые способствуют созданию легких, прочных и гибких протезов, максимально приближенных к естественным конечностям.

4. С постоянным развитием технологий и материалов бионические протезы становятся все более эффективными и доступными для пациентов, открывая новые возможности для восстановления потерянной функциональности и повседневной активности.

Таким образом, бионические протезы представляют собой важное средство помощи людям с ампутациями, обеспечивая им возможность вернуться к нормальной жизни и самостоятельно выполнять повседневные задачи. Дальнейшее развитие технологий и материалов в этой области будет способствовать улучшению качества жизни пациентов и расширению возможностей использования бионических протезов в медицинской практике.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

30.51.43 Биомеханика

76.09.35 Протезно-ортопедические изделия

## ЛИТЕРАТУРА

1. Биопротезирование. история и современность / Морозов А. М., Кадыков В. А., Любский И. В., Аскеров Э. М., Пахомов М. А., Городничев К. И., Пельтихина О. В., Хорак К. И. // Современные проблемы науки и образования.. 2019. № 4. С. 139-139.
2. Корневский Н. А., Попечителев Е. П., Филлист С. А. Проектирование электронной и медицинской аппаратуры для диагностики и лечебных воздействий: Монография / Курская городская типография. Курск, 1999 – 537 с.
3. Славуцкий Я. Л. Физиологические аспекты биоэлектрического управления протезами. – Москва: Медицина. 1982. С. 194.
4. О динамической модели кисти человека / Д. Драгулеску, Л. Унгуреану, К. Менихардт, А. Станциу. // Российский журнал биомеханики. 2007. Т. 11 (1). С. 70-75.
5. Горохова Н. М., Головин М. А., Чежин М. С. Методы управления протезами верхних конечностей // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2019. Т. 19, N 2. С. 314-325.
6. Гринь В.В., Басалыгин Е.В., Розкаряка П.И. Разработка аппаратной части Робо–руки на базе платы Arduino / Международная научно-практическая конференция Инновационные перспективы донбасса // Перспективы развития электротехнических, электромеханических и энергосберегающих систем, 2017. – С. 230-233.
7. Уразбахтин Р.Р., Уразбахтин Р.Н., Парфирьев П.К. Математическая модель пальцев руки при совершении операции «хват» // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т. 26, N 3. С. 103-106.
8. Бильгильдеев М.Г., Осмоналиев И.Ж., Байкеев Р.Ф. Протезирование конечности // Практическая медицина. 2021. Т. 19, N 4. С. 146-152.
9. Бионические протезы верхних конечностей: сравнительный анализ и перспективы использования / Узбахтина Ю. О., Камалова К. Р., Морозова Е. С. // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. Т. 115, N 1, 2. С. 125-129.
10. Камалова К.Р. Современные протезы рук / К.Р. Камалова // Мавлютовские чтения: сб. науч. тр. / Уфимск, гос. авиац. техн. ун-т. – Уфа, 2021. – т. 3. – С. 73-79.

## SUMMARY

### BIONIC PROSTHESIS AS A MEANS OF HELPING PEOPLE WITH AMPUTATIONS, TYPES AND MATERIALS

**Baikova I.A.**, 2<sup>nd</sup> year student, **Dolyuk K.V.**, 2<sup>nd</sup> year student  
Scientific supervisor: **Nedosekova T.S.**, Candidate of Technical Sciences,  
docent of the department of processes and devices of chemical technology  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St. St. Petersburg, 197376, Russian Federation  
**E-mail:** bajkova.irina@spcpcu.ru

In this work, we consider bionic prostheses as a means of helping people with amputations. Their classification is given, the history of the development of bionic prostheses is studied, and the prospects for development are considered. Thanks to new technologies for creating bionic prostheses, their users have a full life, are included in society, and cope with tasks that would be inaccessible when wearing conventional prostheses.

**Key words:** *bionic prosthesis, types of bionic prostheses, history of the development of bionic prostheses, materials for the manufacture of bionic prostheses, medical industry, technological industry.*

## REFERENCES

1. Bioprotezirovaniye. istoriya i sovremennost' / Morozov A. M., Kadykov V. A., Lyubskij I. V., Askerov E. M., Pahomov M. A., Gorodnichev K. I., Pel'tihina O. V., Horak K. I. // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.. 2019. (4). P. 139-139. (In Russ.)
2. Korenevskij N. A., Popchitelev E. P., Filist S. A. Proektirovaniye elektronnoj i medicinskoj apparatury dlya diagnostiki i lechebnyh vozdejstvij: Monografiya / Kurskaya gorodskaya tipografiya. Kursk, 1999 – P. 537. (In Russ.)
3. Slavuckij Ya. L. Fiziologicheskie aspekty bioelektricheskogo upravleniya protezami. – Moscow: Medicina. 1982. P. 194. (In Russ.)
4. O dinamicheskoy modeli kisti cheloveka / D. Dragulescu, L. Ungureanu, K. Menihardt, A. Stanciu. // Rossijskij zhurnal biomekhaniki. 2007. Vol. 11 (1). P. 70-75. (In Russ.)

5. Gorohova N. M., Golovin M. A., Chezhin M. S. Metody upravleniya protezami verhnih konechnostej // Nauchno-tekhnicheskij vestnik informacionnyh tekhnologij, mekhaniki i optiki. 2019. Vol. 19 (2). P. 314-325. (In Russ.)
6. Grin' V.V., Basalygin E.V., Rozkaryaka P.I. Razrabotka apparatnoj chasti Robo–ruki na baze platy Arduino / Mezhdunarodnaya nauchno–prakticheskaya konferenciya Innovacionnye perspektivy donbassa // Perspektivy razvitiya elektrotekhnicheskikh, elektromekhanicheskikh i energosberegayushchih sistem, 2017. – P. 230-233. (In Russ.)
7. Urazbahtin R.R., Urazbahtin R.N., Parfir'ev P.K. Matematicheskaya model' pal'cev ruki pri sovershenii operacii «hvat» // Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2019. Vol. 26(3). P. 103-106. (In Russ.)
8. Bil'gil'deev M.G., Osmonaliev I.Zh., Bajkeev R.F. Protezirovanie konechnosti // Prakticheskaya medicina. 2021. Vol. 19(4). P. 146-152. (In Russ.)
9. Bionicheskie protezy verhnih konechnostej: sravnitel'nyj analiz i perspektivy ispol'zovaniya / Uzbahtina Yu. O., Kamalova K. R., Morozova E. S. // Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2022. Vol. 115(1, 2). P. 125-129. (In Russ.)
10. Kamalova K.R. Sovremennye protezy ruk / K.R. Kamalova // Mavlyutovskie chteniya: sb. nauch. tr. / Ufimsk, gos. aviac. tekhn. un-t. – Ufa, 2021. – Vol 3. – P. 73-79. (In Russ.)

УДК 615.011.5

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДИФИКАЦИЯ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОДОСТУПНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АНИЛИДА 3,5-ДИХЛОРСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Бельтов М.А.,<sup>1</sup> студ. 3 курса (ORCID: 0009-0003-4435-9605), Костюк Ф.Д.,<sup>1</sup> студ. 3 курса (ORCID: 0009-0004-8123-3494), Курбанов Д.А.,<sup>1</sup> студ. 3 курса (ORCID: 0009-0002-3052-0798)

Научный руководитель: Сауц А.В.,<sup>1,2</sup> к.т.н., доцент (ORCID: 0000-0002-2815-885X)

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики  
190113, Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 44, Российская Федерация

**E-mail:** mikhail.beltov@spcru.ru

В данной работе выполнена молекулярная модификация анилида 3,5-дихлорсалициловой кислоты с целью улучшения его свойств как селективного ингибитора фермента PI4KB, являющегося молекулярной мишенью некоторых противовирусных препаратов, блокирующих их вирусные РНК. Предложенные структуры химических соединений обладают вероятной высокой биодоступностью при пероральном введении и не имеют токсифорные химические группы.

**Ключевые слова:** анилид 3,5-дихлорсалициловой кислоты, молекулярный докинг, QSAR, фосфатидилинозитол 4-киназа бета, РНК-вирусы, биодоступность.

Галогенированные соединения салициланилидов обладают широким спектром биологической активности и используются в медицине уже несколько лет как антигельминтные средства [1]. Исследования [2,3] показали, что салициланилиды способны блокировать ферменты, ответственные за развитие опухолей и воспалительных процессов. Одним из наиболее известных представителей веществ данной группы является анилид 3,5-дихлорсалициловой кислоты. Ранее при проведении виртуального скрининга биологической активности данного соединения была построена структурная формула анилида 3,5-дихлорсалициловой кислоты с помощью QSAR-анализа в программном комплексе Pass Protein Target, доступном онлайн ([www.way2drug.com/passtargets/](http://www.way2drug.com/passtargets/)), было определено, что данное соединение с вероятностью 71 % является ингибитором фосфатидилинозитол 4-киназы бета (PI4KB). Данный фермент является молекулярной мишенью некоторых противовирусных препаратов, блокирующих их вирусные РНК. Благодаря этим данным можно провести молекулярный докинг и более подробно описать вероятный механизм биологической активности. Разработка новых ингибиторов фосфатидилинозитол 4-киназы бета являются весьма перспективным.

**Цель работы** – молекулярная модификация анилида 3,5-дихлорсалициловой кислоты для повышения аффинности с PI4KB и определение физико-химических свойств, характеризующих биодоступность полученных структур.

Для проведения молекулярного докинга были загружены с базы данных Protein data bank (<https://www.rcsb.org>, PDB) закристаллизованные структуры фермента PI4KB в комплексе с N-(5-(4-хлор-3-(2-гидрокси-этилсульфамойл)-фенил)азол-2-ил)-ацетамидом, полученные с помощью рентгеновской дифракции с разрешением 2,94 Å (код 4D0L).

Молекулярный докинг исследуемых структур был выполнен в программе Schrodinger Suite с использованием скоринговой функции Glide XP. Расчётная энергия связывания лиганда с ферментом составила  $\Delta G = -8,546$  ккал/моль, что по нашему опыту является достаточно хорошим значением, т.к. обычно перспективными являются соединения с энергией связывания  $\Delta G < -5$  ккал/моль. Структурная формула анилида 3,5-дихлорсалициловой кислоты и связываемые ею аминокислотные остатки фермента PI4KB приведены на рисунке 1.

Модификация молекулы анилида 3,5-дихлорсалициловой кислоты выполнена путём биоизостерного замещения молекулярного дизайна на основе фрагментов. Присоединение молекул-фрагментов выполнялось к атомам исходной молекулы, наиболее близко расположенным к аминокислотным остаткам PI4KB. Набор молекул-фрагментов был

предоставлен химической базой данных eMolecules. Структурные формулы моделей молекул, и наиболее лучше связываемые ими аминокислотные остатки Р14КВ приведены на рисунке 2 а-г.

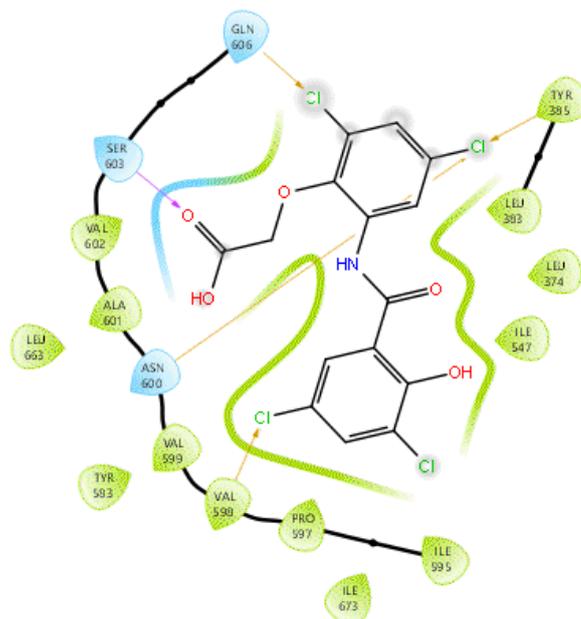


Рисунок 1. Структурная формула амиды 3,5-дихлорсалициловой кислоты и связываемые ею аминокислотные остатки фермента Р14КВ

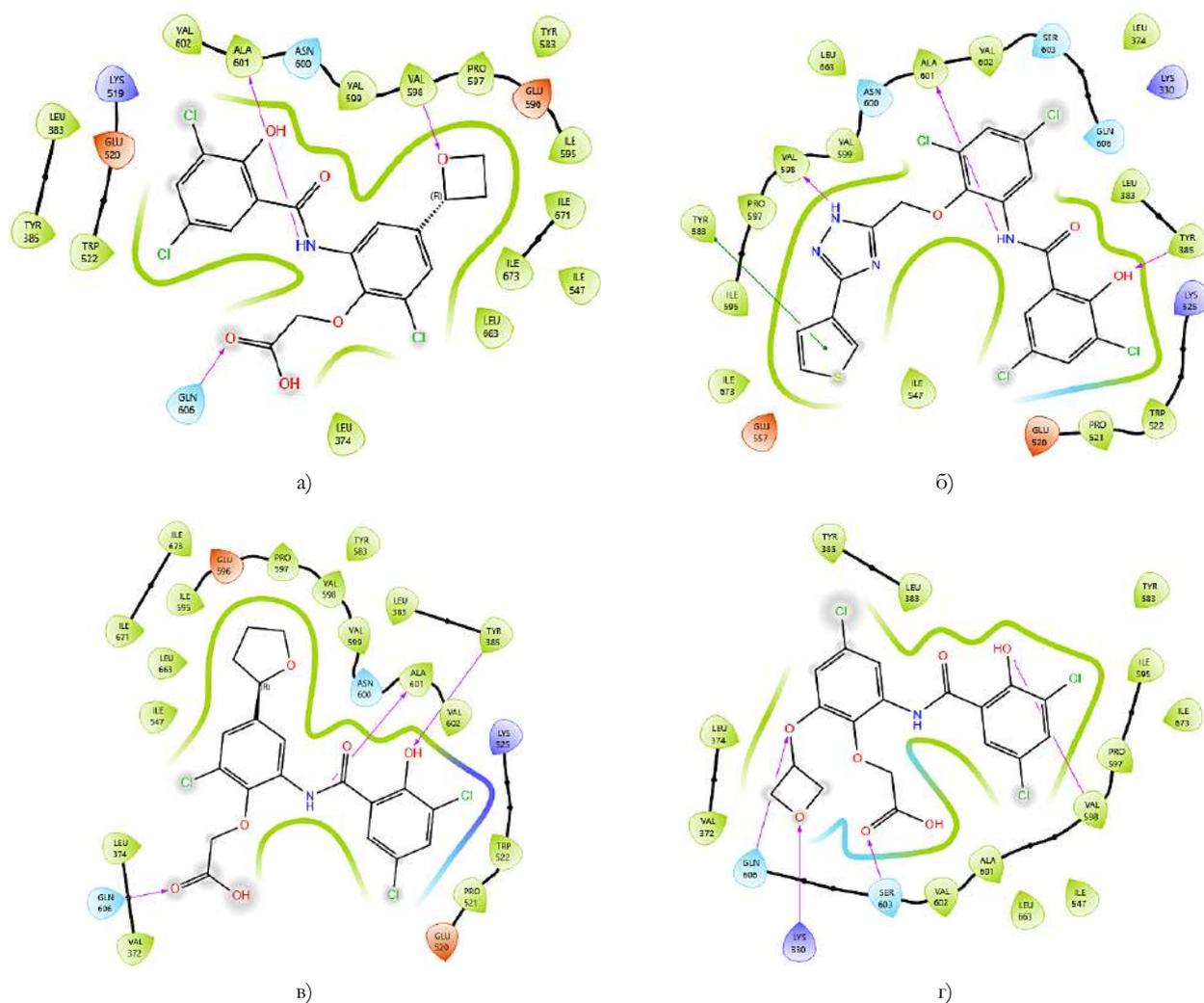


Рисунок 2. Структурные формулы полученных моделей молекул и связываемые ими аминокислотные остатки фермента Р14КВ:

а) соединение № 1; б) соединение № 2; в) соединение № 3; г) соединение № 4

Полученные соединения должны быть биодоступными. Молекула активного вещества должна быть достаточно маленькой, чтобы проникать сквозь клеточные мембраны, и водорастворимой, что становится возможным благодаря присутствию в её структуре полярных заместителей или атомов, имеющих высокую электроотрицательность и участвующих в формировании водородных связей. При этом количество таких атомов не должно быть слишком большим, иначе исследуемое вещество не будет или будет плохо преодолевать липидные барьеры клеточных мембран и, как следствие, легко элиминироваться из организма.

Наибольшее распространение получили фильтры пероральной биодоступности, основанные на физико-химических свойствах веществ. Приведём основные из них.

Правило «пяти» К. Липинского [4], которому соответствуют около 87 % лекарственных препаратов:

1. Масса молекулы не должна быть  $M < 500$  Да;
2. Липофильность  $\log P < 5$ ;
3. У молекулы должно быть доноров  $H_{\text{дон}} \leq 5$  и  $H_{\text{acc}} \leq 10$  групп акцепторов водородных связей.

Правило В. Юргенсена [5]:

1. Коэффициент растворимости вода  $\log S \geq -5,7$ ;
2. Прогнозируемая «кажущаяся» проницаемость клеток  $Caco-2$   $P_{\text{app}} > 22$  нм/сек;
3. Количество первичных метаболитов  $N_{\text{мет}} < 7$ .

Расчёт перечисленных физико-химических свойств и анализ токсифорных химических групп выполнен в программе Schrodinger Suite (модуль Membrane Permeability). Расчёт «кажущейся» проницаемости клеток Caco-2 исследуемыми соединениями в различных конформациях выполнен с помощью модели проницаемости виртуальной мембраны (РАМРА), которая представляет собой её математическую модель, которая используется для измерения проницаемости молекул через искусственные липидные мембраны, базируемой на теориях растворимости и диффузии. Мембрана рассматривается, как однородная плоская пористая перегородка с заданным гидравлическим сопротивлением [6]. Преимущества модели РАМРА включают высокую простоту, быстроту и масштабируемость, что делает ее полезной для предварительного скрининга молекул. Эта модель часто применяется в фармацевтической промышленности и научных исследованиях для оценки лекарственных свойств молекул и их способности проникать через биологические мембраны. Результаты расчётов приведены в таблице ниже, из которой видно – соединения № 2 и № 3 незначительно нарушают правила биодоступности, что делает их также перспективными для дальнейших исследований.

Токсифорные химические группы в представленных соединениях выявлены не были.

**Таблица – Результаты расчётов перечисленных физико-химических свойств полученных соединений**

№ соединения	$\Delta G$ , ккал/моль	M, Да	$\log P$	$H_{\text{дон}}$	$H_{\text{acc}}$	$\log S$	$P_{\text{app}}$ нм/сек	$N_{\text{мет}}$	Кол-во нарушений правил	
									К. Липинского	В. Юргенсена
1	-11,205	446,671	4,003	2	7	-5,28	153,97	5	0	0
2	-10,975	<b>530,212</b>	<b>5,618</b>	2	5,5	<b>-7,245</b>	953,364	5	2	1
3	-10,845	460,697	4,401	2	6,7	<b>-6,044</b>	110,101	6	0	1
4	-9,612	462,67	3,838	2	7,75	-4,665	151,821	4	0	0

Предложенные структуры химических соединений обладают большей аффинностью к ферменту PI4KB, вероятной высокой биодоступностью при пероральном введении. Предварительный анализ токсичности не выявил токсифорных химических групп. Всё это делает перспективным проведение химического синтеза и доклинические исследования противовирусной активности приведённых соединений.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

76.31.35 Фармхимия

## ЛИТЕРАТУРА

1. Acryloylamino-salicylanilides as EGFR PTK inhibitors / Deng W., Zongru G., Yanshen G., Zhiqiang F., Yi J., Fengming C. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2006. Vol. 16(2), P. 469-472. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.06.088.
2. Salicylanilides: selective inhibitors of interleukin-12p40 production / Brown M. E., Fitzner J. N., Stevens T., Chin W., Wright C. D., Boyce J. P. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2008. Vol. 16. P. 8760-8764. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.07.024.
3. Hybridization Approach to Identify Salicylanilides as Inhibitors of Tubulin Polymerization and Signal Transducers and Activators of Transcription 3 (STAT3) / Gargantilla M., Persoons L., Kauerová T., del Rio N., Daelemans D., Priego E.-M., Kollar P., Pérez-Pérez M.-J. // Pharmaceuticals. 2022. Vol. 15. P. 835. DOI: 10.3390/ph15070835.
4. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. // Advanced Drug Delivery Reviews: journal. 2001. Vol. 46(1-3). P. 3-26. DOI: 10.1016/S0169-409X(00)00129-0.
5. Worgensen W. L., Duffy E. M. Prediction of drug solubility from structure /Advanced Drug Delivery Reviews. 2002. Vol. 54(3). P. 355-366. DOI: 10.1016/s0169-409x (02)00008-x.
6. Testing Physical Models of Passive Membrane Permeation / Leung S. F., Mijalkovic J., Borrelli K., Jacobson M. P. // Journal of Chemical Information and Modeling. 2012. 52(6). P. 1621. DOI: 10.1021/ci200583t.

## SUMMARY

### MOLECULAR MODIFICATION AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF BIOAVAILABILITY OF ANILINE DERIVATIVES OF 3,5-DICHLOROSALICYLIC ACID

**Beltov M.A.**<sup>1</sup>, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0003-4435-9605), **Kostyuk F.D.**<sup>1</sup>, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0004-8123-3494),  
**Kurbanov D.A.**<sup>1</sup>, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0002-3052-0798)

Scientific supervisor: **Sauts A.V.**<sup>1,2</sup> candidate of technical sciences, associate professor (ORCID: 0000-0002-2815-885X)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

<sup>2</sup>St. Petersburg University of Management Technologies and Economics

190113, St. Petersburg, Lermontovsky pr., 44, Russian Federation

**E-mail:** mikhail.beltov@spcpu.ru

In this work, a molecular modification of 3,5-dichlorosalicylic acid anilide was performed in order to improve its properties as a selective inhibitor of the PI4KB enzyme, which is the molecular target of some antiviral drugs blocking their viral RNAs. The proposed structures of chemical compounds have a likely high bioavailability when administered orally and do not have toxic chemical groups.

**Key words:** 3,5-dichlorosalicylic acid anilide, molecular docking, QSAR, phosphatidylinositol 4-kinase beta, RNA viruses, bioavailability.

## REFERENCES

1. Acryloylamino-salicylanilides as EGFR PTK inhibitors / Deng W., Zongru G., Yanshen G., Zhiqiang F., Yi J., Fengming C. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2006. Vol. 16(2), P. 469-472. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.06.088.
2. Salicylanilides: selective inhibitors of interleukin-12p40 production / Brown M. E., Fitzner J. N., Stevens T., Chin W., Wright C. D., Boyce J. P. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2008. Vol. 16. P. 8760-8764. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.07.024.
3. Hybridization Approach to Identify Salicylanilides as Inhibitors of Tubulin Polymerization and Signal Transducers and Activators of Transcription 3 (STAT3) / Gargantilla M., Persoons L., Kaueroová T., del Rio N., Daelemans D., Priego E.-M., Kollar P., Pérez-Pérez M.-J. // Pharmaceuticals. 2022. Vol. 15. P. 835. DOI: 10.3390/ph15070835.
4. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. // Advanced Drug Delivery Reviews: journal. 2001. Vol. 46(1-3). P. 3-26. DOI: 10.1016/S0169-409X(00)00129-0.
5. Worgensen W. L., Duffy E. M. Prediction of drug solubility from structure / Advanced Drug Delivery Reviews. 2002. Vol. 54(3). P. 355-366. DOI: 10.1016/s0169-409x (02)00008-x.
6. Testing Physical Models of Passive Membrane Permeation / Leung S. F., Mijalkovic J., Borrelli K., Jacobson M. P. // Journal of Chemical Information and Modeling. 2012. 52(6). P. 1621. DOI: 10.1021/ci200583t.

УДК 681.5

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ 3D МОДЕЛИРОВАНИЯ: SOLID WORKS, КОМПАС 3D, AUTOCAD

**Васильева Е.Я.**, студ. 2 курса, **Петреченков М.А.**, студ. 2 курса

Руководитель: **Рудов С.Е.**, канд. технических наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** vasileva.elizaveta@spcpu.ru

В современном мире компьютерное моделирование является неотъемлемой частью процесса проектирования в различных отраслях промышленности, архитектуры, медицины и других сферах. Программы для 3D моделирования позволяют разрабатывать сложные объекты, проводить анализ конструкций, создавать визуализации и многое другое. Среди многочисленных приложений на рынке особое место занимают такие программы как SolidWorks, Компас 3D и AutoCad.

**Ключевые слова:** SolidWorks, Компас 3D, AutoCad, 3D-моделирование, воздушный фильтр турбокомпрессора.

**Цель** данного исследования заключается в сравнительном анализе указанных программ по ряду критериев для выявления их особенностей, преимуществ и недостатков. Полученные результаты помогут специалистам выбрать наиболее подходящий инструмент для конкретных задач и оптимизировать процесс работы.

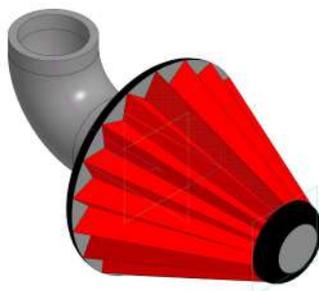
Для проведения сравнительного анализа были выбраны три программы 3D моделирования: SolidWorks, Компас 3D и AutoCad. Для оценки качества и функциональности каждой программы использовались следующие критерии:

- доступность и удобство интерфейса;
- возможности моделирования;
- наличие инструментов для анализа конструкций;

- возможности интеграции с другими программами;
- степень детализации моделей.

Для получения объективной информации были проанализированы официальные сайты производителей, обзоры пользователей, а также проведены собственные задачи на каждой из программ.

В выбранных приложениях были созданы три 3D модели воздушного фильтра турбокомпрессора, обеспечивающего оптимальную работу двигателя и долговечность. Фильтр отвечает за очистку воздуха, проходящего через турбокомпрессор перед подачей в двигатель.



**Рисунок 1. Воздушный фильтр турбокомпрессора. КОМПАС 3D**



**Рисунок 2. Воздушный фильтр турбокомпрессора. Solid Works**



**Рисунок 3. Воздушный фильтр турбокомпрессора. AutoCad**

Проанализировав процесс создания моделей, были созданы краткие характеристики каждой из программ по тому или иному признаку.

1. Доступность и удобство интерфейса: SolidWorks выделяется интуитивно понятным интерфейсом и простым в использовании инструментарием. КОМПАС-3D имеет менее современный интерфейс, однако обладает высокой гибкостью настройки рабочего пространства. AutoCAD имеет наименее удобный интерфейс.

2. Возможности моделирования: SolidWorks отлично подходит для создания сложных сборочных единиц и механических деталей [1,2]. КОМПАС-3D позволяет работать с различными видами объектов, включая детали, твердые тела и поверхности. AutoCAD включает в себя моделирование 3D-тел, поверхностей, сетей и каркасных объектов, но более широко используется в построении 2D объектов [3].

3. Интеграция с другими системами: SolidWorks и КОМПАС-3D обеспечивают хорошую интеграцию с другими программами САПР и системами управления проектами [4]. AutoCAD также предлагает возможности интеграции, хотя не настолько обширные, как у двух предыдущих программ [5].

4. Степень детализации моделей: AutoCAD и SolidWorks имеют несколько уровней детализации моделей: низкий (упрощенная модель), средний (обычная модель) и высокий (расширенная модель с отображением ручек, откосов и подоконников), в то время [1,6] как КОМПАС-3D обладает менее высокой степенью детализации.

5. Анализ конструкций: SolidWorks специализирован на проведении анализа конструкций, имеет инструменты для расчетов прочности и устойчивости [2]. Компас 3D обладает базовыми функциями для анализа конструкций, но требует дополнительных плагинов для расширенных расчетов [7]. AutoCAD позволяет выполнить анализ на прочность конструкции, а также статический анализ [8].

Сравнительный анализ программ 3D моделирования SolidWorks, КОМПАС-3D и AutoCAD позволяет сделать вывод о том, что каждая из них обладает своими уникальными особенностями и предназначена для определенных сфер применения. SolidWorks подходит для проектирования сложных механических систем, КОМПАС-3D применяется для проектирования изделий основного и вспомогательного производств. А AutoCAD часто используется для работы с двумерными чертежами.

Выбор программы 3D моделирования должен определяться конкретными задачами проектирования и требованиями к функционалу. Дальнейшие исследования могут быть направлены на сравнение эффективности использования этих программ в конкретных отраслях промышленности и разработке новых методов интеграции между ними.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

29.03.77 Моделирование физических явлений и методы решения физических задач с применением ЭВМ

59.14.00 Проектирование и конструирование приборов

## ЛИТЕРАТУРА

1. Design/Engineering //SOLIDWORKS 3D CAD. URL: <https://www.solidworks.com/> (дата обращения: 11.02.2024)
2. Bobylev D. Comparison of 3d modeling software. – 2017.
3. Амангельдиева А. А., Кишубаева А. Т. Использование графических редакторов AUTOCAD AUTODESK и AUTODESK INVENTOR в качестве инструментов проектирования в трехмерной системе автоматизированного проектирования// Технические и естественные науки: Вестник Астраханского государственного технического университета. 2021. Т. 71, N 1. С. 7-14. DOI: 10.24143/1812-9498-2021-1-7-14
4. Сkachkova Л. А. Сравнительный анализ работы студентов в разных САПР //Уровневая подготовка специалистов: электронное обучение и открытые образовательные ресурсы: сборник трудов I Всероссийской научно-методической конференции, 20-21 марта 2014 г., Томск. – Томск, 2014. – С. 79-80. (дата обращения: 11.02.2024).
5. Выбираем программу САПР:Inventor или Solidworks // Главконструктор. САПР и программы для черчения. URL: <https://glavconstructor.ru/articles/programs/inventor-solidworks/>(дата обращения: 11.02.2024)
6. Моделирование 3D-объектов// AUTODESK AUTOCAD 2022. URL: <https://help.autodesk.com/view/ACD/2022/RUS/?guid=GUID-9DACE807-BC9D-4357-B47E-C6199F6AF1A2> (Дата обращения: 11.02.2024)
7. Продукты. Обучающие материалы // САПР Компас 3D. URL: <https://kompas.ru/kompas-educational/about/> (Дата обращения: 11.02.2024)
8. Трескин С.В. и др. Решение задачи оптимизации рамных конструкций с помощью программного комплекса «Autodesk inventor» / Современные технологии. Системный анализ. Моделирование. 2021. № 2 (70). С. 10–17.

## SUMMARY

### COMPARATIVE ANALYSIS OF 3D MODELING COMPUTER PROGRAMS: SOLIDWORKS, COMPASS 3D, AUTOCAD

Vasilyeva E.Y., 2<sup>nd</sup> year student, Petrenchenkov M.A., 2<sup>nd</sup> year student  
Scientific advisor: Rudov S.E., Candidate of technical sciences, docent  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation  
**E-mail:** [vasileva.elizaveta@spcpu.ru](mailto:vasileva.elizaveta@spcpu.ru)

In the modern world, computer modeling is an integral part of the design process in various industries, architecture, medicine and other areas. 3D modeling programs allow you to develop complex objects, analyze designs, create visualizations and much more. Among the numerous applications on the market, such programs as SolidWorks, Compass 3D and AutoCad occupy a special place.

**Key words:** *SolidWorks, Compass 3D, AutoCad, 3D modeling, turbocharger air filter.*

## REFERENCES

1. Design/Engineering //SOLIDWORKS 3D CAD. URL: <https://www.solidworks.com/> (Accessed on 11.02.2024) (In Russ.)
2. Bobylev D. Comparison of 3d modeling software: Degree Programme.Lappeenranta.2017
3. Amangeldieva A.A., Kishubaeva A.T. THE USE OF AUTOCAD AUTODESK AND AUTODESK INVENTOR GRAPHIC EDITORS AS DESIGN TOOLS IN A THREE-DIMENSIONAL COMPUTER-Aided DESIGN SYSTEM// Technical and Natural Sciences:BULLETIN OF THE ASTRAKHAN STATE TECHNICAL UNIVERSITY Volume 2021 No. 1 (71), 2021.DOI: 10.24143/1812-9498-2021-1-7-14
4. Skachkova L. A. Comparative analysis of students' work in different CAD systems // Level training of specialists: e-learning and open educational resources: collection of tr. I All-Russian scientific method. conf. (Tomsk, March 20-21, 2014). Tomsk: TPU Publishing House, 2014. 79-81p. URL: <http://www.lib.tpu.ru/fulltext/c/2014/C09/C09.pdf> (Accessed on 11.02.2024) (In Russ.)

5. Select the CAD program: Inventor or Solidworks // Chief Designer. CAD and drawing software. URL : <https://glavconstructor.ru/articles/programs/inventor-solidworks/> (Accessed on 11.02.2024) (In Russ.)
6. Modeling of 3D objects// AUTODESK AUTOCAD 2022. URL: <https://help.autodesk.com/view/ACD/2022/RUS/?guid=GUID-9DACE807-BC9D-4357-B47E-C6199F6AF1A2> (Accessed on 11.02.2024) (In Russ.)
7. Products. Training materials//CAD Compass 3D. URL: <https://kompas.ru/kompas-educational/about/> (Accessed on 11.02.2024) (In Russ.)
8. Treskin S.V. i dr. Reshenie zadachi optimizatsii ramnykh konstruktssii s pomoshchiu programmnoho kompleksa «Autodesk inventor» / Sovremennyye tekhnologii. Sistemnyi analiz. Modelirovanie. 2021. № 2 (70). S. 10–17 (In Russ.)

УДК 004.94

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЧНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕШАЛОК РАЗЛИЧНОГО ТИПА, ИЗГОТОВЛЕННЫХ МЕТОДОМ ПОСЛОЙНОЙ ПЕЧАТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТАЛЛА

Вахромова В.А., студ. 2 курса, Хабазина А.Е., студ. 2 курса

Руководитель: Недосекова Т.С., кандидат технических наук,

доцент кафедры процессов и аппаратов химической технологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14, Российская Федерация

E-mail: vahromova.vladislava@spcru.ru

В данной работе рассмотрены результаты исследования прочностных характеристик перемешивающего устройства, изготовленного методом послойной печати с использованием порошкового металла, выделены плюсы и минусы такого способа изготовления, определены перспективы использования для фармацевтической промышленности.

**Ключевые слова:** мешалки, 3D-печать, технология SLM, металлический порошок, технология DMLS.

Современный мир тяжело представить без автоматизированного проектирования. Возможности 3D печати металлическим порошком позволяют получить готовое изделие по сквозной технологии. Техническое задание – Проект – Конструкторская разработка – Цифровая модель – 3D печать изделия. В условиях ограниченного импорта, необходимо непрерывно обеспечивать выпуск новых высококачественных изделий. Это позволяет минимизировать сроки на подготовку изделий в серийное производство, обеспечивать выпуск новых высококачественных изделий, получать аналоги элементов и деталей (прототипирование), что особенно актуально в условиях ограниченного импорта. Одним из способов сокращения затрат является 3D печать.

**Целью** работы являлось изучение процесса лазерного плавления, построение цифровой модели перемешивающего устройства, аналогичного полученному методами 3D печати, исследование прочности такого изделия. Для расчетов и построения использовали программу Компас-3D.

**Селективное лазерное плавление (SLM) и прямое лазерное спекание металла (DMLS)** – это два процесса аддитивного производства, которые принадлежат к семейству 3D-печати, с использованием метода порошкового наложения. Две этих технологии имеют много общего: обе используют лазер для выборочного плавления (или расплавления) частиц металлического порошка, связывая их вместе и создавая модель слой за слоем. Кроме того, материалы, используемые в обоих процессах, являются металлами в гранулированной форме [1].

Различия между SLM и DMLS сводятся к основам процесса связывания частиц: SLM использует металлические порошки с одной температурой плавления и полностью плавит частицы, тогда как в DMLS порошок состоит из материалов с переменными точками плавления. 3D-печать обычно превосходит другие методы изготовления изделий из-за возможности создания сложных деталей без необходимости склеивания, спаек и лишних соединений. Качество и прочность изделий, в значительной степени зависит от материала, используемого при печати. Например, если используется обычный пластик, то прочность простых деталей будет сравнима с изделиями, изготовленными традиционным методом литья [2].

### Особенности металлических порошков для 3D-принтеров:

1. Для аддитивных установок металл производится в виде мелкодисперсных сферических гранул размером от 4 до 80 мкм. Этот параметр важен для определения толщины создаваемого объекта. При изготовлении порошка необходимо учитывать размер и состав зерна, чтобы обеспечить нужное соотношение крупных и мелких частиц.

2. Каждый производитель 3D-принтеров устанавливает свои собственные стандарты текучести материала, которые зависят от способа нанесения материала на рабочую платформу.

3. Разным металлам требуется разная термообработка.

4. Структура металлических изделий, произведенных с помощью аддитивных технологий, определяется как самим процессом изготовления, так и параметрами, установленными на принтере.

5. Внутренняя структура металла – мелкозернистая. Плотность изделий, напечатанных на 3D-принтере, на 10-15 % ниже, чем при прокате, но примерно на 50 % выше, чем у литейных металлов.

### Принцип печати металлическим порошком на 3D-принтере:

1. Камера, в которой происходит печать, сначала заполняется инертным газом (например, аргоном), чтобы минимизировать окисление металлического порошка. Затем она нагревается до оптимальной рабочей температуры.

2. Слои порошка распределяются по платформе, мощный лазер делает проходы по заданной траектории в программе, сплавляя металлические частицы вместе и создавая следующий слой.

3. Когда процесс спекания завершен, платформа перемещается вниз на 1 слой. Далее наносится еще один тонкий слой металлического порошка. Процесс повторяется до тех пор, пока печать всей модели не будет завершена.

Обязательные этапы последующей обработки включают удаление рассыпного порошка и опорных конструкций, в то время как термическая обработка (термический отжиг) обычно используется для снятия остаточных напряжений и улучшения механических свойств детали. Обработка на станках ЧПУ может быть использована для критически важных элементов (таких как отверстия или резьбы). Пескоструйная обработка, металлизация, полировка и микрообработка могут улучшить качество поверхности и усталостную прочность металлической печатной детали [2].

#### **Основные преимущества 3D-печати металлами:**

1. 3D печать с использованием металла может быть использована для изготовления сложных деталей на заказ, с геометрией, которую традиционные методы производства не смогут обеспечить.

2. Металлические 3D печатные детали могут быть оптимизированы, чтобы увеличить их производительность при минимальном весе.

3. Металлические 3D-печатные детали имеют отличные физические свойства, 3D принтеры по металлу могут печатать большим перечнем металлов и сплавов. Включают в себя трудно обрабатываемые материалы и металлические суперсплавы.

#### **Недостатки 3D-печати металлами:**

1. Высокие затраты на изготовление.

2. Размер рабочей области в 3D принтерах по металлу ограничен.

Для 3D-печати мешалок часто используют металлические порошки, такие как нержавеющая сталь (например, 316L или 17-4PH). Этот материал обладает высокой прочностью, устойчивостью к коррозии и химическим воздействиям, что делает их подходящими для создания мешалок, которые будут использоваться в агрессивных средах или при высоких температурах [3].

В качестве примера и иллюстрации процесса прототипирования было решено провести прочностной анализ мешалки (рис. 1), изготовленной с помощью аддитивной технологии металлическим порошком, используя цифровую модель, построенную по снятым размерам с готового изделия в системе автоматизированного проектирования КОМПАС (рис. 2).



Рисунок 1. Фотография мешалки, изготовленной на 3D-принтере

#### **Начало расчетов**

В качестве креплений и нагрузок (рис. 1), действующих на элементы конструкций сборочного узла мешалки, представлены следующие параметры и значения [4]:

- зафиксированный шарнир (наружная поверхность вала и подпятника);
- зафиксированная геометрия (торцевая поверхность подпятника);
- давление, оказываемое столбом смеси, находящемся в резервуаре, на поверхности лопасти мешалки:  $p = 4,5 \text{ Н/мм}^2$ .

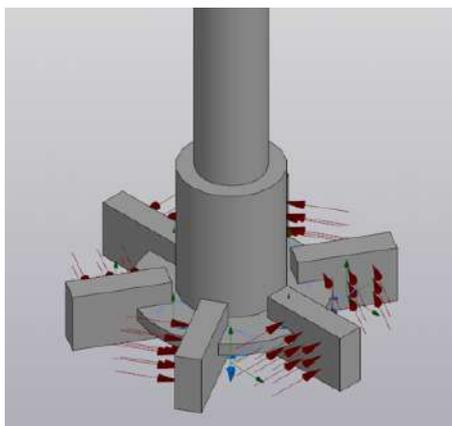


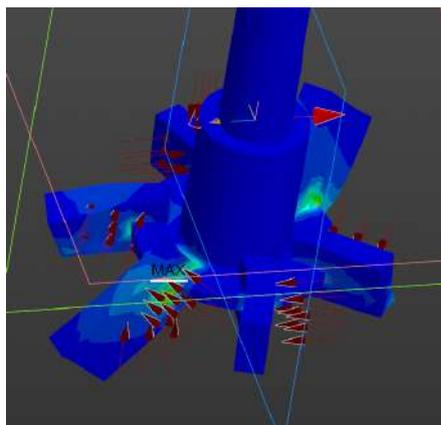
Рисунок 2. Модель сборочного узла мешалки в КОМПАС со схемой креплений и нагрузок

Далее началась генерация сетки конечных элементов (см. рис. 3), на которой будут производиться расчеты параметров и подбор оптимальных характеристик для распределения материала. Параметры КЭ-сетки приведены в таблице ниже.

**Таблица – Параметры КЭ-сетки**

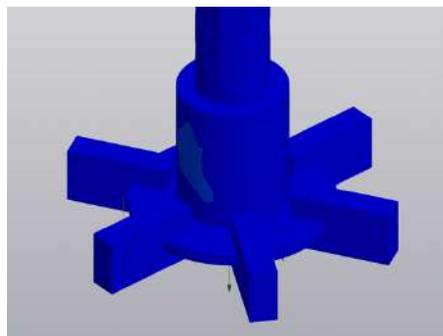
Наименование	Значение
Тип элементов	10-узловые тетраэдры
Максимальная длина стороны элемента	1,25
Максимальный коэффициент сгущения на поверхности	1,2
Коэффициент разрежения в объеме	1
Количество конечных элементов	29901
Количество узлов	55855

После генерации КЭ-сетки был запущен непосредственно расчет прочности (рис. 3).

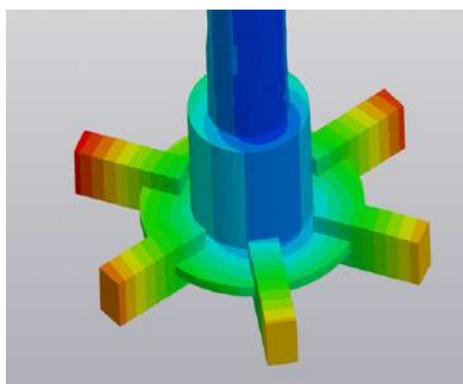


**Рисунок 3. Карта напряжения при высоком давлении**

Из-за значительного напряжения при давлении  $p = 4,5 \text{ Н/мм}^2$  в лопастях мешалки возникает деформация (рис. 3), поэтому необходимо снизить его и определить оптимальное для прочности изделия значение давления. Для мешалки данной конструкции это давление недопустимо. Снижая давление, в результате нескольких процедур расчетов определили оптимальное значение, при котором возникающие напряжения и деформации можно считать допустимыми (рис. 4 и 5).



**Рисунок 4. Карта напряжений модели сборочного узла мешалки**



**Рисунок 5. Карта деформации модели сборочного узла мешалки**

Из проведенных расчетов следует, что наибольшие напряжения в сборочном узле мешалки возникают в месте при-  
мыкания лопасти мешалки к втулке при давлении на лопасти, наибольшие деформации возникают в лопастях. Особен-  
ность расположения лопастей не позволяет конструкции выдерживать большие давления. Проведя несколько испытани-  
й с помощью САПР КОМПАС, мы определили значение допустимого давления порядка 0.218 Н/мм<sup>2</sup>, при котором  
не возникают опасные деформации в данной конструкции мешалки.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

81.14.13 Методы проектирования и конструирования  
61.13.00 Процессы и аппараты химической технологии

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов И. Р., Селезнёв В. Д. Моделирование и исследование лазерного плавления в методе 3D печати на примере порошка алюминия // Физика. Технологии. Инновации. Вып. 1. – Екатеринбург, 2015. – 2015. С. 89-95.
2. Обзор современных технологий 3d печати / Лысыч М. Н., Шабанов М. Л., Качурин А. А. // Современные науко-  
емкие технологии. 2015. №. 6. – С. 26-30.
3. Марков А. Д. Перспективные материалы для SLS-печати // Международный журнал гуманитарных и естественных  
наук. 2022. Т. 12, N 2. С. 150-155.
4. Борисов В. И., Зайцев В. О. Моделирование условий эксплуатации мешалок резервуаров и емкостей технологи-  
ческого назначения средствами системы SolidWorks // Научное обозрение. Международный научно-практический журнал.  
2018. N 3. С. 3.

#### SUMMARY

#### INVESTIGATION OF THE STRENGTH CHARACTERISTICS OF AGITATORS OF VARIOUS TYPES MADE BY THE METHOD OF LAYER-BY-LAYER PRINTING USING METAL

Vakhromova V.A., 2<sup>nd</sup> year student, Khabazina A.E., 2<sup>nd</sup> year student  
Head: Nedosekova T.S., Candidate of Technical Sciences, Head of the Department  
of Processes and Devices of Chemical Technology  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation  
**E-mail:** vahromova.vladislava@spcpcu.ru

In this paper, the results of a study of the strength characteristics of a mixing device made by layer-by-layer printing using  
powdered metal are considered, the pros and cons of this manufacturing method are highlighted, and the prospects for use in the  
pharmaceutical industry are determined.

**Key words:** *agitators, Compass-3D, APM FEM, 3D printing, FMD technology, metal powder.*

#### REFERENCES

1. Ivanov I. R., Seleznyov V. D. Modelirovanie i issledovanie lazernogo plavleniya v metode 3D pechati na primere poroshka  
alyuminiya // Fizika. Tekhnologii. Innovacii. Вып. 1. – Екатеринбург, 2015. – 2015. P. 89-95 (In Russ.).
2. Obzor sovremennykh tekhnologij 3d pechati / Lysych M. N., SHabanov M. L., Kachurin A. A. // Sovremennye naukoemkie  
tekhnologii. 2015. №. 6. – P. 26-30 (In Russ.).
3. Markov A. D. Perspektivnye materialy dlya SLS-pechati // Mezhdunarodnyj zhurnal gumanitarnykh i estestvennykh nauk.  
2022. Vol. 12(2). P. 150-155 (In Russ.).
4. Borisov V. I., Zajcev V. O. Modelirovanie uslovij ekspluatcii meshalok rezervuarov i emkostej tekhnologicheskogo  
naznacheniya sredstvami sistemy SolidWorks // Nauchnoe obozrenie. Mezhdunarodnyj nauchno-prakticheskij zhurnal. 2018.  
N 3. P. 3 (In Russ.).

УДК 53.082.9

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ УСТАНОВКИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА

Горностаева У.А., студ. 3 курс (ORCID: 0009-0004-2198-6574), Глейст В.А., студ. 3 курс (ORCID: 0009-0f001-7946-526X)  
Руководитель: Ганин П.Г., канд. технических наук, доцент  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 14 лит. А, Российская Федерация  
**E-mail:** ulyana.gornostaeva@spcpcu.ru

Характер и интенсивность метаболизма живых организмов и клеток являются важнейшими характеристиками их  
физиологического состояния. Для аэробного метаболизма наиболее важными характеристиками являются субстратная

зависимость и интенсивность потребления кислорода (дыхания). В работе исследованы экспериментальные возможности лабораторной установки для изучения интенсивности потребления кислорода. Определены интенсивности эндогенного дыхания лиофилизированных клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisia* и интенсивность дыхания клеток интактной крови перепела *Coturnix coturnix*. Рассчитана константа насыщения Михаэлиса для потребления кислорода клетками крови. Установлен диапазон измерения установки для исследования интенсивности потребления кислорода в режиме «ячейка закрытого типа»: 1–60 мкМоль/л·мин. При большей интенсивности необходимо разбавлять пробу или производить измерение в режиме «открытая ячейка».

**Ключевые слова:** лабораторная установка, экспериментальные возможности, кислород, интенсивность потребления, измерение, биологические объекты.

Важнейшими характеристиками физиологического состояния живых организмов является интенсивность их метаболизма, для аэробного метаболизма, это интенсивность потребления кислорода и субстратная зависимость дыхания. Количественно эти характеристики выражаются значениями эндогенного и максимального дыхания, а также константами насыщения для различных субстратов (например, глюкоза, кислород). Помимо этого физиологически важными характеристиками метаболизма являются константы ингибирования субстратами и биологически активными веществами (БАВ). Исследование влияния специфических ингибиторов позволяет количественно оценить интенсивность различных метаболических цепей. **Цель** работы – определение экспериментальной возможности пилотной установки для изучения интенсивности потребления кислорода. В **задачи** работы входило исследование интенсивности потребления кислорода клетками дрожжами *Saccharomyces cerevisia* и клетками интактной крови перепела *Coturnix coturnix*.

Объектом исследования являлись пилотная лабораторная установка для измерения интенсивности потребления кислорода в водных растворах. В экспериментах использовались лиофилизированные клетки пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisia* и пробы интактной крови перепела *Coturnix coturnix*.

Измерительная пилотная установка состоит из измерительной ячейки, блока электронного измерительного преобразователя со встроенным приводом магнитной мешалки, персонального компьютера с программным обеспечением, рисунок 1. Установка использовалась с водяным термостатом.

Измерительная ячейка снабжена теплообменником и встроенным малогабаритным датчиком парциального давления кислорода ( $P_{O_2}$ ) амперометрического типа, а также турбинкой магнитной мешалки. Теплообменник предполагает возможность подсоединения к водному термостату, что позволяет производить испытания в широком диапазоне температур. В рабочем объёме (камере) ячейки помещается турбинка магнитной мешалки.

Измерительной ячейка имеет объём (в закрытом варианте) 12 мл, снабжена съёмной крышкой для герметизации испытуемой пробы, что позволяет производить измерения в двух режимах: «ячейка закрытого типа» и «ячейка открытого типа». Крышка имеет коническое отверстие для введения испытуемых растворов, субстратов, ингибиторов или БАВ. Коническое отверстие имеет форму конуса автоматической пипетки.

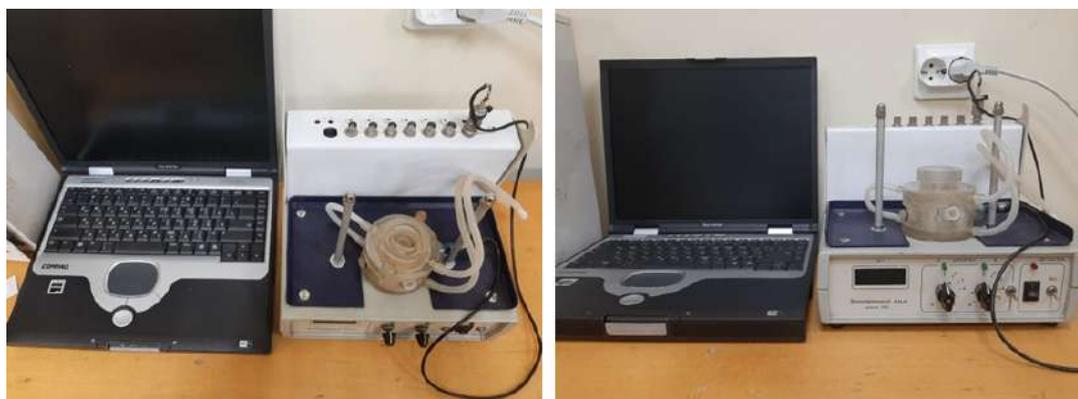


Рисунок 1. Пилотная установка для измерения интенсивности потребления кислорода биообъектами

Датчик кислорода («умный датчик») «Миниоксик-3» содержит входной аналоговый измерительный преобразователь с функцией термокомпенсации (в диапазоне температур 0–40 °С) и элемент питания. Основные технические характеристики приведены в таблице.

Таблица – Основные технические характеристики датчика кислорода «Миниоксик-3» (ООО «Оксоний», Россия)

Характеристика	Ед. измерения	Значение
Принцип измерения – Амперометрия. Сигнал пропорционален парциальному давлению $O_2$ в газовой смеси.		
Диапазон измерения $O_2$	% Насыщения	0,1-30
Диапазон допустимых температур	°С	от 0 до +40 °С (в водных растворах)
Выходной сигнал	мВ	130 – 300 в воздухе

Характеристика	Ед. измерения	Значение
Нелинейность	% O <sub>2</sub>	≤ ±0,2 в диапазоне измерения
Фон (при 20 °С, 3 мин в азоте)	% O	Не более ±0,2 O <sub>2</sub>
Дрейф показаний	% O	Не более 8 в год
Время отклика T <sub>90</sub> (при 20 °С)	с	Не более 20
Температурная погрешность	%	≤6 в диапазоне от минус 20 до +40 °С
		≤3 в диапазоне от 0 до +40 °С
Габариты	мм	Ø = 12, Н = 12
Вес = 4	г	4

Блок электронного измерительного преобразователя снабжён приводом магнитной мешалки (с двумя фиксированными скоростями вращения), входным масштабирующим преобразователем, аналого-цифровым преобразователем (АЦП), светодиодом для подсветки измерительной ячейки, выходным портом USB для вывода показаний на персональный компьютер.

Персональный компьютер снабжен программным обеспечением, позволяющим фиксировать показания в графическом и табличном виде в режиме реального времени.

Методика измерений интенсивности потребления кислорода состоит в следующем. В измерительную ячейку помещают среду и термостатируют на желаемом уровне при интенсивном перемешивании при открытой крышке ячейки. Таким образом, достигается равновесие содержания газов (в том числе кислорода) с атмосферным воздухом. О выходе на стационарный уровень судят визуально по показаниям содержания кислорода на графике.

Расчёт интенсивности потребления кислорода биообъектом в измерительной ячейке производили следующим образом. Для открытой ячейки удельная (в расчёте на единицу веса) скорость потребления кислорода биообъектом рассчитывается следующим образом [1, 2]:

$$q = \left(\frac{Q}{X}\right) = \left(\frac{1}{X}\right) H \left[ K_L a (P^* - P) + \left(\frac{dP}{dt}\right) \right], \frac{\text{моль } (O_2)}{\text{гмин}}, (1)$$

для случая разбавления и вычисления в расчёте на единицу объёма исходной пробы

$$q^* = kQ = kH \left[ K_L a (P^* - P) + \left(\frac{dP}{dt}\right) \right] \frac{\text{моль } (O_2)}{\text{лмин}}, (2)$$

где  $Q$  – интенсивность потребления O<sub>2</sub> в испытуемой пробе (растворе),  $q$  – удельная интенсивность потребления O<sub>2</sub> клетками (биообъектом) в расчёте на единицу массы;  $X$  – концентрация биомассы;  $q^*$  – удельная интенсивность потребления O<sub>2</sub> клетками (биообъектом) в расчёте на единицу объёма исходной пробы;  $H$  – константа Генри для кислорода (связывает парциальное давление с концентрацией кислорода);  $K_L$  – объёмный коэффициент массопереноса кислорода газ-вода;  $a$  – площадь межфазной поверхности газ-вода;  $P^*$  и  $P$  – равновесное (с газовой фазой – воздух) и текущее значение парциального давления кислорода в водной среде;  $q^*$  – удельная интенсивность потребления O<sub>2</sub> клетками (биообъектом) в расчёте на единицу объёма исходной пробы;  $k$  – коэффициент разбавления исходной пробы.

Первый член в правой части уравнений (1, 2) отражает скорость потребления кислорода, поступающего через поверхность межфазного контакта жидкость-газ (воздух), второе слагаемое – отражает потребление кислорода растворённого в жидкости (вода).

Поскольку на практике значения  $K_L$  и  $a$  трудно поддаются непосредственному экспериментальному определению, уравнения (1, 2) удобно преобразовать к виду:

$$q = \left(\frac{1}{X}\right) \left[ K_L a (C^* - C) + \left(\frac{dC}{dt}\right) \right], \frac{\text{моль } (O_2)}{\text{гмин}}, (3)$$

$$q^* = k \left[ K_L a (C^* - C) + \left(\frac{dC}{dt}\right) \right], \frac{\text{моль } (O_2)}{\text{лмин}}, (4)$$

где  $C^* = H \cdot P^*$  и  $C = H \cdot P$  – равновесное с воздухом и текущее значение концентрации кислорода в растворе (воде) при данной температуре и давлении.

Измерительная установка может использоваться в двух режимах: открытая и закрытая ячейка. В первом режиме водная среда имеет контакт с атмосферным воздухом  $a > 0 = \text{const}$ , во втором режиме  $a = 0$ , тогда уравнения (3, 4) примут вид:

$$q = \left(\frac{1}{X}\right) \left(\frac{dC}{dt}\right), \frac{\text{моль } (O_2)}{\text{гмин}}, (5)$$

$$q^* = k \left(\frac{dC}{dt}\right), \frac{\text{моль } (O_2)}{\text{лмин}}, (6)$$

Численные значения равновесных концентраций кислорода в воде  $C^*$  для различных температур известны и приводятся в справочной литературе. Так, для воды, уравновешенной с атмосферным воздухом,  $C^* = 238\text{-}240$  мкмоль при температуре 24 °С и  $C^* = 180$  мкмоль при 42 °С.

Скорость потребления кислорода  $Q_{O_2}$  рассчитывали по стандартной методике по наклону зависимости концентрации кислорода от времени [3]. Удельные скорости потребления вычисляются с учётом разбавления проб и температуры экспериментальной пробы в измерительной ячейке.

Измерение интенсивности потребления кислорода клетками крови перепёлок производили в среде для эритроцитов (тромбоцитов) следующего состава: *HEPES*-буфер – 10,  $MgCl_2$  – 2,  $K$  – 5,  $NaCl$  – 140, глюкоза – 5, мМоль/л,  $pH = 7.4$ . Среду помещали в измерительную ячейку и при интенсивном перемешивании уравнивали по газовому составу с атмосферным воздухом при температуре среды  $42\text{ }^\circ\text{C}$ . Расчётное значение содержания кислорода в водном растворе при этой температуре ( $42\text{ }^\circ\text{C}$ ) составляла 180 мМоль/л.

Далее измерительную ячейку герметизировали, дожидались стабилизации показаний, вводили пробу крови (0.2 мл) и фиксировали показания (график, таблица). Измерения продолжали до полного прекращения потребления кислорода. Вычисление интенсивности потребления кислорода в расчёте на единицу объёма интактной крови ( $q^*$ , мМоль/л·мин) производили на разных временных интервалах эксперимента по формуле (6). Коэффициент разбавления интактной крови перепела, в нашем случае, составлял  $k = 12\text{ мл}/0.2\text{ мл} = 60$ . Объём крови 0.2 мл – это максимальный объём, который можно отобрать из одной особи без отрицательного влияния на её жизнеспособность.

Расчёт удельной интенсивности потребления кислорода клетками интактной крови производили по формуле (6) с учётом разбавления. Экспериментальные значения в табличном виде копировались и переносились в программу Excel.

Измерение интенсивности потребления кислорода клетками дрожжей производили в водной среде,  $pH = 7.0 \pm 0.2$ . Водную среду помещали в измерительную ячейку и при интенсивном перемешивании уравнивали по газовому составу с атмосферным воздухом при комнатной температуре среды  $22 \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ . Расчётное значение содержания кислорода в водном растворе (при этой температуре) составляло 238–240 мМоль/л.

Далее измерительную ячейку герметизировали, дожидались стабилизации показаний, вводили пробу заранее гомогенизированных клеток (в течение 1 ч) и фиксировали показания (график, таблица). Измерения продолжали до полного прекращения потребления кислорода. Вычисление интенсивности потребления кислорода в расчёте на единицу объёма крови ( $q^*$ , мМоль/г·мин) производили по формуле (5).

Расчёт удельной (в расчёте на единицу массы) интенсивности потребления кислорода клетками производили с учётом концентрации клеток ( $X$ ). Экспериментальные значения в табличном виде копировались и переносились в программу Excel.

Методика определения содержания биомассы микроорганизмов состояла в следующем. Концентрацию биомассы дрожжевых клеток рассчитывали по формуле  $X = K_{\text{рас}}^c (D \cdot k)$ , где  $X$  – концентрация клеток в растворе, г/л (абсолютно сухой вес, АСВ);  $D$  – оптическая плотность;  $k$  – числовой коэффициент пересчёта;  $K_{\text{рас}}^c$  – коэффициент разбавления пробы.

Оптическую плотность суспензии клеток определяли оптическим методом с помощью спектрофотометра: толщина кюветы (длина оптического пути)  $L = 10$  мм, длина волны  $\lambda = 540$  нм. Измерения оптической плотности проводили для  $D = 0-0.6$ , при большей плотности производили разбавление суспензии и учитывали коэффициент разбавления  $K_{\text{раз}}$ .

Определение числового коэффициента  $k$  производили следующим образом: использовали сухие пекарские дрожжи, взвешивали на электронных весах 1-2 г и добавляли в определённый объём воды, гомогенизировали с помощью магнитной мешалки в течение 1 часа, после чего производили измерение оптической плотности суспензии.

Кинетика потребления кислорода клетками крови перепёлок представлена на рисунке 2, где приведён фрагмент скана экрана (графика), который отображается в режиме реального времени.

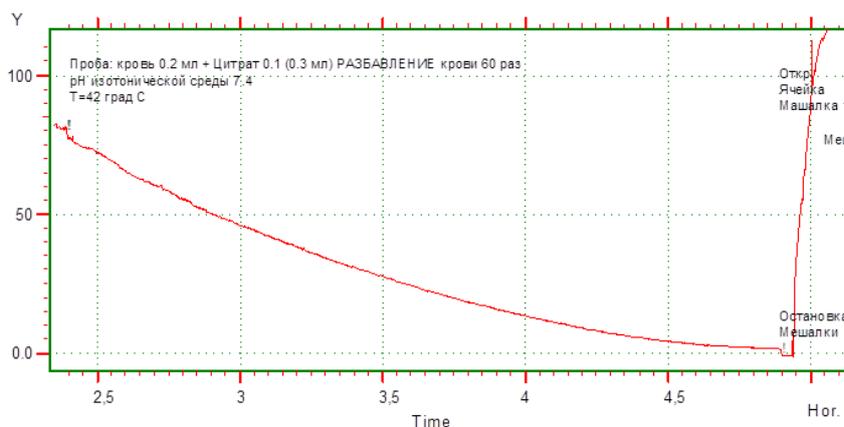


Рисунок 2. Фрагмент графика потребления кислорода клетками крови перепела. Скан экрана РС (Зависимость сигнала  $Y$ , мВ от времени  $t$ , ч)

Экспериментальные значения, сохранённые в табличном виде, экспортировались в программу Excel для последующей обработки и графических построений. На рисунке 3 приведена зависимость концентрации кислорода в пробе крови перепела в среде для эритроцитов от времени.

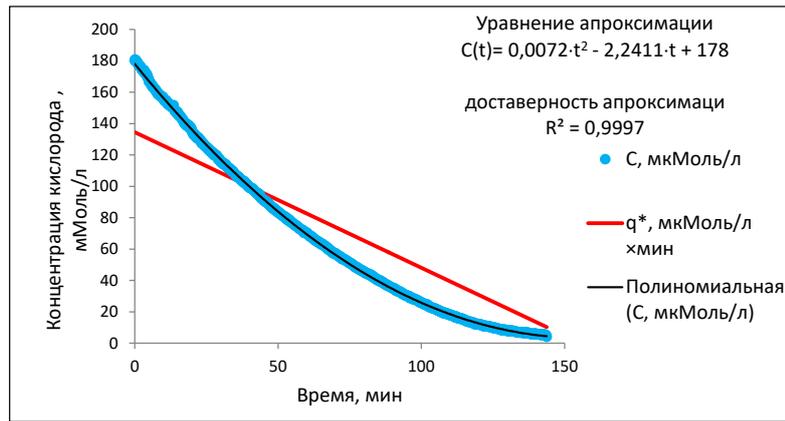


Рисунок 3. Зависимость концентрации кислорода и интенсивности потребления кислорода клетками крови перепела от времени. Построение в программе Excel

Как следует из рисунков 2 и 3 изменение концентрации кислорода от времени имеет выраженную нелинейную зависимость – по мере понижения концентрации кислорода крутизна кривой  $C(t)$  существенно уменьшается, что свидетельствует о формировании лимитирования скорости потребления от концентрации кислорода. Отметим, что содержание клеток в пробе настолько мало, что заметного уменьшения содержания глюкозы не может иметь места.

Зависимость  $C(t)$  удовлетворительно аппроксимируется полиномом второй степени (рассчитано в программе Mathcad):

$$C(t) = 0,0072t^2 - 2,2411t + 178, (7)$$

с высокой достоверностью аппроксимации  $R = 0,9997$ .

Удельная скорость потребления кислорода клетками крови рассчитывается как производная по времени от текущего значения концентрации кислорода. С учётом разбавления и в расчёте на единицу объёма из уравнения аппроксимации (7), получим:

$$q^*(t) = kQ(t) = k(dC(t)/dt) = 0,864t + 134,466, (8)$$

где коэффициент разбавления пробы крови  $k = 60$ .

На рисунке 3 приведена построенная по уравнению (8) зависимость  $q^*(t)$ .

На рисунке 4 (чёрная кривая) представлена зависимость интенсивности потребления кислорода клетками крови перепела от концентрации кислорода  $q^*(C) = f(C)$ . Расчёт произведён на основе экспериментальных данных (таблица численных значений), а именно, текущих значений концентрации кислорода  $C(t)$  и соответствующих (данному моменту) значений удельной скорости потребления кислорода  $q^*(t)$ .

Можно показать, что зависимость удельной интенсивности потребления кислорода клетками перепела  $q^*$  от концентрации кислорода (лимитирующего субстрата) не соответствует классическому уравнению кинетики ферментативных реакций Михаэлиса-Ментен (для растворимых компонентов):

$$V(S) = V^{max} \frac{S}{S + K_M}, (9)$$

где  $V(S)$  – скорость реакции при данной концентрации субстрата,  $S$  – концентрация субстрата,  $K_M$  – константа насыщения (концентрация субстрата, при которой скорость реакции составляет 0.5 максимального значения  $V(K_M) = 0,5 \cdot V^{max}$ . Величину  $K_M$  иногда обозначают символом  $K_{0,5}$ .

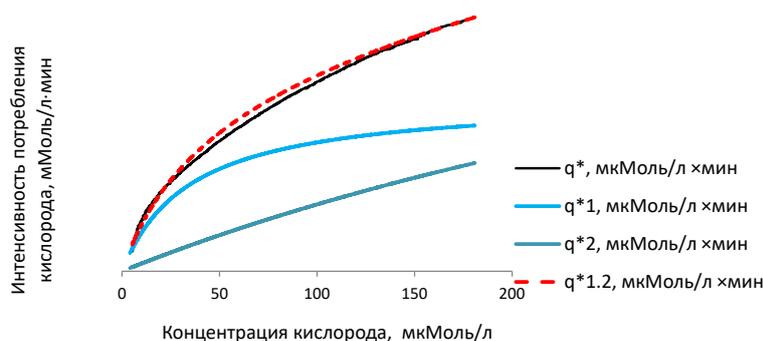


Рисунок 4. Расчетная зависимость интенсивности потребления кислорода клетками крови перепела от концентрации кислорода в среде

Для описания субстратных зависимостей метаболизма клеток используют зависимости такого же аналитического вида («зависимость типа Моно») или построенные на её основе.

Несоответствие экспериментальной зависимости и ожидаемой (7), очевидно, обусловлено сложной многокомпонентной системой – наличием в крови различных по свойствам клеток (тромбоциты, лейкоциты, эритроциты) и гемоглобина. Для начала примем к описанию наиболее простую модель – наличие в системе (крови) двух объектов потребления (связывания) кислорода. Для этого случая, с учётом зависимости (7), субстратная зависимость будет иметь вид:

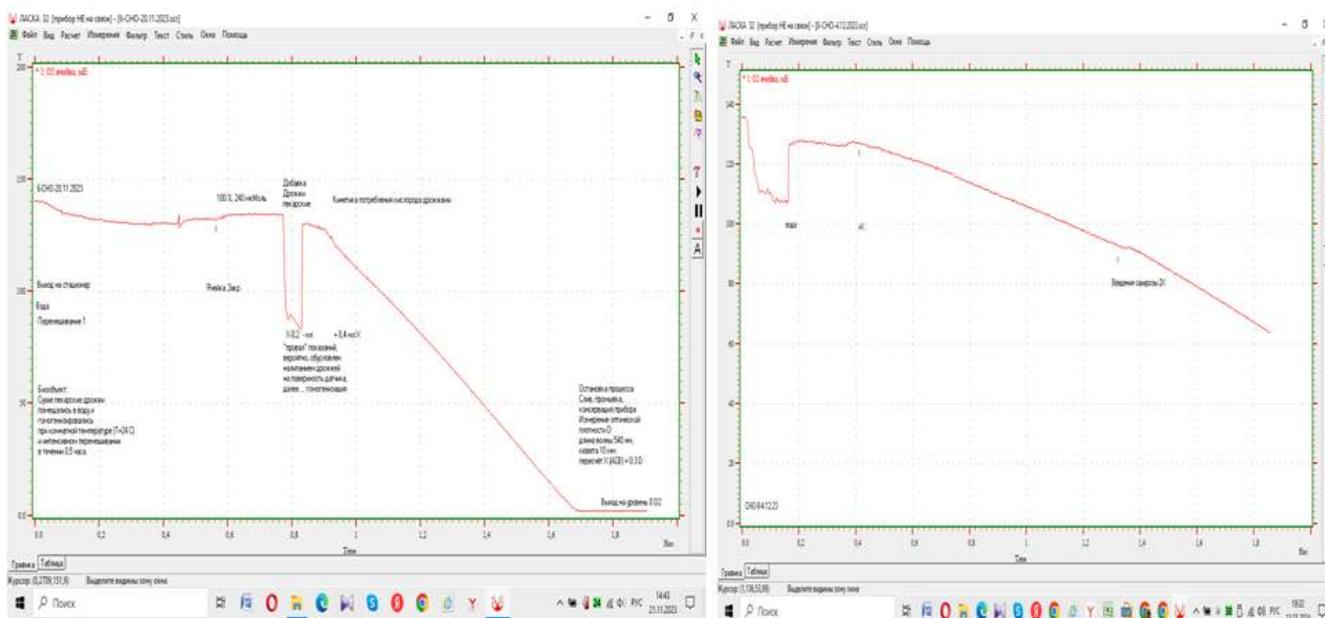
$$q^*(C) = q_1^*(C) + q_2^*(C) = q_1^{*max} \left( \frac{C}{C+K_{M1}} \right) + q_2^{*max} \left( \frac{C}{C+K_{M2}} \right). \quad (10)$$

На рисунке 4 приведены зависимости  $q_1^*(C)$  и  $q_2^*(C)$ , для которых подобраны численные значения констант насыщения Михаэлиса  $K_M$  и максимальных удельных интенсивностей потребления  $q^{*max}$ :  $K_{M1} = 35$ ,  $K_{M2} = 590$  мкМоль/л;  $q_1^{*max} = 92$ ,  $q_2^{*max} = 244$  мкМоль/л·мин. С учётом этих значений уравнение (10) примет вид:

$$q^*(C) = 92 \left( \frac{C}{C+35} \right) + 244 \left( \frac{C}{C+590} \right), \text{ мкМоль/л·мин}$$

Как следует из рисунка 4, расчётные значения субстратной (кислород) зависимости интенсивности потребления кислорода удовлетворительно соответствует экспериментальной зависимости, ошибка не превышает  $\pm 2-4$  %.

На рисунке 5.А представлено изменение содержания кислорода в среде в результате потребления клетками пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisia*. Поскольку в среде отсутствуют источники углерода и энергии, имеет место эндогенный метаболизм. Интенсивность эндогенного дыхания составляла  $q_{O_2} = 60 \pm 6$  мкМоль/г·мин (в расчёте на г абсолютно сухого веса) и практически не зависела от содержания кислорода в растворе, что соответствовало константе насыщения  $K_{0,5(O_2)} \leq 0.1 \pm 0.5$  % от насыщения кислородом воздуха.



А) Б)  
Рисунок 5. Фрагмент графиков потребления кислорода клетками дрожжей. Скан экрана PC

На рисунке 5.Б представлена реакция дрожжевых клеток на добавление в среду глюкозы (2 мкМоль/л). Как следует из рисунка 5.Б интенсивность потребления кислорода возросла (время релаксации 1 мин) и имела тенденцию к медленной интенсификации.

Отметим, что из сравнения кинетики потребления кислорода клетками дрожжей (рис. 3) и клетками крови перепела (рис. 5.А), следует проявление выраженного лимитирования потребления кислорода у клеток крови перепела.

Экспериментальные возможности пилотной лабораторной установки оценим с учётом основных технических характеристик датчика кислорода, представленных в таблице, а также представленных выше экспериментальных данных, и задав наибольшее желаемое время одиночного испытания: диапазон измерения интенсивности потребления кислорода в режиме «закрытая ячейка» 1–60 мМоль/л·мин, температура испытываемой среды 0–50 °С при использовании водяного термостата, погрешность измерения концентрации кислорода не более 0.2 % (от верхнего диапазона).

Очевидно, что на лабораторной установке можно также изучать кинетику химических реакций, в том числе ферментативных, где имеет место потребление или выделение кислорода, а также изучать потребление кислорода выделенными органами животных и исследовать влияние БАВ [4].

**Заключение.** Таким образом, пилотная лабораторная экспериментальная установка для исследования интенсивности потребления кислорода позволяет производить исследования интенсивности потребления кислорода в жидких пробах, помещённых в измерительную ячейку в двух режимах «открытая ячейка» и «закрытая ячейка». Объём испытываемой

пробы 12 мл, температура испытаний 0–50 °С (при использовании водяного термостата). Диапазон измерений интенсивности потребления кислорода в режиме «закрытая ячейка» 1–60 мМоль/л·мин. При большей интенсивности потребления кислорода необходимо производить разбавление испытуемой пробы, либо использовать режим «открытая ячейка».

Численная обработка экспериментальных данных позволяет вычислить следующие кинетические характеристики метаболизма биообъектов: интенсивность эндогенного дыхания, субстратную зависимость дыхания, константу насыщения Михаэлиса ( $K_M$ ), значения максимальной интенсивности ( $V^{max}$ ).

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.13.00 Процессы и аппараты химической технологии

62.13.15 Биотехнологические аппараты

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кафаров В.В., Винаров А.Ю. Гордеев Л.С. Моделирование биохимических реакторов / Москва: Лесная промышленность, 1979. – 334 с.

2. Ганин П.Г., Писарев О.А. Физико-химические основы культивирования микроорганизмов и выделения целевых продуктов биосинтеза: учебное пособие / Санкт-Петербург: Изд-во Политехн. ун-та, 2010. – 160 с.

3. Доис Э. Количественные проблемы биохимии: Пер. с англ. – М.: Мир, 1983, – 376 с.

4. Ганин П.Г. Действие дезинфектанта анолит на биообъекты / Научно-методическая конференция с международным участием «Сандеровские чтения», 27 января 2023 года [электронное издание]: сборник материалов конференции. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2023. С. 177-180.

### SUMMARY

#### EXPERIMENTAL CAPABILITIES OF A LABORATORY SETUP FOR THE OXYGEN CONSUMPTION INTENSITY INVESTIGATION

**Gornostaeva U.A.**, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0004-2198-6574), **Glejst V.A.**, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0001-7946-526X)

Scientific supervisor: **Ganin P.G.**, Ph.D., associate professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

17022 St. Petersburg, Prof. Popova St. 14 lit. A, Russian Federation

**E-mail:** ulyana.gornostaeva@spcpu.ru

The nature and intensity of metabolism of living organisms and cells are the most important characteristics of their physiological state. For aerobic metabolism, the most important characteristics are substrate dependence and the intensity of oxygen consumption (respiration).

In this study the experimental capabilities of a laboratory setup for intensity of oxygen consumption investigation are explored. The intensity of endogenous respiration of lyophilized cells of the yeast *Saccharomyces cerevisia* and the intensity of respiration of intact blood cells of the quail *Coturnix coturnix* were determined. The Michaelis saturation constant for blood cells oxygen consumption was calculated. The measurement range of the laboratory setup for studying the intensity of oxygen consumption in the «closed cell» mode has been established: 1-60  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$ . At higher intensities, it is necessary to dilute the sample or perform measurements in the «open cell» mode.

**Key words:** *laboratory setup, experimental possibilities, oxygen, consumption intensity, measurement, biological objects.*

### REFERENCES

1. Kafarov V.V., Vinarov A.YU. Gordeev L.S. Modelirovanie biokhimicheskikh reaktorov / M., Lesnaya promyshlennost', 1979. – 334 p. (In Russ.)

2. Ganin P.G., Pisarev O.A. Fiziko-himicheskie osnovy kul'tivirovaniya mikroorganizmov i vydeleniya celevykh produktov biosinteza: uchebnoe posobie / SPb: Izd-vo Politekhn. un-ta, 2010. – 160 p. (In Russ.)

3. Dois E. Kolichestvennyye problemy biokhimii: Per. s angl. – M.: Mir, 1983, – 376 p. (In Russ.)

4. Ganin P. G. Deistvie dezinfektanta anolit na bioobieekty / Nauchno-metodicheskaiia konferentsiia s mezhdunarodnym uchastiem «Sanderovskie chteniia», 27 ianvaria 2023 goda [elektronnoe izdanie]: sbornik materialov konferentsii. – Sankt-Peterburg: Izd-vo SPKHFU, 2023. P 177-180. (In Russ.)

## СОЗДАНИЕ ЦИФРОВОЙ МОДЕЛИ И ПРОВЕДЕНИЕ ПРОЧНОСТНОГО АНАЛИЗА ШЕСТИЛОПАСТНОЙ МЕШАЛКИ РЕАКЦИОННОГО АППАРАТА

Елисеева М.Е., студ. 2 курса (ORCID: 0009-0009-4630-6762), Бочарова А.А., студ. 2 курса (ORCID: 0009-0003-3498-4466)

Руководитель: Недосекова Т.С., кандидат технических 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:** eliseeva.mariya@spcru.ru

В данной работе рассматривается применение цифровой модели и прочностного анализа для оптимизации и повышения эффективности шестилопастной мешалки реакционного аппарата. Проведение виртуальных испытаний позволяет предварительно оценить механическую надежность устройства и определить границы допустимой нагрузки, что помогает предотвратить поломку в процессе эксплуатации. Исследование рассматривает применение библиотеки APM FEM для расчета параметров мешалки в программе КОМПАС-3D.

**Ключевые слова:** *шестилопастная мешалка, трехмерная модель, твердотельное моделирование, прочностной анализ, САПР Компас-3D.*

Механическое перемешивание является одним из самых распространенных способов перемешивания жидких сред в химической технологии. Оно осуществляется с помощью механической мешалки, которая передает импульс среде и вызывает многократное относительное перемещение макроскопических элементов жидкой фазы. Под действием этого импульса жидкая среда движется принудительно [1]. С методической точки зрения такие аппараты также очень удобны, поскольку включают многие элементы (корпус, фланцы, люк, штуцеры, опоры, ротор и его привод, муфты, уплотнения), широко применяемые в машинах и аппаратах других типов [2].

Механическое перемешивание используется для выполнения следующих задач: интенсификации процессов тепло- и массопереноса, включая случаи с химическими реакциями; равномерного распределения твердых частиц в объеме жидкости (при приготовлении суспензий); обеспечение равномерного распределения и дробления жидкости до заданной дисперсности внутри другой жидкости (при приготовлении эмульсий) и т.д. [3].

Лопастные мешалки относятся к числу быстроходных и широко используются в химической и смежных отраслях промышленности. Они применяются для проведения процессов гомогенизации всевозможных жидкофазных сред в гладкостенных реакторах с центральным или эксцентричным расположением валов мешалок. Также лопастные мешалки часто применяются в реакторах, оборудованных различными внутренними устройствами, такими как отражательными перегородками, змеевиками, для обеспечения более эффективной работы процессов [4].

**Цель** работы – создание цифровой модели шестилопастной мешалки и проведение прочностного анализа этой модели.

**Задачами** данной работы являются:

1. Изучение конструкции шестилопастной мешалки, её геометрических параметров и основных элементов, использование программного обеспечения для создания трехмерной модели.
2. Проведение прочностного анализа цифровой модели мешалки с учетом механических нагрузок, которые могут возникать в процессе работы мешалки, анализ напряжений, оценка безопасности и надежности мешалки на основе результатов прочностного анализа.

В работе использовался базовый функционал Компас-3D, дополненный приложениями и библиотеками:

- 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 – система расчетов (с комплектом программ Gears) вращающихся тел и механических передач, как 2d, так и 3d;
- Компас-Spring – расчет и проектирование пружин;
- APM FEM – система прочностного анализа, предназначенная для работы в интерфейсе российской САД-системы КОМПАС-3D.

В практической части данной работы в программе КОМПАС-3D мы испытывали на цифровой модели шестилопастной мешалки разное давление.

Перед созданием модели нам нужно было выбрать сталь, из которой она будет изготовлена. Для этого мы изучили материалы, предназначенные для конструирования мешалок.

Стали, используемые для изготовления перемешивающих устройств: углеродистая сталь (ст.3); нержавеющая сталь AISI 304 (08X18H10), AISI 316 (08X17H13M2), AISI 321 (08X18H10T) а также полипропилен (ПП).

Свойства нержавеющей сталей.

Сталь А2 (AISI 304 = 1.4301 = 08X18H10) – нетоксичная, немагнитная, не закаливается, устойчивая к коррозии сталь. Легко поддается сварке и не становится при этом хрупкой. Может проявлять магнитные свойства в результате механической обработки (шайбы и некоторые виды шурупов). Она подходит для сред окислительного характера, для сильных

неорганических кислот только при низких концентрациях и в области низких температур. Она подходит для слабых органических кислот в случае средних температур и в случаях контакта с воздухом. Плотность: 7,74 г/см<sup>3</sup>. Тип стали: аустенитная низкоуглеродистая. Магнитные свойства: нет.

AISI 316 – это аустенитная содержащая никель сталь. Отечественным аналогом данной марки является 08Х17Н13М<sup>2</sup>. Сталь AISI 316 высокопрочная, устойчивая к коррозии, пластичная и жаростойкая. Достоинства стали заключаются в добавлении молибдена и большем содержании хрома и никеля. Сталь марки 316 считается улучшенным вариантом нержавеющей стали марки AISI 304. У нее отсутствуют магнитные свойства. Наличие Мо способствует большей устойчивости к коррозии, что позволяет использовать нержавеющую сталь в агрессивных условиях и при высоких температурах. Молибден предотвращает восприимчивость сплава к питтинговой и щелевой коррозии в хлористой среде, морской воде и в парах уксусной кислоты. Плотность: 316 7,88 г/см<sup>3</sup>. Тип стали: аустенитная. Магнитные свойства: нет.

Сталь AISI 321 (08Х18Н10Т) – коррозионнотойкая, жаростойкая, жаропрочная сталь. Неустойчива в серосодержащих средах. Рекомендуемая температура применения 600-800 °С, при этом срок работы весьма длительный. AISI 321 не подвергается межкристаллитной коррозии даже при сварке в мягко-коррозийных средах благодаря добавлению титана для образования твердого сплава. Однако сваренная 321 никогда не должна использоваться в высоко окисляющих окружающих средах. Плотность: 7900-8200 Кг/м<sup>3</sup>. Тип стали: аустенитная. Магнитные свойства: нет.

Параметры используемого в расчете прочности материала Сталь AISI 316 (08Х17Н13М2) ГОСТ 11068-81 приведены на рисунке 1.

Наименование	Значение	Ед.изм.
Код группы материалов	03	
Кoeffициент KVMet	0.9	
Кoeffициент XMat	0.1	
Относительное сужение	50	%
Относительное удлинен...	40	%
Плотность	7800	кг/м3
Предел прочности (Вре...	4.9E+8	Па
Предел текучести	1.96E+8	Па

Рисунок 1. Параметры стали AISI 316 (08Х17Н13М2) ГОСТ 11068-81

**Начало расчетов.** Прочность, которую могут выдерживать лопасти мешалки равна 4,9E+8 Па или 490 МПа. Направление векторов давления и закреплений приведено на рисунке 2.

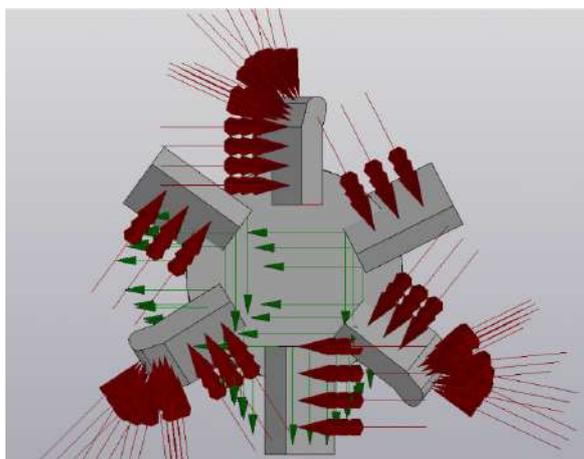


Рисунок 2. Направление векторов давления и закреплений

Итак, нами была создана цифровая модель шестилопастной мешалки, проведен прочностной анализ в Компасе 3D, в ходе которого было выяснено, что давление, которое выдерживают лопасти при заданном пределе прочности равно 6,223 Н/мм<sup>2</sup> (рис. 3 и 4).

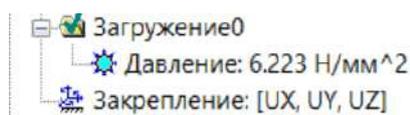


Рисунок 3. Давление, выдерживаемое шестилопастной мешалкой из стали AISI 316 (08Х17Н13М2) ГОСТ 11068-81

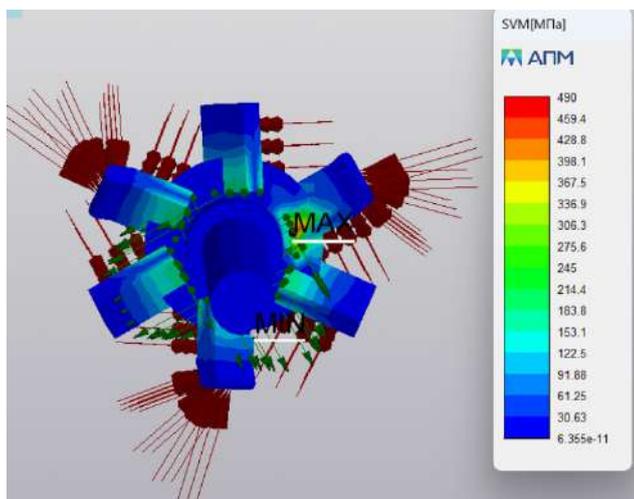


Рисунок 4. Карта результатов напряжения, которое возникает на мешалке

Напряжение возникает на месте заделки лопасти к мешалке, соответственно лопасти подвержены большему давлению и откреплению от основного тела.

Использование цифровой модели и прочностного анализа позволяет значительно сократить время и затраты на тестирование реальной конструкции прототипа. В случае шестилопастной мешалки из стали AISI 316 (08X17H13M2) предельное давление, которое она способна выдержать, составляет 6,223 Н/мм<sup>2</sup>. Такие методы могут быть применимы не только при разработке новых устройств, но и при модернизации и оптимизации существующих аппаратов. В целом, цифровые технологии и анализ механической работоспособности предоставляют более точные и надежные данные, что способствует повышению эффективности и качества технических решений.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

30.19.51 Прочность машиностроительных конструкций

81.14.13 Методы проектирования и конструирования

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Брагинский Л. Н. Перемешивание жидких сред. (Физические основы и инженерные методы расчета) / Л. Н. Брагинский, В. Н. Богачев, В. М. Барабаш. – Л.: Химия, 1984. – 336 с.
2. Штербачек Т., Таусх П. Перемешивание в химической промышленности. Ленинград: ГХИ. 1963. – 410 с.
3. Маминов О. В. Расчет пропеллерной мешалки для суспензирования: метод. указания. Казань: Изд-во Казан. гос. технол. ун-та. 2007. – 41 с.
4. Луцко А. Н. Прикладная механика. СПб.: Изд-во СПбГТИ(ТУ), 2012. – 274 с.

#### SUMMARY

#### CREATION OF A DIGITAL MODEL AND CARRYING OUT OF STRENGTH ANALYSIS OF A SILICONE MIXER OF A REACTION APPARATUS

**Eliseeva M.E.**, 2<sup>nd</sup> year BCs student (ORCID: 0009-0009-4630-6762),

**Bocharova A.A.**, 2<sup>nd</sup> year BCs student (ORCID: 0009-0003-3498-4466)

Academic advisor: **Nedosekova T.S.**, candidate of technical sciences, associate professor of the department of processes and apparatuses of chemical technology

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, Prof. Popov St. 14, Russian Federation

**E-mail:** eliseeva.mariya@spcpcu.ru

In this work the application of digital model and strength analysis for optimization and increase of efficiency of six-blade mixer reaction apparatus is considered. Virtual testing allows a preliminary assessment of the mechanical reliability of the device and determine the limits of permissible load, which helps prevent breakage during operation. The study considers the use of the APM FEM library for calculating the parameters of the mixer in the COMPASS-3D program.

**Key words:** *six-blade mixer, three-dimensional model, solid state modeling, strength analysis, CAD Compass-3D.*

#### REFERENCES

1. Braginskij L. N. Peremeshivanie zhidkih sred. (Fizicheskie osnovy i inzhenernye metody rascheta) / L. N. Braginskij, V. N. Bogachev, V. M. Barabash. – L.: Himiya, 1984. P. 336 (In Russ.)
2. SHterbachek T., Tauskh P. Peremeshivanie v himicheskoy promyshlennosti. Leningrad: GHI. 1963. P. 410 (In Russ.)

3. Maminov O. V. Raschet propellernoj meshalki dlya suspenzirovaniya: metod. ukazaniya. Kazan': Izd-vo Kazan. gos. tekhnol. un-ta. 2007. P. 41 (In Russ.)
4. Lucko A. N. Prikladnaya mekhanika. SPb.: Izd-vo SPbGTI(TU), 2012. P. 274 (In Russ.)

УДК 620.22

## СОВРЕМЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ

Караганова В.А., студ. 2 курса, Врублевская С.Б., студ. 2 курса

Руководитель: Недосекова Т.С., канд. тех. 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: karaganova.valeriya@spcpu.ru

В данной работе были рассмотрены материалы, которые применяются в современном эндопротезировании различных органов и частей тела. Изучены эндопротезы опорно-двигательного аппарата и сердечной мышцы, импланты, применяемые для улучшения и восстановления органов чувств, таких как слух и зрение. Рассмотрены экспериментальные технологии для развития внутреннего протезирования.

**Ключевые слова:** *внутреннее протезирование, электрокардиостимулятор, имплантат.*

Внутреннее протезирование представляет собой процесс замены поврежденных или отсутствующих внутренних органов человека с помощью искусственных имплантов. Это направление медицины активно развивается и требует разработки новых материалов, которые бы обеспечивали максимальную биосовместимость и функциональность протезов. В данной статье рассмотрим современные материалы, используемые для создания внутренних протезов, их преимущества и недостатки, а также перспективы развития данной области.

**Хрящевая ткань** – вид соединительной ткани, которая состоит из хрящевых клеток хондроцитов и большого количества плотного межклеточного вещества, отличается от большинства других видов ткани отсутствием в ней нервов и кровеносных сосудов, выполняет опорно-двигательную функцию. Выделяют три различных вида хрящевой ткани: гиалиновая (прозрачная, плотная, мало эластичная), волокнистая (крупные клетки, вытянутые в цепочки, находятся в составе межпозвоночных дисков), эластическая (непрозрачная, эластичная, менее плотная). В хрящевую ткань питательные вещества поступают из синовиальной жидкости, кости и артерий, расположенных рядом. Хрящи плохо восстанавливаются и со временем изнашиваются, поэтому важен вопрос их восстановления. Чаще всего проблемы возникают с суставами [1]. Сейчас распространены операции по их замене, в которых используют эндопротезы. Протезы различаются по количеству компонентов, конструкции, по способу установки и материалу. Широко распространены керамика, силикон, металлы и их сплавы. Керамика гипоаллергенна, имеет хорошую биосовместимость и высокую износостойкость, протезы из нее применяют при артрозах, травмах и нарушении функции суставов, однако этот материал является хрупким. Для эндопротезирования пястно-фаланговых суставов используют силикон. Силиконовые протезы сохраняют подвижность кистей рук, являются гипоаллергенными и лёгкими. Для протезирования коленных и тазобедренных суставов используют различные металлы и их сплавы. Наиболее распространены титан, нержавеющей сталь или сплав кобальта с хромом. Однако протезы состоят из нескольких частей, между которыми есть пара трения. Элементы, между которыми происходит трение могут делать из металла и металла, керамики и керамики, металла и полиэтилена. Эти три варианта имеют свои достоинства и недостатки: при длительном трении металла о металл появляются продукты износа, которые попадают в ткани и кровь, что может вызывать воспаления, однако такой вариант долговечен; в паре керамика-керамика не образуется продуктов трения, так как это более гладкий, скользящий, износостойкий материал, также она гипоаллергенна и нетоксична, но часто трескается в ходе эксплуатации; третий вариант плох тем, что полиэтилен изнашивается быстрее остальных материалов, однако его пластичность позволяет изготавливать разнообразные формы, что сокращает риск вывиха сустава [2]. Также существует протез синовиальной жидкости, который помогает улучшить питание хрящевой ткани и подвижность сустава и восстановить естественную жидкость. Такой протез производится на основе гиалуроновой кислоты и является аналогом естественной синовиальной жидкости. В ходе данного протезирования инъекцию необходимо вводить от 3 до 5 раз через различные промежутки времени.

Несмотря на разнообразие материалов и методов, применяемых в эндопротезировании хрящевой ткани, с развитием технологий появляются новые, например, 3D-биопечать и тканевая инженерия.

**Тканевая инженерия** – процесс создания органов и тканей синтетически. Тканевая инженерия важна для восстановления хряща, поскольку хрящевая ткань обладает уникальными свойствами, такими как прочность, гибкость, высокое содержание воды. Для тканевой инженерии необходимы специальные биоматериалы. Перспективными являются композитные SF-гидрогели, которые прочны, эластичны, гигроскопичны, пропускают питательные вещества, поддерживают рост и миграцию клеток. Гидрогели представляют собой трёхмерные сшитые полимерные структуры, образованные гидрофильными полимерами и макромерами, набухающими в водных растворах с поглощением большого количества воды и биологических жидкостей. Композитными называются многокомпонентные гидрогели. Важным компонентом является фибронин шёлка, который представляет типичный природным белковым полимер, обладает

уникальными химическими и физическими характеристиками, демонстрируя явное преимущество в превосходной механической устойчивости, что позволяет преодолеть механические ограничения, свойственные другим природным полимерным гидрогелям. Это обеспечивает ему большую популярность в качестве биополимера для трёхмерной печати и значительный потенциал для использования в тканевой инженерии и регенеративной медицине. Технология 3D печати активно внедряется в медицину. Проводятся исследования, доказывающие возможность печатать эндопротезы из биочернил на основе гидрогелей. Технология 3D-биопечати позволяет создавать трехмерные структуры, обладающие механическими и биологическими свойствами и способные поддерживать рост живых клеток, а также восстанавливать функцию тканей и органов. Этот процесс отличается от традиционных подходов к производству, которые могут не обеспечивать такой же уровень контроля и точности [3,4].

**Костная ткань** – разновидность соединительной ткани, которая состоит из клеток и плотного межклеточного вещества, формирующего каркас. Скелет человека состоит преимущественно из двух типов костной ткани: пористой (трабекулярной) и плотной (кортикальной). Пористая костная ткань составляет внутреннюю часть кости, она состоит из большого количества тонких костных волокон, между которыми располагаются полости, заполненные красным костным мозгом. Плотная костная ткань покрывает внешнюю поверхность кости и представляет собой плотно уложенные костные пластинки, формирующие прочное и твердое тело кости [5].

В ортопедии используются четыре вида костных трансплантатов:

1. аутотрансплантаты (взяты у пациента);
2. аллотрансплантаты (от донора-человека);
3. аллопластики (синтетические заменители);
4. ксенотрансплантаты (от животных).

В качестве **аутотрансплантатов** используются костные ткани самого пациента, полученные из областей с активной остеогенной функцией, таких как бедренная кость, ребро или свод черепа. Уникальность данного материала обусловлена отсутствием антигенной активности и, следовательно, вероятностью развития аллергических реакций. Этот материал обладает биосовместимостью и высокими регенеративными свойствами. Однако забор ткани у пациента создает дополнительную нагрузку на организм, также невозможно получить большое количество материала за небольшой промежуток времени.

**Аллотрансплантаты** представляют собой костные фрагменты, пересаживаемые от одного человека (донора) другому (реципиенту). Обычно донорские кости получают от умерших лиц, прошедших медицинский скрининг и стерилизацию после извлечения. После аллотрансплантации организм реципиента постепенно реваскуляризирует и ремоделирует донорскую костную ткань, интегрируя ее в собственную скелетную систему. С помощью данных материалов удастся избежать дополнительной операции пациента, что снижает нагрузку на организм. Также данный материал обладает низким риском иммунного отторжения и хорошей биосовместимостью, но существует риск передачи инфекционных заболеваний.

**Аллопласты** представляют собой синтетические заменители костной ткани, изготовленные из биосовместимых материалов, таких как микропористые полимеры, биокерамика и биостекло. Наиболее распространенными аллопластами являются фосфат кальция и гидроксипатит с добавлением коллагена для улучшения биосовместимости. Трикальций фосфат – пористая форма биологического наполнителя, которая частично резорбируется со временем и замещается костной тканью. Гидроксипатит – минеральный компонент кости, синтезируемый в различных формах: пористый биодеградируемый, пористый бионедеградируемый, плотный бионедеградируемый, биодеградация аллопластов.

Биодеградируемые аллопласты постепенно резорбируются организмом и замещаются новой костной тканью. Небиодеградируемые аллопласты служат в качестве каркаса или опоры, направляя формирование кости. Гидроксипатит хрупкий и медленно растворяется, поэтому применяют композитные материалы на его основе. Альгинат – биополимер, используемый для создания каркасов.

Для создания аллопластов применяется 3D-печать. Сначала модель кости создается на основе компьютерной томографии пациента. Затем используются искусственные костные материалы для 3D-печати. Модель кости разделяется на слои в соответствии с разрешением трансплантатов. Принтер печатает каждый слой, пока не получится искусственная кость. Недавние исследования показывают, что нанокристаллы гидроксипатита (ГА) являются подходящим материалом для 3D-печатных искусственных костей. Они синтезируются с использованием диаммонийфосфата и хлорида кальция. Также в некоторых исследованиях используется поликапролактон (PCL) для 3D-печати искусственных костей. Технология 3D-печати позволяет создавать индивидуальные имплантаты для восстановления поврежденных костей. Она также минимизирует побочные эффекты для пациентов, так как иммунологическая реакция на искусственные трансплантаты минимальна.

**Ксенотрансплантация** – пересадка органов, тканей или клеточных органоидов между разными видами организмов. Конкордантная ксенотрансплантация происходит между близкородственными видами. Она вызывает меньшую реакцию отторжения, которая начинается через несколько дней. Ксенотрансплантаты представляют собой костные ткани, полученные от животных, обработанные для обеспечения их стерильности и совместимости с человеческими костными тканями. Они могут быть получены как от крупного рогатого скота, так и от природного коралла, который после обработки становится биосовместимым и структурно схожим с костной тканью человека. При использовании ксенотрансплантатов отсутствует риск передачи инфекционных заболеваний от животного донора к пациенту.

Одним из важнейших приборов, применяемых во внутреннем протезировании, является **электрокардиостимулятор**. Электрокардиостимулятор (ЭКС) – это маленький, электронный прибор, работающий от батареи, который может увеличивать частоту биения вашего сердца.

Прибор состоит из очень маленькой специальной батареи и миниатюрной электронной схемы, заключенных вместе в герметичный металлический корпус. Электронная схема генерирует короткие импульсы, которые проводятся в сердце через проводники с электродами на их концах.

На современном уровне техники полезность имплантируемого кардиостимулятора определяется не только конструктивными ограничениями, связанными с достижением формы, соответствующей физиологическим и биомедицинским требованиям желаемой функции, но и свойствами материалов, из которых изготовлено устройство. Использование аллопластических материалов в заместительной хирургии имеет долгую историю, и в основном это касается имплантатов в скелетно-мышечной системе. Имплантация искусственных частей в сердечно-сосудистую систему была разработана совсем недавно.

Наиболее распространенный материал проводника – суперсплав на основе кобальта (MP35N или 35N LT), основными компонентами которого являются Ni, Co, Cr и Mo.

Электрод кардиостимулятора часто изготавливается из материала подложки с шероховатым поверхностным покрытием. В качестве материала подложки чаще всего используется платиноиридиевый сплав и титан. Сплав на основе кобальта демонстрирует выдающиеся усталостные свойства и обладает коррозионной стойкостью. Превосходная коррозионная стойкость и усталостные свойства делают этот материал отличным проводником в кардиостимуляторах, так как химическая и механическая стабильность являются важнейшими показателями возможности применения того или иного материала.

Эти материалы подложки часто покрываются различными электропроводящими материалами, такими как оксид иридия, пористая платина (платиновая чернь) и нитрид титана (TiN). Другой материал, тантал, по-видимому, обладает всеми необходимыми свойствами, необходимыми для потенциального материала подложки электрода. Тантал обладает хорошей биосовместимостью, отличными механическими свойствами и химической стойкостью.

Клиническое применение тантала началось еще в 1940-х годах. Кроме того, когда врач проводит имплантацию, необходимо следить за движением и размещением проводника кардиостимулятора. Высокая плотность тантала (16,654 г/см<sup>3</sup>) делает его хорошо видимым под рентгеновским излучением, которое используется во время имплантации [6].

**Клапаны** являются неотъемлемой частью нормального физиологического функционирования человеческого сердца. Естественные клапаны сердца развиваются в формы, которые функционально поддерживают односторонний поток крови из одной камеры сердца в другую. При заболевании одного из четырех клапанов сердца решением по восстановлению его работоспособности может быть замена естественного клапана на его протез. Существующие модели механических искусственных клапанов сердца можно разделить на лепестковые и вентильные.

Лепестковые протезы клапанов сердца – механические искусственные клапаны сердца, своей конструкцией имитирующие природную форму естественных клапанов сердца в целях максимального приближения к естественным клапанам по функциональным и гемодинамическим свойствам. В 1957 году корпус клапана выполняли из тефлона, нейлона и нержавеющей стали, он имел форму кольца, к которому шарниром присоединялась тефлоновая створка. Годом позже К. У. Лиллехей в Университете Миннесоты разработал протез со створкой из органосиликонового эластомера.

К 1963 году в СССР протезированием клапанов занимались две клиники, имплантировавшие протезы Г. Т. Голикова и Ю. М. Кривчикова. Опыт их использования показал, что створки из тефлоновой ткани подвержены быстрому кальцинозу и дисфункции протезов, поэтому в 1964 году имплантация лепестковых протезов была прекращена.

В последние годы, с появлением новых полимерных материалов, интерес к лепестковым клапанам возрождается. Описаны новые экспериментальные клапаны сердца, изготовленные из полиэфируретанмочевины, устойчивые к кальцификации: их минерализация была в 100 раз меньше, чем у контрольного биологического протеза.

Биологические искусственные клапаны сердца – протез, который частично состоит из неживых, специально обработанных тканей человека или животного. Разработка и применение биологических заменителей клапанов сердца (био-клапанов) начались в середине 1950-х годов, но основное развитие получили два десятилетия спустя. Их использование в клинической практике связано с недостатками их механических конкурентов: тромбоэмболическими осложнениями, необходимостью пожизненного приема антикоагулянтов, протезным эндокардитом и острыми дисфункциями. Напротив, биологические заменители формируют структуру кровотока, близкую к физиологической, обладают низкой тромбогенностью, в большинстве случаев позволяют избежать приема антикоагулянтной терапии, а постепенное развитие их дисфункций даёт возможность выполнить повторную операцию в плановом порядке.

Развитие биопротезов для сердечно-сосудистой системы проходит, преимущественно, по двум направлениям: первое – развитие конструкции каркасных биопротезов, второе – совершенствование технологий структурной стабилизации биоткани.

Для биоклапанов необходимы гибкие элементы в конструкции, оптимальными материалами для которых являются материалы с низким модулем упругости. Выбор подобных материалов, разрешённых к имплантации в организм и соответствующих медико-техническим требованиям по износостойчивости и прочности, невелик. Например, такими являются полимеры: лавсан, полибутилентерефталат, полипропилен, при этом фторопласт и полиэтилен неприемлемы из-за высокой способности к накоплению пластической деформации [7].

**Стентирование** также является одной из самых распространенных операций, проводимой на сердце. Стент – специальный каркас, который помещается в просвет полых органов человека или животного, например, коронарных сосудов сердца или желчного протока, и обеспечивает расширение участка, суженного патологическим процессом, просвет сосудов увеличивается, тем самым улучшая кровоснабжение сердца.

В настоящее время существует около четырёхсот типов сосудистых стентов, отличающихся друг от друга составом сплава, из которого они изготовлены, длиной, дизайном отверстий, покрытием поверхности, контактирующей с кровью, системой доставки в сосуды.

Преимущественно для имплантации в коронарные артерии применяются кобальт-хромовые или другие металлические раскрываемые баллоном стенты, для имплантации в периферические сосуды (сонные, подключичные, бедренные, в ряде случаев подвздошные артерии) преимущественно нитиноловые самораскрывающиеся стенты.

По материалу из которого изготовлен каркас:

- нержавеющей медицинской стали;
- сплав кобальт-хром;
- сплав платины и хрома;
- полимер из полилактозной кислоты (PLLA).

Стент из сплава кобальта и хрома характеризуется как прочный и пластичный. Сочетание гибкости и жёсткости позволяет изготавливать надёжные и тонкие конструкции. Добавление молибдена ведет к улучшению устойчивости к агрессивным средам, улучшаются физические и механические свойства сплава.

Использованная в производстве стентов сталь является высоколегированной и позволяет производить изделия, обладающие и гибкостью, и жёсткостью одновременно.

Сравнительно недавно были разработаны стенты, покрытые специальным биоразлагаемым лекарственным покрытием, имеющим в составе сиролimus. Выделение действующего лекарственного вещества происходит постепенно и весь покрывающий стент слой рассасывается со временем [8,9].

**Нейропротезирование** – дисциплина, лежащая на стыке нейробиологии и биомедицинской инженерии и занимающаяся разработкой нейронных протезов, является одной из самых перспективных областей развития, так как нейростимуляторы посылают электрические импульсы в мозг для лечения неврологических и двигательных расстройств, включая болезнь Паркинсона, эпилепсию, депрессию, устойчивую к лечению. Обычно, эти устройства вмешиваются в работу неисправных нервных центров для устранения симптомов.

Примером таких устройств может служить **кохлеарный имплантат**. Кохлеарный имплантат – прибор, воздействующий непосредственно на слуховой нерв и позволяющий компенсировать потерю слуха некоторым пациентам с выраженной или тяжёлой степенью нейросенсорной тугоухости. Электронная часть имплантата генерирует электрические импульсы на контактах электродного массива, установленного в улитке, что в свою очередь приводит к возбуждению нейронов спирального ганглия улитки. Электродный массив представляет собой тонкую гибкую трубочку, повторяющую анатомическую форму улитки, с тонкими волосками электродов по всей длине спирали. Материал трубочки химически и биологически инертен, хорошо биосовместим и обладает свойствами хорошего электроизолятора (например, силикон). Электроды изготовлены из платины – металла с высокой электропроводностью, характеризующегося биологической и химической инертностью. При использовании кохлеарных имплантатов в контакт с человеческим телом вступают следующие материалы: силикон, платина, титан и керамика. В качестве контакта электродов используется платина. Для проводов с тефлоновым покрытием между стимулятором и контактами электродов используется платина/иридий в соотношении 90/10. Провода смонтированы в силикон и, таким образом, не контактируют с тканями человека. Электроника в корпусе имплантата помещена в герметичный корпус, который – в зависимости от производителя и серии имплантата – изготавливается из керамики или титана [10,11].

По данным исследований, в наше время каждый шестой человек после 40 лет и подавляющее большинство людей после 80 лет страдают катарактой, в связи с чем становится актуальным протезирование хрусталика. **Искусственный хрусталик**, также известный как **интраокулярная линза (ИОЛ)** – пластиковая линза, имплантируемая в глаз для замены собственного хрусталика по причине его помутнения или с целью хирургической коррекции аметропии.

Первые искусственные хрусталики изготавливались из оргстекла (неэластичного пластика полиметилметакрилата, ПММА). В последние годы наибольшее распространение получили ИОЛ из эластичных материалов, позволяющие хирургу складывать линзу при имплантации с помощью пинцетов, что делает возможным проведение операций через малые размеры. В настоящее время доступны различные материалы для ИОЛ, включая колламер, гидрофобный акрил, гидрофильный акрил, полиметилметакрилат (ПММА) и силикон. Технологический прогресс привел к появлению силиконовых и акриловых линз. Эти материалы для ИОЛ обладают различными физическими и оптическими свойствами, имеют уникальные преимущества и недостатки. Материалы для ИОЛ можно классифицировать по различным свойствам, биосовместимость, гидрофобность, гигроскопичность, температуру стеклования и коэффициент преломления. Свойства используемых материалов будут влиять на качество зрения [12,13].

Современные материалы для протезирования внутренних органов позволяют создавать импланты, обеспечивающие высокую биосовместимость, функциональность и надёжность. Однако поиск новых материалов и технологий продолжается, чтобы улучшить качество и продолжительность службы протезов, а также снизить их стоимость.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 76.09.00 Медицинские материалы средства и изделия
- 76.09.43 Металлы и сплавы медицинского назначения
- 76.09.99 Прочие материалы медицинского назначения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шавшишвили А. А., Данько Е. С. Виды хрящевой ткани и ее функции // В мире научных открытий: материалы III Международной студенческой научной конференции, Ульяновск, 22–23 мая 2019 года. – Ульяновск: Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина, 2019. – С. 198-200.
2. Некишева А. А., Абдулазизов Б. Д. У., Пешеходько Д. И. Обзор материалов для изготовления эндопротезов тазобедренного сустава // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2020. № 6. С. 48-54.

3. Montaseri Z. [et al.] Composite silk fibroin hydrogel scaffolds for cartilage tissue regeneration // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023. Vol. 79. P. 104018
4. Elhadad A. A. [et al.] A multidisciplinary perspective on the latest trends in artificial cartilage fabrication to mimic real tissue // *Applied Materials Today*. 2022. Vol. 29. P. 101603
5. Баринов С. М. Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины // *Успехи химии*. 2010. Т. 79. N 1. С. 15-32.
6. Balla V.K. Tantalum – a bioactive metal for implants / *Journal of the Minerals, Metals & Materials Society*. 2010. Vol. 62(7). P. 61-64.
7. Отечественные механические протезы клапанов сердца (прошлое и настоящее создания и клинического применения) / Т. А. Вербовая, В. В. Гриценко, С. П. Глянцев [и др.]. Санкт-Петербург: Наука, 2011. 195 с.
8. Сорокин К. И., Мишин М. М. Материалы для коронарного стентирования // *Наука и Образование*. 2018. Т. 1. N 1.
9. Ли Ч. Х., Серруйз П. У. Стенты с лекарственным покрытием // *Международный журнал интервенционной кардиологии*. 2003. N 1. С. 9-18.
10. Disorders NIDCD Cochlear Implants. NIH Publication No. 11-4798. 2011. URL: <https://www.mdaap.org/pdf/CochlearImplantFactSheet.pdf> (Дата обращения: 10.02.2024)
11. Stöver T., Lenarz T. Biomaterials in cochlear implants // *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*. 2009. Vol. 8. doi.org/10.3205/cto000062
12. Kapoor S., Gupta S. Basic science of intraocular lens material // *Intraocular Lens*. 2020. P. 3
13. Synthesis of MA POSS-PMMA as an intraocular lens material with high light transmittance and good cytocompatibility / Wang B. [et al.] // *RSC advances*. 2014. Vol. 4. N 95. P. 52959-52966

## SUMMARY

### MODERN MATERIALS FOR INTERNAL PROSTHETICS

**Karaganova V.A.**, 2<sup>nd</sup> year student; **Vrublevskaya S.B.**, 2<sup>nd</sup> year student

Scientific supervisor: **Nedosekova T.S.**, Candidate of Technical Sciences,  
assistant professor of the department of the theoretical mechanics and engineering graphics

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** karaganova.valeriya@spcpcu.ru

This article reviewed the materials that are used in modern endoprosthetics for various organs and body parts. Endoprostheses of the musculoskeletal system and heart muscle, implants used to improve and restore sensory organs such as hearing and vision have been studied. Experimental technologies for the development of internal prosthetics are reviewed.

**Key words:** *internal prosthetics, pacemaker, implant.*

## REFERENCES

1. Shavshishvili A. A., Danko E. S. Types of cartilage tissue and its functions // In the world of scientific discoveries: proceedings of the III International Student Scientific Conference, Ulyanovsk, May 22-23, 2019. – Ulyanovsk: Ulyanovsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin. P.A. Stolypin, 2019. – P. 198-200. (In Russ.)
2. Nekisheva A. A., Abdulazizov B. D. U., Peshekhodko D. I. Review of materials for the manufacture of hip joint endoprostheses // *Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research*. 2020. N 6. P. 48-54. (In Russ.)
3. Montaseri Z. [et al.] Composite silk fibroin hydrogel scaffolds for cartilage tissue regeneration // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023. Vol. 79. P. 104018.
4. Elhadad A. A. [et al.] A multidisciplinary perspective on the latest trends in artificial cartilage fabrication to mimic real tissue // *Applied Materials Today*. 2022. Vol. 29. P. 101603.
5. Barinov S. M. Ceramic and composite materials based on calcium phosphates for medicine // *Uspekhi chemii*. 2010. Vol. 79. N 1. P. 15-32. (In Russ.)
6. Balla V.K. Tantalum – a bioactive metal for implants / *Journal of the Minerals, Metals & Materials Society*. 2010. Vol. 62(7). P. 61-64.
7. Domestic mechanical prostheses of heart valves (past and present creation and clinical application) / Т. А. Вербовая, В. В. Гриценко, С. П. Глянцев [et al.]. Saint-Petersburg: Nauka, 2011. 195 p. (In Russ.)
8. Sorokin K. I. I., Mishin M. M. Materials for coronar stenting // *Science and Education*. 2018. Vol. 1. N 1 (In Russ.)
9. Lee C. H., Serruys P. V. Drug-coated stents // *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2003. N 1. P. 9-18 (In Russ.)
10. Disorders NIDCD Cochlear Implants. NIH Publication No. 11-4798. 2011. Available at: <https://www.mdaap.org/pdf/CochlearImplantFactSheet.pdf> (Accessed: 10.02.2024)
11. Stöver T., Lenarz T. Biomaterials in cochlear implants // *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*. 2009. Vol. 8. doi.org/10.3205/cto000062
12. Kapoor S and Gupta S. Basic science of intraocular lens material // *Intraocular Lens*. 2020. N 3.
13. Synthesis of MA POSS-PMMA as an intraocular lens material with high light transmittance and good cytocompatibility / Wang B. [et al.] // *RSC advances*. 2014. Vol. 4. N 95. P. 52959-52966.

## РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА СИНТЕЗА НЕОПЕНТИЛГЛИКОЛЯ

Корнилова А.Д.<sup>1</sup>, маг. 2 года обучения (ORCID: 0009-0007-8585-6375)Руководитель: Сауц А.В.<sup>1,2</sup>, канд. техн. наук., доц. (ORCID: 0000-0002-2815-885X)<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация<sup>2</sup>Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики  
190113, Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 44, Российская Федерация

E-mail: anastasiya.kornilova@spsu.ru

Неопентилгликоль является многоатомным спиртом, который применяется во многих отраслях промышленности. В данной статье будут разобраны основные методы производства неопентилгликоля, выбран оптимальный метод производства, для выбранного метода представлена разработанная схема производства неопентилгликоля с чистотой получаемого продукта равной 99,6 %, а также описан способ внесения в базу данных программы Aspen Plus V12 нового химического компонента и расчет его характеристик на основе термодинамических данных вещества.

**Ключевые слова:** неопентилгликоль, импортозамещение, неопентандиол, 2,2-диметилпропан 1,3-диол, способы получения неопентилгликоля, моделирование процесса получения неопентилгликоля.

Неопентилгликоль представляет собой многоатомный спирт, который используется в качестве полупродукта при синтезе алкидных и эпоксидных смол, высококачественных синтетических масел, лаков, пластификаторов. Добавление неопентилгликоля в состав материалов обуславливается тем, что продукт получает новые свойства, такие как повышенная термостойкость, влагоустойчивость, прочность, химическая стойкость [1]. Также неопентилгликоль добавляют в состав косметических средств и лекарственных препаратов в виде мягких лекарственных форм, чтобы улучшить текстуру, стойкость и увлажняющие свойства продукта. Также неопентилгликоль за счет своей структуры обладает стабильностью, что способствует длительной стабильности рецептур, обеспечивая длительное и качественное хранение косметических средств. В фармацевтической промышленности неопентилгликоль может быть полупродуктом в синтезе других фармацевтических субстанций с улучшенной стабильностью, растворимостью и биодоступностью. В настоящее время в Российской Федерации данный продукт не производится и предприятия, его использующие, вынуждены закупать его за границей, в связи с чем разработка его отечественной схемы производства является актуальной задачей.

**Целью** данной работы является разработка модели процесса получения неопентилгликоля. Для достижения поставленной цели сформулированы следующие **задачи**:

1) разработать модель технологического процесса получения неопентилгликоля с чистотой более 95 %;

2) внести в базу данных программы Aspen Plus V12 новый химический компонент и рассчитать его характеристики на основе термодинамических данных вещества.

На данный момент в промышленности используются 2 метода синтеза неопентилгликоля, которые можно разделить на 2 этапа, причем первый этап для обоих методов одинаковый – альдольная конденсация изобутиральдегида и формальдегида с получением промежуточного гидроксипивальдегида (ГПА). Второй этап – преобразование гидроксипивальдегида в неопентилгликоль. Осуществить второй этап можно двумя способами [2]:

1. реакция Канницаро с формальдегидом (рис. 1, вариант 1);

2. реакция гидрирования (рис. 1, вариант 2).

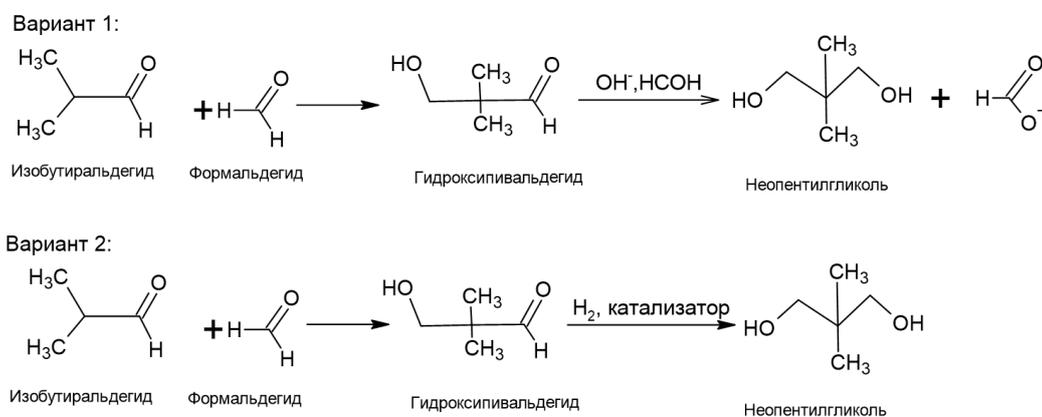


Рисунок 1. Общие схемы синтеза неопентилгликоля: конденсация изобутиральдегида с формальдегидом и последующее: Реакция Канницаро (вариант 1) или гидрирование ГПА (вариант 2)

При получении неопентилгликоля по первому варианту образуются побочные продукты, так как реакция Канницаро проводится в сильнощелочной среде, что приводит к образованию формиата натрия. Формиат натрия практического применения не имеет и достаточно трудно отделяется от неопентилгликоля. Поэтому этот метод в промышленности

используется редко по причине усложнения технологического процесса и необходимости дополнительных этапов очистки конечного продукта.

Во втором варианте синтеза, на стадии альдольной конденсации также вводится основной катализатор, например триалкиламины, карбонаты натрия или калия, анионообменники или слоистые двойные гидроксиды. При использовании третичных аминов в качестве катализатора селективность синтеза выше, чем при использовании прочих катализаторов. Данный катализатор в неизменной виде отводится после получения ГПА. Второй стадией является гидрирование ГПА до неопентилгликоля. Реакция может проводиться при температуре от 50 до 250 °С и давлении от 0,1 до 30 МПа. Восстановление проводится с помощью газообразного водорода на металлическом катализаторе, например медном, никелевом, рутениевом. Конечная очистка неопентилгликоля осуществляется методом дистилляции, экстракции или перекристаллизации конечного продукта. При использовании этого метода также могут образовываться побочные продукты синтеза, однако их количество мало и зависит от чистоты сырья. Следовательно, несмотря на большие энергетические и технологические затраты для создания условий проведения процесса, данный вариант получения неопентилгликоля является оптимальным, так как вещество получается чистым и не требует дополнительной очистки. Следует отметить, что компании, которые производят неопентилгликоль, используют этот метод, что также указывает на его актуальность.

По итогам сравнения двух методов получения неопентилгликоля, для разработки отечественной схемы производства, был выбран метод гидрирования промежуточного продукта газообразным водородом и в качестве катализатора был выбран триэтиламин.

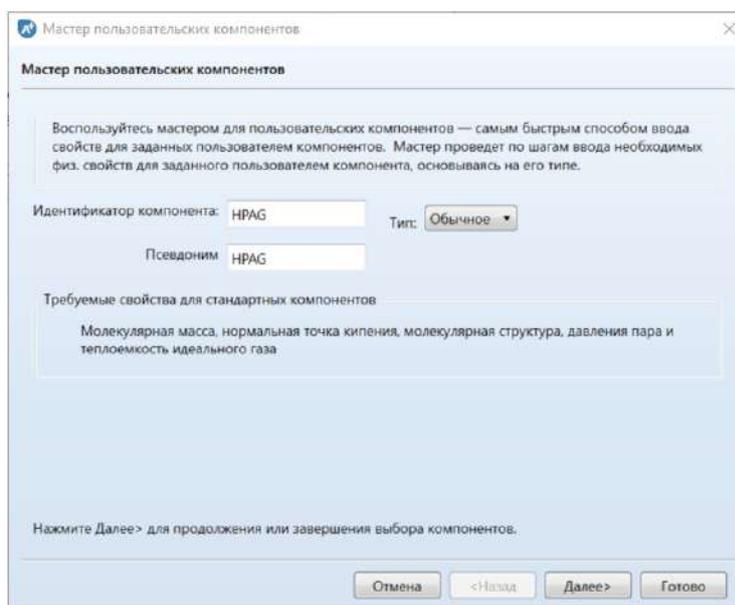
В ходе моделирования технологической схемы производства неопентилгликоля была обнаружена проблема – отсутствие одного из продуктов реакции в базе данных программного обеспечения. Для этого, основываясь на структурной формуле вещества и минимальных известных физических свойств вещества, можно вручную добавить его в модель и рассчитать параметры, необходимые для расчета.

В данном случае в базе отсутствует гидроксипивальдегид. Приведем его физико-химические свойства в таблице 1.

**Таблица 1 – Физико-химические свойства гидроксипивальдегида [3]**

Физико-химические свойства	Значение
Молекулярная формула	$C_5H_{10}O_2$
Молекулярная масса, г/моль	102.132
Плотность, г/см <sup>3</sup>	1,0
Температура кипения, °С при 760 мм рт. ст.	204,4
Температура вспышки, °С	60,3
Давление насыщенного пара, мм рт. ст. при 25 °С	0,1
Показатель преломления	1.422

Так как моделирование технологической схемы получения неопентилгликоля проводится в программе Aspen Plus V12, то приведем алгоритм ввода нового компонента в модель. Для того чтобы вручную задать новый компонент необходимо в окне выбора компонентов выбрать функцию «определяемый пользователем» и в открывшемся окне задать идентификатор компонента и его псевдоним. Стоит отметить, что новое вещество должно быть названо так, чтобы его название не совпадало с названием уже существующих компонентов. Для данного случая назовем вещество так, как указано на рисунке 2. Тип вещества также следует оставить «обычное».



**Рисунок 2. Окно мастера пользовательских компонентов с введенными названиями компонента**

Далее необходимо задать структурную формулу вещества по таблице 1 (рис. 3). Для создания структурной формулы в программе имеются все необходимые элементы, а двойное нажатие на связь между элементами позволяет изменить тип связи на двойную или тройную, в зависимости от структуры вещества.

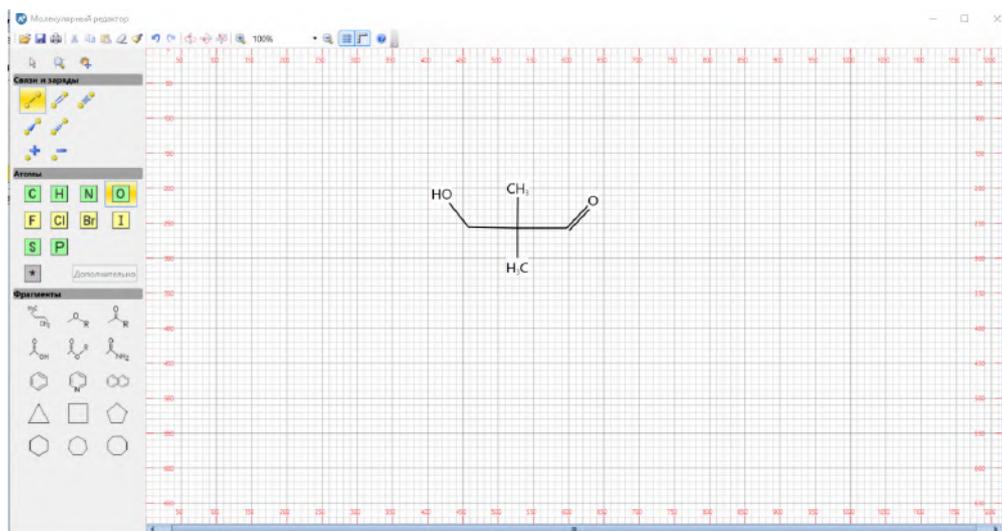


Рисунок 3. Окно мастера пользовательских компонентов: структурная формула ГПА

Затем необходимо ввести известные физические свойства вещества. В данном случае это молекулярная масса, температура кипения и удельная плотность [3]. Согласно таблице 1 вводим соответствующие значения в окно:

Рисунок 4. Окно мастера пользовательских компонентов с введенными данными компонента

После всех проделанных операций достаточно нажать «далее» и выбрать «оценить с помощью Aspen». После этого программа сама оценит вещество и проанализирует его так, чтобы в дальнейшем можно было работать с этим веществом в режиме моделирования.

После ввода всех компонентов была разработана схема получения неопентилгликоля методом гидрирования (рис. 5).

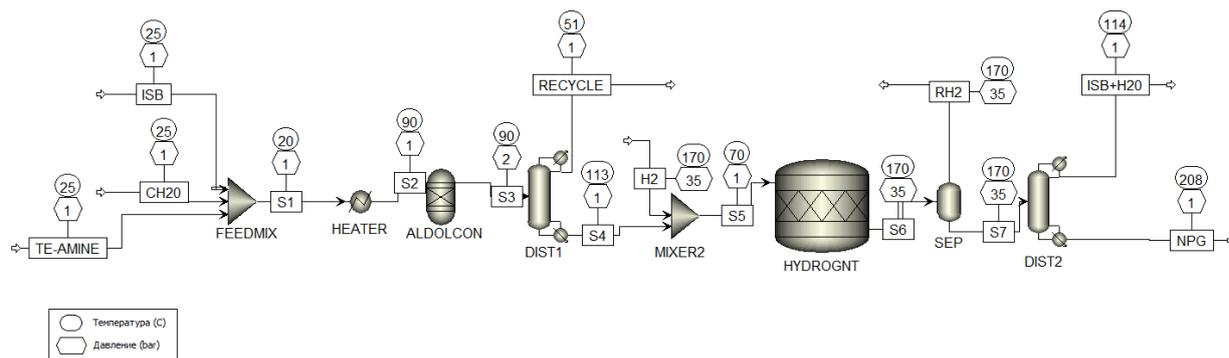


Рисунок 5. Технологическая схема получения неопентилгликоля

Согласно данной схеме исходными продуктами являются формальдегид (CH<sub>2</sub>O) и изобутиральдегид (ISB). В качестве катализатора используется триэтиламин (TE-AMINE). Исходные продукты при нормальных условиях подаются в смеситель (FEEDMIX), а затем полученная смесь направляется в теплообменник (HEATER) для нагрева до 90 °С. Затем смесь направляется в реактор (ALDOLCON), где происходит конденсация продуктов с получением гидроксипивальдегида. Далее смесь направляется в дистилляционную колонну (DIST1) для очистки полупродукта от непрореагировавших исходных продуктов. Очищенный полупродукт смешивается с газообразным водородом и направляется в реактор (HYDROGNT) для восстановления промежуточного полупродукта до неопентилгликоля. Полученный неопентилгликоль очищается в дистилляционной колонне (DIST2) от остатков примесей и далее готовый продукт может быть передан на стадию упаковки. В зависимости от задач производства возможна настройка чистоты конечного продукта, за счет настройки второй дистилляционной колонны.

Для наглядности стоит привести характеристики потоков, которые подаются в систему и характеристику получаемого потока неопентилгликоля. Данные параметры указаны в таблице 2.

**Таблица 2 – Параметры потоков модели**

Название потока	Ед. изм.	NPG	CH <sub>2</sub> O	ISB	TE-AMINE	H <sub>2</sub>
<b>Фаза</b>		Жидкая фаза	Жидкая фаза	Жидкая фаза	Жидкая фаза	Паровая фаза
<b>Температура</b>	°С	207,55	25	25	25	170
<b>Давление</b>	Па	100000,0	100000,0	100000,0	100000,0	3548703,6
<b>Молярные потоки</b>	моль/с	0,102	0,278	0,278	0,028	0,194
<b>Молярные доли</b>						
NEOPE-01		0,996	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>Массовые расходы</b>	кг/с	0,011	0,006	0,020	0,003	0,000
<b>Массовые доли</b>						
ISOBU-01		0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
FORMA-01		0,000	0,567	0,000	0,000	0,000
TRIE-01		0,000	0,000	0,000	1,000	0,000
WATER		0,000	0,433	0,000	0,000	0,000
HPAG		0,004	0,000	0,000	0,000	0,000
H <sub>2</sub>		0,000	0,000	0,000	0,000	1,000
NEOPE-01		0,996	0,000	0,000	0,000	0,000

Анализируя полученные параметры потоков технологической модели, можно заметить, что массовая доля неопентилгликоля в потоке NPG равна 99,6 % с расходом 0,011 кг/с. Получаемый неопентилгликоль является практически чистым так как в конечном потоке остается только непрореагировавший ГПА, но и его содержание незначительное. Таким образом, можно сделать вывод, что с помощью полученной схемы можно производить неопентилгликоль высокой чистоты.

В данной статье разобраны основные способы получения неопентилгликоля, был выбран метод его получения, введен недостающий элемент в модель и осуществлено моделирование схемы, которая позволяет производить неопентилгликоль с чистотой 99,6 %.

### 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. 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. Т. 29. N 10(169). С. 71-73
2. Monasterska E. [et al.] Development of Methods for the Synthesis of Neopentyl Glycol by Hydrogenation of Hydroxypivaldehyde // Molecules. 2021. Vol. 26. N 19. P.5822
3. 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropanal. – URL: [https://www.chemsrc.com/en/cas/597-31-9\\_667848.html](https://www.chemsrc.com/en/cas/597-31-9_667848.html) (Дата обращения: 10.02.2023)

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF A MODEL OF THE TECHNOLOGICAL PROCESS OF SYNTHESIS OF NEOPENTYLGLYCOL

**Kornilova A.D.**<sup>1</sup>, 2<sup>nd</sup> year undergraduate student (ORCID: 0009-0007-8585-6375)

Scientific supervisor: **Sauch A.V.**<sup>1,2</sup>, cand. of technical sciences (ORCID: 0000-0002-2815-885X)

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg University of Management Technologies and Economics  
44, Lermontovskij pr., St. Petersburg, 190113, Russian Federation

**E-mail:** anastasiya.kornilova@spcpu.ru

Neopentyl glycol is a polyatomic alcohol, which is used in many industries. In this article, the main methods of production of neopentyl glycol will be analyzed, the optimal production method is selected, for the selected method, a developed scheme for the production of neopentyl glycol with a purity of 99.6% of the resulting product is presented, and a method for entering a new chemical component into the Aspen Plus V12 database and calculating its characteristics based on thermodynamic data of the substance is described.

**Key words:** *neopentylglycol, NPG, import substitution, neopentane-1,2,3-triol, methods for obtaining neopentylglycol, modeling of the process of obtaining neopentylglycol.*

## REFERENCES

1. Filatova N. M., Uvarov B. A., Apanovich N. A. Poliefirnye laki i emali dlya zashhity metallicheskoj konservnoj tary // *Uspexi v khimii i khimicheskoy tekhnologii*. 2015. Vol. 29. N 10(169). P. 71-73 (In Russ.)
2. Monasterska E. [et al.] Development of Methods for the Synthesis of Neopentyl Glycol by Hydrogenation of Hydroxypivaldehyde // *Molecules*. 2021. Vol. 26. N 19. P.5822
3. 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropanal. Available at: [https://www.chemsrc.com/en/cas/597-31-9\\_667848.html](https://www.chemsrc.com/en/cas/597-31-9_667848.html) (Accessed: 10.02.2023)

УДК 661.123

### РАЗРАБОТКА «ЗЕЛЁНОЙ» ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ОЧИЩЕННОГО ГЕСПЕРИДИНА ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

**Коченко Д.В.**, студ. 3 курса (ORCID: 0009-0003-0995-0854)

Руководители: **Сорокин В.В.**, канд. фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой процессов и аппаратов химической технологии (ORCID: 0000-0002-7262-0941),

**Турманидзе Г.Н.**, ассистент кафедры процессов и аппаратов химической технологии (ORCID: 0000-0001-5121-2343)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** darya.kochenko@spcpu.ru

Проведено исследование по выделению гесперидина из высушенной кожуры (альbedo и флаbedo) плодов *Citrus sinensis* с целью разработки промышленной технологии получения фармацевтической субстанции очищенного гесперидина. Оценена эффективность использования солей двухвалентного кальция для интенсификации процесса экстракции и выделения гесперидина из сырья. Определено оптимальное соотношение ДМСО:вода, обеспечивающее наиболее полное осаждение гесперидина при проведении очистки методом перекристаллизации из ДМСО. Установлены технологические параметры процесса получения гесперидина из растительного сырья.

**Ключевые слова:** *гесперидин, соли кальция, комплекс, экстракция, очистка.*

Гесперидин – флавоноид, содержащийся в альbedo кожуры плодов цитрусовых, является сырьём для производства диосмина. Используется как компонент венотонизирующих препаратов, однако ведутся исследования по оценке эффективности его использования в терапии при лечении рака, сахарного диабета, COVID-19 и других заболеваний [1,2]. Гесперидин широко используется в косметической продукции, где применяется как стимулятор микроциркуляции, проявляет антивозрастной и противоотёчный эффект [3-5].

Один из распространённых видов отходов пищевой промышленности – жом и кожура плодов цитрусовых, в том числе *Citrus sinensis*. Сейчас в России нет технологий переработки, позволяющих использовать эти отходы в качестве сырья для фармацевтической промышленности.

Используемый фармацевтическими предприятиями Российской Федерации гесперидин в настоящее время поставляется в основном из Китая. Технологии, используемые за рубежом неэкологичны и многостадийны, получение очищенной субстанции гесперидина требует значительных временных затрат. Поэтому локализация производства на

территории РФ, уменьшение времени производства, увеличение выхода по массе и обеспечение как можно большего соответствия стандартам «зелёной» химии являются актуальными задачами при разработке новой технологии.

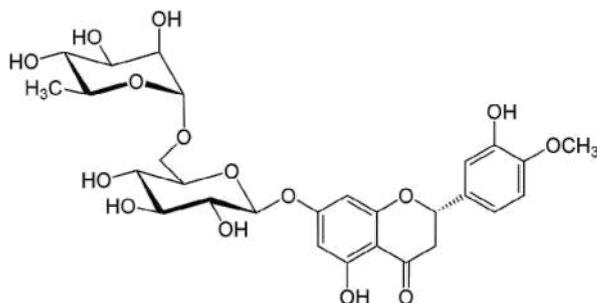


Рисунок 1. Структурная формула гесперидина

Структурная формула гесперидина представлена на рис. 1. Наличие фенольных OH-групп в 5- и 3'-положениях обеспечивает слабокислые свойства гесперидина. При значениях pH около 11 гесперидин переходит в форму соли, растворимой в воде, что широко используется в методе щелочной экстракции. Однако этот метод недостаточно эффективен: при долговременном воздействии щелочи исходное сырье образует трудно фильтруемую желеобразную массу, при кратковременном воздействии щелочи выход целевого вещества слишком мал. По литературным данным, представленным в более ранних исследованиях, гесперидин обладает свойствами комплексообразователя, и может образовывать устойчивую коллоидную систему с пектином [6,7], в большом количестве содержащимся в кожуре плодов *Citrus sinensis*. Образование устойчивого комплекса гесперидин-пектин затрудняет извлечение гесперидина из сырья, замедляя процесс осаждения. Двухвалентный кальций может выступать в качестве нарушающего стабильность коллоидной системы агента: пектин образует более устойчивый комплекс с кальцием, тем самым «высвобождая» гесперидин [5,7].

**Целью** работы явилось определение эффективности предварительной обработки сырья раствором солей двухвалентного кальция при использовании метода щелочной экстракции как способа увеличения выхода и повышения чистоты получаемого гесперидина, и, как следствие, разработка «зелёной» технологии получения гесперидина из растительного сырья.

**Задачи** включали:

- 1) оптимизацию выделения гесперидина из кожуры плодов *Citrus sinensis*, сравнение различных методов выделения по их эффективности;
- 2) очистку полученного гесперидина методом перекристаллизации из ДМСО и определение оптимального разбавления для полного осаждения гесперидина.

Объектом исследования выступила высушенная кожура (альbedo и флаведо) плодов *Citrus sinensis*, произвольным образом измельченная до частиц размером 1-3 мм. Щелочная экстракция проводилась методом мацерации, предварительная обработка сырья – раствором  $\text{CaCl}_2$ . Для экстракции использовался раствор  $\text{NaOH}$  с pH 11,2, осаждение гесперидина производилось 70 % раствором уксусной кислоты с pH 3,5. Для очистки использован ДМСО, промывка осадка осуществлялась спиртом этиловым 96 %. Проверка структуры получаемого вещества на соответствие структуре целевого вещества производилась спектрофотометрическим методом.

Для проведения исследования использовали высушенную кожуру плодов *Citrus sinensis*, образцы навесок составляли 100 г.

Образец 1 экстрагирован раствором  $\text{CaCl}_2$  в течение 24 часов, гидромодуль составил 1:10. Отношение массы сырья к массе  $\text{CaCl}_2$  составило 5:6. По истечении 24 часов раствор был доведен до pH=11,2 раствором  $\text{NaOH}$ . Время экстракции составило 1 час.

Образец 2 экстрагировали раствором  $\text{NaOH}$  с pH=11,2, гидромодуль 1:10. Время экстракции составило 1 час.

Далее растворы отделяли от шрота и фильтровали. В обоих случаях цвет фильтрата – темно-оранжевый, ближе к коричневому; его дает как гесперидин, желтый в щелочной среде, так и другие флавоноиды, содержащиеся в сырье и являющиеся в данном случае нежелательными примесями, а также другие балластные вещества.

Фильтраты доводили раствором уксусной кислоты до pH=3,5 и нагревали до температуры 60 °С.

В образце 1 с уменьшением значения pH наблюдалось осветление раствора до светло-желтого цвета и образование светлого хлопьевидного осадка по всему объему; раствор образца 2 изменял окраску незначительно. Наблюдалось помутнение, но выпадения осадка не наблюдалось.

Растворы отстаивали в течение суток, после чего выпавший осадок фильтровали под вакуумом и сушили в сушилке конвективного типа. Из раствора образца 1 было получено 1,28 г серовато-белого мелкодисперсного осадка неочищенного гесперидина. Осадок образца 2 ни по цвету, ни по структуре не соответствует внешнему виду гесперидина, из чего можно сделать вывод, что при отсутствии предварительной обработки солями двухвалентного кальция краткосрочная щелочная экстракция не может использоваться в качестве метода получения гесперидина. Внешний вид полученных осадков представлен на рис. 2 и рис. 3.

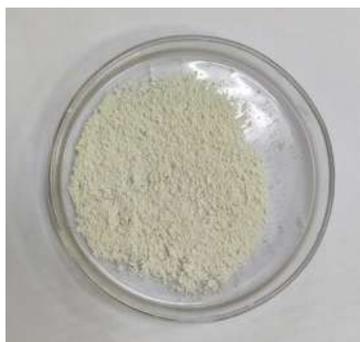


Рисунок 2. Осадок образца 1



Рисунок 3. Осадок образца 2

В качестве дальнейшего метода очистки выбран метод перекристаллизации из ДМСО.

Гесперидин растворим в чистом ДМСО, однако добавление воды негативно влияет на его растворимость. При разбавлении водой очищенного концентрированного раствора гесперидина в ДМСО примеси остаются в растворе, а гесперидин осаждается, что позволяет увеличить чистоту получаемого продукта.

Полученный неочищенный гесперидин растворяли в ДМСО с получением раствора насыщенно-коричневого цвета. С целью определения оптимального разбавления, приводящего к наиболее полному осаждению гесперидина, раствор разбавляли водой в соотношениях ДМСО:вода 10:1, 5:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:5, 1:10, 1:20.

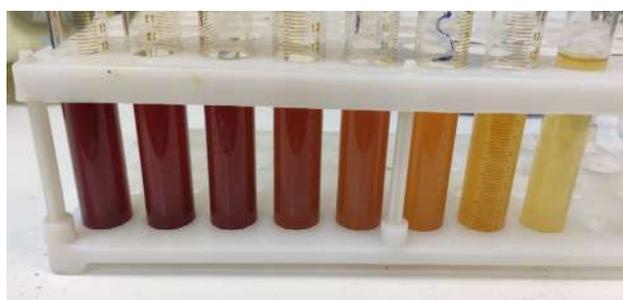


Рисунок 4. Разбавленный раствор гесперидина в смеси ДМСО:вода, соотношения ДМСО:вода слева направо: 10:1, 5:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:5, 1:10, 1:20

Осаждение осуществлялось в течение 7 суток. В пробах с концентрацией ДМСО выше 50 % появления осадка не наблюдалось, а при концентрации от 15 % до 50 % выпадал крупнодисперсный осадок. После фильтрации осадки промывали спиртом этиловым для удаления остатка ДМСО с растворенными в нем примесями. До промывания цвет осадка – насыщенно-оранжевый, после промывки и высушивания в сушилке конвективного типа – белый.

Количественные результаты опыта представлены в таблице.

Таблица – Масса гесперидина, полученного из смесей ДМСО:вода

Отношение ДМСО:вода	1:1	1:2	1:5
Масса полученного осадка, г	0,124±0,006	0,124±0,006	0,047±0,002
Выход гесперидина из растительного сырья по массе, %	1,24±0,06	1,24±0,06	0,47±0,02

Разбавление, обеспечивающее наиболее полное осаждение гесперидина, таким образом, находится в интервале от 30 % до 50 %.

Проверка соответствия структуры полученного вещества структуре гесперидина проведена спектрофотометрическим методом. Спектры очищенного образца 1 и неочищенного образца 2 представлены на рис. 5.

Пики, наблюдающиеся на спектре образца 1 полностью совпадают с характерными для гесперидина. Более выраженный пик приходится на длину волны 285 нанометров, в то время как более пологий – на длину волны около 345 нанометров. Спектр образца 2, несмотря на наличие пика в области длины волны 350 нанометров, очевидным образом не совпадает с характерным для гесперидина. Тем самым подтверждается основанный на внешнем виде осадка вывод о том, что образец 2 гесперидином не является.

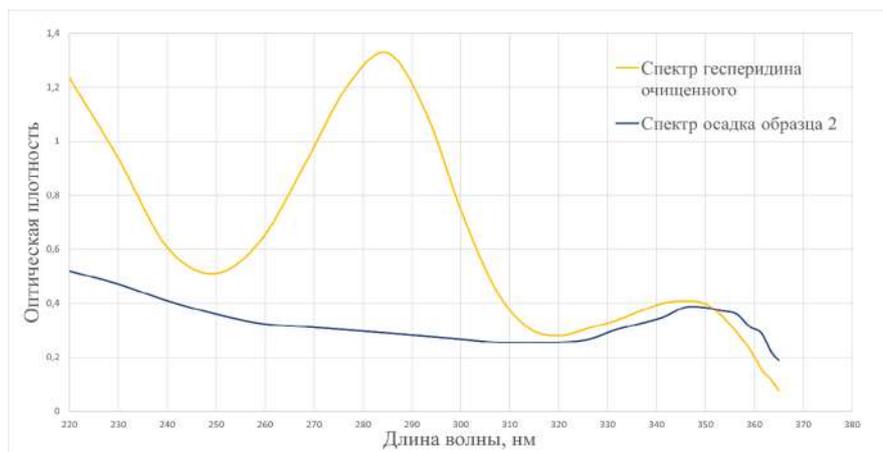


Рисунок 5. УФ-спектры полученных осадков при растворении пробы в 1/2М растворе NaOH

В заключение можно сделать следующие выводы:

1) показана эффективность использования солей двухвалентного кальция для интенсификации процесса экстракции. При предварительной обработке  $\text{CaCl}_2$  время щелочной экстракции было сокращено без потерь в выходе до 1 часа. Выход по массе составил 1,24 %.

2) метод перекристаллизации из ДМСО эффективен для получения очищенного гесперидина. Оптимальная концентрация ДМСО для осаждения находится в пределах от 30 % до 50 %.

3) разработана технология получения гесперидина из отходов пищевой промышленности с использованием экоразтворителей. Определены стадии и параметры технологического процесса. Первая стадия – обработка сырья раствором  $\text{CaCl}_2$  в течение 24 часов, гидромодуль 1:10, отношение массы сырья к массе  $\text{CaCl}_2$  5:6. Вторая стадия – щелочная экстракция раствором NaOH при значении  $\text{pH}=11$  и комнатной температуре (20 °C) с перемешиванием в течение 1 часа. Третья стадия – выделение неочищенного гесперидина из экстракта, доведенного раствором уксусной кислоты до значения  $\text{pH}=3$ , нагреванием раствора до 60 °C с последующим отстаиванием в течение 24 часов и фильтрацией. Четвёртая стадия – стадия очистки методом перекристаллизации из ДМСО, соотношение ДМСО:вода – 1:1. Завершающая стадия – стадия сушки при температуре не превышающей 40 °C до остаточной влажности не превышающей 3 %.

#### 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. Rahmani A. H., Babiker A. Y., Anwar S. Hesperidin, a Bioflavonoid in Cancer Therapy: A Review for a Mechanism of Action through the Modulation of Cell Signaling Pathways // *Molecules*. 2023. Vol. 28. N 13. P. 5152. doi.org/10.3390/molecules28135152
2. Hesperidin: A Potential Therapeutic Agent against COVID-19 / A.K. Dhingra [et al.] // *Current drug discovery technologies*. 2023. Vol. 20. N 2. P. 1-8. doi.org/10.2174/1570163820666221017111556
3. Rodrigues C. V., Pintado M. Hesperidin from Orange Peel as a Promising Skincare Bioactive: An Overview // *International journal of molecular sciences*. 2024. Vol. 25. N 3. P. 1890. doi.org/10.3390/ijms25031890
4. Hesperidin, Hesperetin, Rutinose, and Rhamnose Act as Skin Anti-Aging Agents / R. Novotná [et al.] // *Molecules*. 2023. Vol. 28. N 4. P. 1728. doi.org/10.3390/molecules28041728
5. New Sustainable Process for Hesperidin Isolation and Anti-Ageing Effects of Hesperidin Nanocrystals / D. Stanicic [et al.] // *Molecules*. 2020. Vol. 25. N 19. P. 4534. doi.org/10.3390/molecules25194534
6. Ben-Shalom N., Pinto R. Natural colloidal particles: the mechanism of the specific interaction between hesperidin and pectin // *Carbohydrate Polymers*. 1999. Vol. 38. N 2. P. 179-182. doi.org/10.1016/S0144-8617(98)00111-8
7. Model System of Natural Orange Juice Cloud: Effect of Calcium on Hesperidin / N. Ben-Shalom [et al.] // *Pectin Particles. Journal of Food Science*. 1985. Vol. 50. N 4. P. 1130-1132. doi.org/10.1111/j.1365-2621.1985.tb13027.x

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF THE «GREEN» TECHNOLOGY FOR OBTAINING PURIFIED HESPERIDIN FROM PLANT RAW MATERIALS

**Kochenko D.V.**, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0003-0995-0854)

Scientific supervisors: **Sorokin V.V.**, PhD in Pharmacy, head of the Department  
of Processes and Apparatuses of Chemical Technology (ORCID: 0000-0002-7262-0941),

**Turmanidze G.N.**, assistant of the Department of Processes and Apparatuses of Chemical Technology  
(ORCID: 0000-0001-5121-2343)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

**E-mail:** darya.kochenko@spcpu.ru

A study on the isolation of hesperidin from dried skin (albedo and flavedo) of *Citrus sinensis* fruits has been conducted with the aim of developing an industrial technology for the production of pharmaceutical substance of purified hesperidin. The efficiency of the use of divalent calcium salts for the intensification of the extraction process and isolation of hesperidin from raw plant material was evaluated. Optimal DMSO:water ratio ensuring complete precipitation of hesperidin during purification by recrystallisation from DMSO was determined. The technological parameters of the process for isolating hesperidin from plant raw materials were determined.

**Key words:** *hesperidin, calcium salts, complex, extraction, purification.*

## REFERENCES

1. Rahmani A. H., Babiker A. Y., Anwar S. Hesperidin, a Bioflavonoid in Cancer Therapy: A Review for a Mechanism of Action through the Modulation of Cell Signaling Pathways // *Molecules*. 2023. Vol. 28. N 13. P. 5152. doi.org/10.3390/molecules28135152
2. Hesperidin: A Potential Therapeutic Agent against COVID-19 / A.K. Dhingra [et al.] // *Current drug discovery technologies*. 2023. Vol. 20. N 2. P. 1-8. doi.org/10.2174/1570163820666221017111556
3. Rodrigues C. V., Pintado M. Hesperidin from Orange Peel as a Promising Skincare Bioactive: An Overview // *International journal of molecular sciences*. 2024. Vol. 25. N 3. P. 1890. doi.org/10.3390/ijms25031890
4. Hesperidin, Hesperetin, Rutinose, and Rhamnose Act as Skin Anti-Aging Agents / R. Novotná [et al.] // *Molecules*. 2023. Vol. 28. N 4. P. 1728. doi.org/10.3390/molecules28041728
5. New Sustainable Process for Hesperidin Isolation and Anti-Ageing Effects of Hesperidin Nanocrystals / D. Stanisic [et al.] // *Molecules*. 2020. Vol. 25. N 19. P. 4534. doi.org/10.3390/molecules25194534
6. Ben-Shalom N., Pinto R. Natural colloidal particles: the mechanism of the specific interaction between hesperidin and pectin // *Carbohydrate Polymers*. 1999. Vol. 38. N 2. P. 179-182. doi.org/10.1016/S0144-8617(98)00111-8
7. Model System of Natural Orange Juice Cloud: Effect of Calcium on Hesperidin / N. Ben-Shalom [et al.] // *Pectin Particles. Journal of Food Science*. 1985. Vol. 50. N 4. P. 1130-1132. doi.org/10.1111/j.1365-2621.1985.tb13027.x

УДК 338.12.017:615.12

### НАНОМАТЕРИАЛЫ ДЛЯ КОСМЕТИКИ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

**Кравченко С.Н.**, студ. 2 курса, **Куц В.С.**, студ. 2 курса

Руководитель: **Недосекова Т.С.**, канд. техн. 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:** kravchenko.sofiya@spcpu.ru

В данной научной работе исследуется применение наноматериалов в косметологии. Рассматривается их использование в производстве косметических продуктов, таких как кремы, маски, сыворотки и другие. Анализируются основные свойства наноматериалов, их влияние на состояние кожи и эффективность воздействия на клетки эпидермиса. Также в работе приводятся практические примеры использования наноматериалов в косметике. Рассматриваются плюсы и минусы применения наноматериалов в косметологии

**Ключевые слова:** *наноматериалы, нанотехнологии, косметика, косметология, наночастицы, золото, цинк, магний, железо, препараты, сыворотки, крем.*

Исследование возможных рисков и преимуществ использования наноматериалов поможет разработать безопасные и эффективные продукты для потребителей.

**Целью и задачами** данной работы является изучение потенциала и применение наноматериалов в разработке косметических продуктов, изучение свойств различных типов наноматериалов, а также исследование процедуры с золотыми нитями, её особенности и преимущества.

Нанотехнологии представляют собой методы создания и модификации объектов с размерами менее 100 нм, что придает им новые свойства и возможность интеграции в системы макромасштаба. Эти технологии имеют огромный потенциал в различных областях, от медицины до электроники, и считаются ключевым элементом для научно-технического развития в XXI веке [1].

Наноматериалы представляют собой разнообразные материалы с уникальными физическими и химическими свойствами, которые могут использоваться для создания новых продуктов и технологий.

Сегодня наночастицы задействуют в самых разных сферах, в том числе в медицине и косметологии.

Косметология – это наука, которая занимается улучшением внешности и здоровья кожи. С каждым годом в этой области происходят новые открытия и достижения. Инновационные технологии в косметологии приводят к революционным изменениям и предлагают уникальные возможности для достижения идеального внешнего вида [2].

Термин «нанотехнологии» в косметологической области подразумевает под собой процесс введения микромолекулярных веществ в состав препаратов для домашнего и профессионального уходов. Основная задача использования нанотехнологий в косметике заключается в том, чтобы доставить активные ингредиенты препарата туда, где кожа больше всего в них нуждается [3].

Основные активные ингредиенты препарата помещают в так называемые липосомы – микроскопические пузырьки-контейнеры, которые, благодаря своему малому размеру, проникают сквозь кожу и высвобождаются на той глубине, на которую их раньше можно было доставить только инъекционным путем. Таким образом, препараты, разработанные с использованием нанотехнологий, «работают» на всех слоях кожи, в отличие от «обычных» косметических средств, которые решают проблему только на верхних слоях эпидермиса.

Липосомы являются уникальными ингредиентами благодаря своему составу и структуре. Их мембрана состоит из лецитина, обладающего высокой степенью устойчивости. В нем имеются водо- и жирорастворимые участки, что придает лецитину свойства естественного эмульгатора [4].

Состав и структура липосом аналогичны клеточной мембране, благодаря чему они:

- легко усваиваются организмом и не вызывают аллергической реакции;
- проникают даже в самые глубокие слои эпидермиса и непосредственно в клетки кожи.

#### **Способы применения наночастиц**

##### **1. НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ГЛУБОКОГО ПРОНИКНОВЕНИЯ**

Одним из основных преимуществ нанотехнологий в косметологии является возможность создания наночастиц. Эти мельчайшие частицы обладают способностью проникать глубже в кожу, что делает усвоение активных ингредиентов более эффективным. Наночастицы позволяют достигать тех слоев кожи, куда ранее традиционные ингредиенты не могли добраться, и оказывать более выраженное действие.

##### **2. УВЕЛИЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И ДОЛГОВЕЧНОСТИ**

Нанотехнологии способны значительно увеличить стабильность и долговечность косметических продуктов. Многие активные ингредиенты неустойчивы и могут разрушаться под воздействием воздуха или света. Но благодаря использованию наночастиц эти ингредиенты становятся более стабильными и сохраняют свою эффективность на протяжении длительного времени [5].

##### **3. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ УХОД**

Нанотехнологии позволяют персонализировать уход за кожей на основе индивидуальных потребностей каждого человека. Микрокапсулы с активными ингредиентами могут быть специально разработаны для адресного воздействия на определенные проблемы кожи. Такой подход позволяет максимально эффективно решать индивидуальные проблемы и добиваться оптимальных результатов.

##### **4. ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ УСТРОЙСТВА И НАНОТЕХНОЛОГИИ**

Нанотехнологии также применяются в интеллектуальных устройствах для ухода за кожей. Электрические щетки для очищения, массажеры и ионные аппараты часто содержат наночастицы и используют передовые технологии для достижения оптимальных результатов ухода за кожей.

##### **5. БОРЬБА С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ СТАРЕНИЕМ**

Нанотехнологии активно применяются в разработке продуктов для борьбы с преждевременным старением. Наночастицы гиалуроновой кислоты, пептидов, витаминов и антиоксидантов способствуют уменьшению морщин, повышают упругость кожи, предотвращают воздействие свободных радикалов [6].

Кроме всего прочего, нанотехнологии позволяют использовать и совмещать в одной рецептуре как жирорастворимые, так и водорастворимые, а также несовместимые между собой в обычных условиях, активные ингредиенты. Тем самым многократно повышается активность и доступность для кожи ценных составляющих косметических средств, которые наделяются невиданной до сего времени эффективностью в плане регуляции газообмена, защиты и восстановления.

Под действием наноконплексов процесс взаимодействия кожи и косметического средства максимально органичен и приближен к естественным процессам: активные вещества легче взаимодействуют с клетками и воспринимаются ими как естественные, родственные компоненты, инициируется «запуск» собственных механизмов регенерации клетки. Отдав активные компоненты, наноконплексы притягивают, удерживают отмершие клетки, токсины, и выводят из глубинных слоев кожи. В результате клетки кожи в кратчайшие сроки восстанавливают свой энергетический потенциал и защитные способности и, как следствие, омолаживаются.

Благодаря нанотехнологиям удастся восстановить самые тонкие механизмы и оптимальные условия для нормальной жизнедеятельности клеток. Кожа запускает естественные процессы регенерации, восстанавливает собственную структуру и высокий уровень энергии, усиливает свои защитные способности и повышает жизнеспособность [7].

## Наночастицы для косметических препаратов

Очень перспективными для использования в косметических препаратах являются также гидратированные и карботированные наночастицы, содержащие в качестве лигандов молекулы воды и молекулы биологически совместимых карбоновых кислот, например, лимонной кислоты, участвующей в цикле Кребса. Такие наноматериалы получают замещением, по меньшей мере, одного лиганда в гидратной оболочке гидратированной наночастицы молекулой карбоновой кислоты, и лиганды образуют вокруг наночастицы-ядра смешанную наногидратную и нанокарбоксилатную оболочку.

Гидратированные и карботированные наночастицы можно использовать как эффективную транспортную систему для переноса разнообразных биогенных металлов через клеточные мембраны. Например, их можно добавлять в растворы, в которых хранятся или выращиваются клетки или ткани. В случае многоклеточных организмов, особенно млекопитающих, можно приготавливать соединения аквахелатов в виде пищевых продуктов, напитков, масел, кремов, шампуней, средств ухода за волосами, глазных и ушных капель, жидкостей для полоскания рта, зубных паст, губной помады, дезодорантов, носовых растворов и аэрозолей, кожных масел, инъекционных растворов и т.д.

Биогенные металлы играют исключительно важную роль в организме человека и их получение в экологически чистой и биологически совместимой форме трудно переоценить. Биологическая роль микроэлементов многообразна: они участвуют практически во всех видах обмена веществ организма. Они являются кофакторами многих ферментов, гормонов, витаминов, участвуют в процессах кроветворения, роста, размножения, дифференцировки и стабилизации клеточных мембран, тканевом дыхании, иммунных реакциях и многих других процессах [8].

Известно, что дефицит микроэлементов ведет к развитию характерных симптомов недостаточности аналогичных тем, которые имеют место в случае недостаточности витаминов, но при этом возникающие синдромы недостаточности микроэлементов сопровождаются специфическими структурными и функциональными нарушениями. Они требуются в малых количествах по сравнению с основными питательными веществами. В наше время люди употребляют продукты питания (шлифованный рис, рафинированный сахар, белый хлеб, консервированные продукты и т. д.), из которых удалены минеральные соли в процессе переработки. Поэтому включение микроэлементов в косметику имеет важное значение для профилактики заболеваний и повышения работоспособности.

### Примеры биогенных металлов в нанотехнологии.

Серебро помогает практически при всех дерматологических заболеваниях, обладает уникальными бактерицидными свойствами.

Цинк необходим для активности более 90 различных ферментов в организме человека. Люди с недостаточностью цинка обычно часто и длительно болеют инфекционными и простудными заболеваниями. При дефиците цинка снижается аппетит, падает острота зрения, развивается малокровие, появляются аллергические дерматиты, облысение. Цинк необходим для правильной работы иммунной системы, процессов заживления, синтеза белков, формирования коллагена.

Магний, обязательная составная часть всех клеток и тканей, участвует в формировании костей, регуляции работы нервной ткани, обеспечивает вместе с другими химическими элементами сохранение ионного равновесия жидких сред организма. Он входит в состав ферментов, регулирующих обмен фосфора и углеводов. Кроме того, он выполняет бактерицидные функции и способен ускорять заживление ран.

Железо – микроэлемент, который в наибольших количествах присутствует в крови. Он необходим для многих ферментов и важен для детского роста, сопротивляемости болезням, здоровой иммунной системы и выработки энергии. Показателями недостатка железа в организме являются ломкие волосы, плохие ногти, выпадение волос, быстрая утомляемость, бледность, головокружение и анемия.

Медь участвует в кроветворении, тканевом дыхании, усиливает действие инсулина, гормонов гипофиза. Нормальная работа нервной и иммунной систем невозможна без меди. При недостатке меди в организме человека нарушается обмен холестерина, формирование костной ткани, образование красных кровяных телец. Медь способствует формированию костей, гемоглобина и красных кровяных телец, а также в сочетании с цинком и витамином С вырабатывает эластин. Способствует заживлению, выработке энергии, является одним из элементов пигментации (цвет кожи и волос).

Золото не выполняет каких-то специфических функций в организме, однако наночастицы золота активно применяются в современной косметологии благодаря своим уникальным свойствам и возможностям. Наночастицы золота способствуют стимуляции коллагена и укреплению эластичности кожи, что помогает уменьшить морщины и улучшить текстуру кожи, помогает защитить кожу от свободных радикалов и внешних вредных воздействий.

Улучшение микроциркуляции: наночастицы золота помогают улучшить кровоснабжение кожи и стимулируют обменные процессы, способствуя здоровому и сияющему виду. Обычно наночастицы золота добавляются в сыворотки, кремы для лица и глаз, маски и другие косметические средства для улучшения качества и эффективности ухода за кожей.

Большой популярностью в косметологических клиниках пользуются так называемые «золотые нити» – инновационная процедура в косметологии, которая используется для лифтинга и омоложения кожи. При этой процедуре в кожу вводятся специальные биорезорбируемые нити, покрытые золотом или серебром, которые способствуют улучшению тургора кожи, уменьшению морщин и улучшению контуров лица [9]. Золото является химически неактивным элементом, поэтому аллергическая реакция и отторжение нитей встречаются крайне редко – например, если у человека имеется индивидуальная непереносимость металла [10].

Процедура с золотыми нитями имеет следующие преимущества:

1. Лифтинг и омоложение: золотые нити способствуют приподнятию и укреплению кожи, улучшают тургор и контуры лица.

2. Стимуляция коллагена: процедура с золотыми нитями способствует стимуляции процессов коллагенового синтеза, что помогает улучшить упругость и эластичность кожи.

3. Улучшение текстуры кожи: золотые нити способствуют улучшению текстуры кожи, сокращению пор, разглаживанию морщин и улучшению цвета лица.

4. Долгосрочный эффект: процедура с золотыми нитями дает длительный результат, так как нити постепенно рассасываются, но стимулируют процессы обновления кожи на длительное время.

Однако перед проведением процедуры с золотыми нитями необходимо проконсультироваться с косметологом, чтобы оценить состояние кожи и решить, подходит ли данная процедура именно вам.

#### **Плюсы и минусы использования наноматериалов в косметологии**

Плюсы:

- Увеличение эффективности косметических продуктов за счет глубокого проникновения наночастиц в кожу.
- Улучшение стабильности активных ингредиентов, что делает продукты более долговечными.
- Повышение эффективности процедур по уходу за кожей, таких как омолаживающие маски или процедуры с использованием золота и серебра.

- Персонализация ухода за кожей в зависимости от индивидуальных потребностей.

Минусы:

- Возможность попадания наночастиц в организм и их накопление в тканях, что может вызвать негативные последствия для здоровья.

- Недостаточно исследований о воздействии наноматериалов на кожу в долгосрочной перспективе.

- Возможность развития аллергических реакций на компоненты нанокосметики из-за их мельчайшего размера.

- Возможность использования наноматериалов в косметике без соответствующей сертификации и контроля качества, что может повлечь за собой риски для потребителей.

В результате проведенного исследования удалось установить, что нанотехнологии в косметологии играют важную роль в регенерации кожи и борьбе со старением, улучшая эффективность и персонализацию ухода. Наночастицы золота, серебра и других микроэлементов улучшают состояние кожи, стимулируют коллаген и улучшают микроциркуляцию. Процедуры с золотыми нитями омолаживают и укрепляют кожу, подчеркивая значимость нанотехнологий в развитии косметологии. Были рассмотрены плюсы и минусы использования наноматериалов в косметологии.

### **ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ**

61.47.35 Косметика

34.57.21 Материалы для биомедицинского применения

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Нестерова К. С. Перспективы развития косметического рынка на основе применения нанотехнологий // Успехи в химии и химической технологии. 2008. Т. 22. № 13(93). С. 99-101

2. Ишембитова К. Р., Казакова Е. В. Наноматериалы для косметики нового поколения // Colloquium-journal. 2019. № 9-4. С.78-80

3. Нелюбова О. И., Давыдова А. В. Применение нанотехнологий в дерматологии и косметологии // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3. № 2. С. 168-169.

4. Кожанова К. К., Жетерова С. К., Великая Т. В. Липосомы – системы направленной доставки БАВ // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2014. № 5. С. 105-107.

5. Дыкман Л. А., Хлебцов Н. Г. Золотые наночастицы в биологии и медицине: достижения последних лет и перспективы // Acta Naturae. 2011. Т. 3. № 2. С. 36-58

6. Наночастицы и нанотехнологии в медицине сегодня и завтра / Абаева Л. Ф. [и др.] // Альманах клинической медицины. 2010. Т. 22. С. 10-17

7. Курапов П. Б., Бахтенко Е. Ю. Наночастицы золота для диагностики и терапии онкологических заболеваний // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2018. № 6. С. 86-93

8. Газетдинов Р. Р., Абдулгафарова Г. Х. Биогенность металлов // Международный студенческий научный вестник. 2022. № 4. С. 4

9. Капулер О. М. Биоармирование: разные возможности реализации метода (тема для обсуждения) // Вестник эстетической медицины. 2013. Т. 12. № 4. С. 52-57

10. Груздев Д. А., Кодряков А. А., Федоров П. Г. Новый подход к классификации нитей для омоложения кожи лица и шеи // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21. № 2. С. 104-109

## SUMMARY

### NANOMATERIALS FOR A NEW GENERATION OF COSMETICS

**Kravchenko S.N.**, 2<sup>nd</sup> year student, **Kuts V.S.**, 2<sup>nd</sup> year student  
Scientific supervisor: **Nedosekova T.S.**, Candidate of Technical Sciences,  
Associate Professor of the Department of Processes and Apparatuses of Chemical Technology  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation  
**E-mail:** kravchenko.sofiya@spcpu.ru

This scientific work explores the use of nanomaterials in cosmetology. Their use in the production of cosmetic products such as creams, masks, serums and others is considered. The main properties of nanomaterials, their effect on the condition of the skin and the effectiveness of their effect on epidermal cells are analyzed. The work also provides practical examples of the use of nanomaterials in cosmetics. The pros and cons of using nanomaterials in cosmetology are considered

**Key words:** *nanomaterials, nanotechnology, cosmetics, cosmetology, nanoparticles, gold, zinc, magnesium, iron, drugs, serums, creams.*

### REFERENCES

1. Nesterova K. S. Prospects for the development of the cosmetic market based on the use of nanotechnology // Advances in chemistry and chemical technology. 2008. Vol. 22. N 13(93). P. 99-101 (In Russ.)
2. Ishembitova K. R., Kazakova E. V. Nanomaterials for new generation cosmetics // Colloquium-journal. 2019. N 9-4. P. 78-80.
3. Nelyubova O. I., Davydova A. V. Application of nanotechnologies in dermatology and cosmetology // Bulletin of medical Internet conferences. Vol. 3. N 2. P. 168-169. (In Russ.)
4. Kozhanova K. K., Zheterova S. K., Velikaya T. V. Liposomes are systems for targeted delivery of biologically active substances // Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2014. N 5. P. 105-107. (In Russ.)
5. Dykman L. A., Khlebtsov N. G. Gold nanoparticles in biology and medicine: achievements of recent years and prospects // Acta Naturae. 2011. Vol. 3. N 2. P. 36-58. (In Russ.)
6. Nanoparticles and nanotechnologies today and beyond / Abaeva L. F. [et al.] // Almanac of Clinical Medicine. 2010. Vol. 22. P. 10-17. (In Russ.)
7. Kurapov P. B., Bakhtenko E. Yu. Gold nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer // Bulletin of the Russian State Medical University. 2018. N 6. P. 86-93. (In Russ.)
8. Gazetdinov R. R., Abdulgafarova G. Kh. Biogenicity of metals // International Student Scientific Bulletin. 2022. N 4. P. 4. (In Russ.)
9. Kapuler O.M. Bioreinforcement: different possibilities for implementing the method // Bulletin of Aesthetic Medicine. 2013. Vol. 12. N 4. P. 52-57. (In Russ.)
10. Gruzdev D. A., Kodyakov A. A., Fedorov P. G. A new approach to the classification of threads for rejuvenating the skin of the face and neck // Bulletin of new medical technologies. 2014. Vol. 21. N 2. P. 104-109. (In Russ.)

УДК 669-1

### МЕДИЦИНСКАЯ СТАЛЬ И ИННОВАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ КАК ЕЕ АЛЬТЕРНАТИВА

**Левшицкая Т.А.**, студ. 2 курса, **Сергеева В.А.**, студ. 2 курса  
Руководитель: **Воднева А.Ю.**, канд. физ.-мат. наук, доцент,  
доцент кафедры процессов и аппаратов химической технологии  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация  
**E-mail:** levshickaya.taisiya@spcpu.ru

В работе рассмотрены проблемы и инновации, связанные с использованием сплавов в медицинских инструментах и имплантатах. В статье обсуждаются новые методы улучшения совместимости титановых сплавов с твердыми тканями, а также использование 3D-принтеров для производства имплантатов с учетом индивидуальных анатомических особенностей пациента. В качестве альтернативы медицинской стали рассматриваются различные инновационные материалы, области их применения, преимущества и недостатки.

**Ключевые слова:** *медицинская сталь, титановые сплавы, биосовместимость материалов с живыми тканями, антибактериальные свойства сплавов, механические свойства сплавов.*

Актуальность использования медицинской стали и новых материалов в медицине нельзя недооценивать. Они играют ключевую роль в разработке и производстве медицинских имплантатов, обеспечивая безопасность и эффективность лечения. Определенные сплавы пользуются особой популярностью благодаря своей биосовместимости с живыми

тканями и антибактериальным свойствам. Новые способы изготовления медицинских сплавов дополняют прогрессивность и инновационность в этой области. Применение современных материалов и технологий позволяет снизить риск осложнений, улучшить качество жизни пациентов и повысить результаты медицинского лечения.

**Целью** работы являлся анализ основных свойств традиционной медицинской стали и других современных материалов, выявление наиболее важных, требующихся для создания качественных инструментов и имплантов. Также изучены и систематизированы альтернативные материалы и технологии, по которым они производятся и применяются на практике.

**Задачи** исследования:

- собрать информацию по традиционной медицинской стали и новым сплавам;
- рассмотреть основные группы сплавов и области их применения;
- сделать выводы о необходимых свойствах сплавов и перспективных направлениях развития технологий, связанных с ними.

Сталь – это сплав железа с углеродом и дополнительными добавками, которые придают ей специальные свойства. Сталь часто подвергается различного рода обработке, в том числе и легированию (введение в сплав легирующих элементов в строго определенном количестве). Основной целью легирования стали является получение определенной структуры, обеспечивающее заданный уровень свойств. Причем иногда используют поверхностное легирование, которое изменяет свойства только поверхности изделия.

Медицинская сталь – это специальный тип стали, который используется в медицинской и хирургической индустрии для изготовления медицинского инструментария, оборудования и изделий медицинского назначения, например, имплантатов.

Медицинский инструмент изготавливается из высококалассной стали, которая хорошо поддается санитарной обработке. Также инструменты и изделия медицинского назначения должны обладать следующими свойствами:

- устойчивость к коррозии;
- водонепроницаемость;
- сталь не должна выделять токсинов;
- инертность в отношении к органическим тканям [1].

Современные изделия медицинского назначения изготавливаются из нескольких сортов нержавеющей стали высокого качества:

- молибденовой;
- хромоникелевой;
- ферритной хромистой;
- безникелевой аустенитной.

Медицинская сталь используется не только для изготовления посуды и оборудования в медицине, но и в качестве биоматериала.

Большинство металлов и сплавов не имеют биофункции. Следовательно возникает необходимость обеспечить дополнительные специальные свойства, что, в свою очередь, позволит использовать металлические материалы в качестве биоматериалов. Для решения этой проблемы были исследованы и коммерциализированы новые конструкции сплавов и разработаны новые методы модификации поверхности металлов.

Разработка новых материалов осуществляется путем проектирования сплавов, разработки рабочих процессов, методов обработки поверхности и контроля морфологии поверхности. Кроме того, необходима оценка механических свойств, прежде всего прочности и устойчивости, обеспечивающих надежную эксплуатацию изделий из этих материалов. Для изделий медицинского назначения оценка коррозионной стойкости также имеет крайне важное значение. При эксплуатации в агрессивной среде не должно происходить разрушение или изменение геометрии этих изделий. Кроме того, для материалов целесообразно также оценить их безопасность, токсичность, биосовместимость [2].

В сфере протезирования традиционно используют сплавы на основе титана. Титан и его сплавы – самые популярные материалы для производства протезов благодаря прочности, жесткости и доступной цене. Для изготовления имплантатов используют целую группу титановых сплавов.

1. Титановые сплавы типа  $\alpha + \beta$  с большим удлинением.

Ученые-материаловеды и инженеры понимают, что разрушения металлических материалов можно избежать, если материалы обладают достаточной усталостной прочностью и коррозионной стойкостью. Однако в последнее время более низкое удлинение сплавов Ti типа  $\alpha + \beta$ , чем у нержавеющей стали, привело к «искусственному перелому» в фиксаторах позвоночника и челюстно-лицевых пластинах. Удлинение до разрушения сплавов Ti типа  $\alpha + \beta$  всего около 10–17 % и именно поэтому целесообразно продолжать разработки в этом направлении с целью получения сплавов, обеспечивающих большее удлинение.

2. Титановые сплавы  $\beta$ -типа и пористый титан с малым модулем Юнга.

Слишком высокий модуль юнга у сплава, внедряемого в кость в виде протеза или фиксатора, может привести к повреждению соединительных тканей в костях и дальнейшим искривлениям, потому данные сплавы стали важны при фиксации костей для их правильного заживления. Работы в этой области успешны и активно продолжаются [1].

3. Безникелевый сверхэластичный сплав на основе титана.

Сплавы Ti–Ni, состоящие из равных атомных количеств Ti и Ni (49–51 мол. % Ni), обладают уникальными механическими свойствами, такими как память формы, сверхэластичность и эффективное демпфирование. Однако использование сплава Ti–Ni с содержанием Ni около 50 мол.% в медицине ограничено безопасностью. Поэтому для решения

подобных задач существует большая потребность в безникелевых сплавах с памятью формы и сверхэластичных сплавах Ti–Sn–Nb, Ti–Nb–Al, Ti–Mo–Ga, Ti–Mo–Sn, Ti–Nb–O и Ti–Nb–. Системы сплавов Zr обладают эффектом памяти формы и сверхэластичностью, при этом восстановительная деформация и сверхупругое деформационное напряжение этих сплавов все еще ниже, чем у сплава Ti–Ni. Улучшить эффект памяти формы и сверхэластичность можно путем корректировки состава сплава и рабочей термообработки. Это направление исследований активно развивается и совершенствуется [3].

Также в мире медицины развиваются такие направления, как:

#### 1. Перспектива 3D-печати.

3D-принтинг позволяет делать импланты из металлов более точными и доступными, снижается возможность ошибки.

Так, например, для создания имплантов использовали 3D-принтер, добавив 10 % тантала, который устойчив к коррозии металла, и 3 % меди к титановому сплаву, который традиционно используется в медицине. Исследование показало, что, когда бактерии контактируют с медной поверхностью материала, почти все клеточные стенки разрываются, бактерии погибают.

Одновременно тантал стимулирует рост здоровых клеток в окружающих костях и тканях, следовательно, ускоряя выздоровление пациента.

Кроме того, 3D моделирование с помощью систем автоматизированного проектирования позволяет достаточно быстро для каждого пациента проектировать необходимые импланты с учетом индивидуальных анатомических особенностей. Использование 3D принтера упрощает, ускоряет и удешевляет производство спроектированного изделия и, в конечном счете, обеспечивает оперативное и качественное лечение [4].

#### 2. Новое применение электроосаждения:

Чрезвычайно эффективным в изготовлении металлических медицинских инструментов со специально обработанной поверхностью оказался процесс электроосаждения, с помощью которого и стало возможным гораздо более точное изготовление структуры микро- и нано-масштабов. Электроосаждение как метод позволяет создать на проводящей поверхности металла специальное полимерное покрытие под воздействием электрического тока. Сама технология не нова, но её применение в медицине не становится от этого менее актуальным в наше время.

#### 3. Инновации связанные с Титаном.

Ti и его сплавы, обладающие хорошей совместимостью с твердыми тканями, используются для изготовления зубных имплантатов и искусственных тазобедренных суставов. Однако совместимость этих материалов с твердыми тканями ниже, чем у биоактивной керамики, такой как гидроксиапатит и биоактивные стекла. Твёрдость и малая активность титала может создавать проблемы в виде малых мозолей или повреждений в костях при извлечении. Поэтому были разработаны многочисленные методы модификации поверхности для улучшения совместимости Ti с твердыми тканями, а некоторые из них были коммерциализированы и внедрены в практику лечения пациентов. Исследования по улучшению совместимости с твердыми тканями включают два подхода, основанных на получении двухкомпонентного поверхностного слоя: слой фосфата кальция толщиной в масштабе микрометров и модифицированный поверхностью слой – в нанометрах. Проблема рисков сломать кость при извлечении импланта неплохо решается циркониевым покрытием поверхности титанового импланта, благодаря ему металл не ассимилируется с костью [5].

#### 4. Модификация поверхности металлических биоматериалов как перспектива в улучшении биосовместимости.

Недостатком использования металлов в качестве биоматериалов является то, что они, как правило, являются искусственными материалами и не имеют биофункций. Чтобы добавить биофункцию металлам, необходима модификация поверхности, поскольку биофункция не может быть добавлена во время производственных процессов, таких как плавка, литье,ковка и последующая термическая обработка.

При модификации поверхности можно улучшить совместимость поверхностного слоя с тканями человека [2].

#### 5. Применение металлов с композитами.

Широкое развитие получило направление создания композиционных (композитных) материалов металлов и керамики. Первым примером был композит «биокерамика-никелид титана». В таких композитах одна составляющая (например, никелид титана) обладает сверх-эластичностью и памятью формы, а другая сохраняет свойства биокерамики. В качестве керамической составляющей используют фарфор (традиционный для ортопедической стоматологии), который является достаточно хрупким материалом. В композиционном материале компоненты слабо взаимодействуют и после спекания контакты между керамической и металлической составляющей ослаблены. При нагружении они разрываются в первую очередь, и упругое восстановление объема растёт. В результате деформация является обратимой, и композит проявляет свойства, подобные сверх-эластичности. В дальнейшем более успешным оказалось направление использования напылений на металлические конструкции керамических материалов (прежде всего, кальций-фосфатных). Такие изделия и эндопротезы уже широко применяются в реконструктивной стоматологии, ортопедии и травматологии и обладают хорошими дальнейшими перспективами [6, 7].

Медицинская сталь широко используется для производства изделий медицинского назначения, таких как ортопедические имплантаты и сердечно-сосудистые устройства. Ее основные свойства, такие как прочность, пластичность, биоразлагаемость и магнитные свойства, были улучшены за счет изменения конструкции сплавов и производственных процессов. Новые производственные процессы, такие как 3D-печать с использованием принтера, делают медицинские изделия из металлических материалов более доступными, точными и долговечными. Улучшения технологий также достигаются за счет изменения поверхностей и методов поверхностного упрочнения. Важной задачей является создание новых металлополимерных композитных материалов и современных технологий их производства.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.09.00 Медицинские материалы, средства и изделия

76.09.43 Металлы и сплавы медицинского назначения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Митакина В.А. Использование стали при изготовлении медицинских инструментов: X международная студенческая научная конференция «Студенческий научный форум»: сборник материалов конференции, Москва 2019. URL: <https://files.scienceforum.ru/pdf/2018/1992.pdf> (Дата обращения 20.01.2024)
2. Hanawa T. Research and development of metals for medical devices based on clinical needs / Science and Technology of Advanced Materials. 2012. Vol. 13. N 6. P. 1-15. doi.org/10.1088/1468-6996/13/6/064102
3. Современное представление об использовании имплантов на основе пористого титана и его сплавов для замещения костных дефектов / Г. А. Бугаев [и др.] // Политравма. 2023. N 2. С. 94-102. doi.org/10.24412/1819-1495-2023-2-94-102
4. Высокая точность конструкций при применении 3D-печати в имплантологии (обзор литературы) / В.А. Иванова [и др.] // Актуальные проблемы медицины. 2020. Т. 43. N 1. С. 93-101
5. Колобов Ю.Р. Технологии формирования структуры и свойств титановых сплавов для медицинских имплантатов с биоактивными покрытиями // Российские нанотехнологии. 2009. Т. 4. N 11-12. С. 69-81
6. Qin Z. et al. Surface modification improving the biological activity and osteogenic ability of 3D printing porous dental implants / Original research article. 2023. May, 10. P. 1-16. Doi.org/10.3389/fmats.2023.1183902
7. ГОСТ Р 57386–2017. Имплантаты для хирургии: утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22 февраля 2017 года N 53-ст: введен впервые: дата введения 2018-01-01 // Кодекс: электрон. фонд правовой и норматив.-техн. информ. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200144211> (Дата обращения: 06.02.2024)

## SUMMARY

### MEDICAL STEEL AND INNOVATIVE MATERIALS AS ITS ALTERNATIVE

Levshitskaya T.A., 2<sup>d</sup> year student, Sergeeva V.A., 2<sup>d</sup> year student

Supervisor: Vodneva L.Yu., Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** levshickaya.taisiya@spccpu.ru

These theses consider the problems and innovations associated with the use of alloys in medical instruments and implants. The article discusses new methods of improving the compatibility of titanium alloys with hard tissues, as well as the use of 3D printers for the production of implants, taking into account the individual anatomical characteristics of the patient. The article also discusses various innovative materials as an alternative to traditional medical steel and their advantages.

**Key words:** *medical steel, titanium alloys, biocompatibility of materials with living tissues, antibacterial properties of alloys, mechanical properties of alloys, methods of manufacturing medical alloys.*

## REFERENCES

1. Mitakina V.A. The use of steel in the manufacture of medical instruments: X International student scientific conference «Student Science Forum»: collection of conference materials, Moscow 2019. Available at: <https://files.scienceforum.ru/pdf/2018/1992.pdf> (Accessed: 20.01.2024) (In Russ.)
2. Hanawa T. Research and development of metals for medical devices based on clinical needs / Science and Technology of Advanced Materials. 2012. Vol. 13. N 6. P. 1-15. doi.org/10.1088/1468-6996/13/6/064102
3. Modern presentation of the using porous titanium implants and its alloys for bone defects augmentation / Bugaev G.A. [et al.] // Polytrauma. 2023. N 2. P. 94-102. doi.org/10.24412/1819-1495-2023-2-94-102 (In Russ.)
4. High accuracy of designs when using 3d printing in implantology (review of literature) / V.A. Ivanova [et al.] // Actual problems of medicine 2020. Vol. 43. N 1. P. 93-101 (In Russ.)
5. Kolobov Yu.R. Nanotechnologies of medicine implants formation on the base of titanium alloys with bioactive coatings // Russian nanotechnology. 2009. Vol. 4. N 11-12. P. 69-81 (In Russ.)
6. Barinov S.M., Komlev V.S. Bioceramics based on calcium phosphates. Moscow: Nauka, 2005. 204 p. (In Russ.)
7. Kalita V.I. [et al.] Porous composite coatings formation on the surface of implants with the help of low temperature plasma // Physics and Chemistry of Materials Treatment. 2005. N 3. P. 39-47 (In Russ.)

## ВЫБОР ИННОВАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ И СИЛОВОЙ РАСЧЕТ МЕХАТРОННОГО ПРОТЕЗА КИСТИ

Медведева М.С., студ. 2 курса, Иванова О.С., студ. 2 курса, Магомедова В.Р., студ. 2 курса

Руководитель: Недосскова Т.С., канд. техн. 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: medvedeva.marina@spcru.ru

В современном мире развитие мехатроники и биомедицинской инженерии играет ключевую роль в создании инновационных медицинских устройств, таких как мехатронные протезы. Одним из важных аспектов разработки таких устройств является выбор оптимальных материалов, обеспечивающих не только высокую прочность и долговечность, но и комфортность для пользователя. В данной работе рассматриваются как принцип работы и устройство мехатронных процессов, так и инновационные материалы, минимизирующие недостатки данных протезированных устройств с целью их лучшего функционирования. Исследование поможет точнее разобраться в механизмах и принципах работы мехатронных протезов.

**Ключевые слова:** *мехатронный протез, силовой расчет, управление, инновационные материалы, математическая модель протеза.*

Несмотря на наличие протезов как таковых, по своему функционалу они еще достаточно уступают человеческой кисти и не могут в полной мере являться ее заменой. Актуальность данной работы заключается в необходимости исследования современных инновационных материалов, которые могут быть использованы при создании более совершенных мехатронных протезов с минимизированным количеством недостатков. Также важным аспектом является проведение силового расчета, который позволит оптимизировать конструкцию протеза с учетом его нагрузок и требований к функциональности, что также улучшит работу протезов все больше приближая их к функционалу человеческой кисти. **Цель** работы – создание математической модели мехатронного протеза кисти с учётом наилучшего по характеристикам инновационного материала и проведение силового расчёта для обеспечения оптимальной функциональности и удобства использования.

**Задачи** работы:

1. Изучить существующие инновационные материалы, подходящие для создания мехатронного протеза кисти.
2. Провести анализ требований к силовому расчёту мехатронного протеза кисти, учитывая различные сценарии использования.
3. Вывести метод расчёта для определения требуемой силы и момента сил, а также представить математическую модель.
4. Разработать концепцию мехатронного протеза кисти, учитывая выбранные инновационные материалы и результаты силового расчёта.
5. Провести моделирование работы мехатронного протеза кисти с использованием выбранных материалов и провести анализ полученных данных.

**Результаты исследования.** Очень часто происходят аварии, в результате которых человек получает неподдающиеся лечению травмы конечности или же теряет её саму. Чтобы компенсировать это, а также восполнить человеку часть утраченных возможностей и прибегают к протезированию [1,2]. Некоторое время назад протез представлял собой механическое устройство, выполненное без возможности совершать свойственные человеку движения или совершать их путем приложения внешней силы. Сейчас же, благодаря существующим технологиям, есть сложные мехатронные системы, способные двигаться за счет установленных в них насосов или электродвигателей, а сам процесс управления ими происходит либо за счет слабых воздействий культи на чувствительную часть протеза, либо через нервную систему человека.[3] Их мы и рассмотрим.

Мехатронный протез – это протез, в котором используются механические компоненты, электроника и компьютерное управление для имитации движений естественной конечности. Мехатронные протезы обычно оснащены моторами, датчиками и контроллерами, которые позволяют пользователю управлять протезом и выполнять разнообразные движения. Примером мехатронного протеза может быть роботизированная рука или нога [4].

Общий принцип работы мехатронного протеза:

1. Сбор информации о движении: датчики, установленные на поверхности протеза или в контакте с тканями пользователя, собирают информацию о движениях и силе, приложенной к протезу.
2. Обработка данных и распознавание желаемых движений: полученные данные обрабатываются специализированным контроллером или компьютером, который распознает желаемые движения пользователя на основе алгоритмов и программного обеспечения [5].
3. Генерация управляющих команд: на основе обработанных данных контроллер генерирует управляющие команды для мехатронных актуаторов, которые отвечают за механические движения протеза.
4. Управление актуаторами: мехатронные актуаторы (например, электрические моторы, пневматические или гидравлические системы) преобразуют управляющие сигналы в механическое движение протеза [6].
5. Моделирование движений: протез создает моделирование движений, которые соответствуют желаемым действиям пользователя. Это может включать в себя подъем, опускание, сгибание, разгибание, хват и другие движения конечности [7].

6. Обратная связь и коррекция: датчики обратной связи передают информацию о реакции тканей пользователя на движения протеза, что позволяет корректировать управляющие команды для более точного и естественного движения.

7. Интеграция с нервной системой: некоторые продвинутое мехатронные протезы также могут быть интегрированы с нервной системой пользователя для более точного управления и воспроизведения чувствительности.

8. По итогу принцип работы мехатронного протеза заключается в создании высокотехнологичной системы, которая восстанавливает или улучшает функциональность конечности и обеспечивает пользователю возможность более комфортного и естественного движения [1].

Недостатками таких протезов, главным образом, может являться низкая скорость выполнения протезом предполагаемых действий, а также большая масса протеза. Низкая скорость выполнения протезом желаемых действий обусловлена необходимостью нагнетать в нем давление для осуществления необходимого движения. В связи с этим такие протезы могут быть не слишком удобны в использовании [4].

Ряд данных недостатков можно компенсировать за счет правильного подбора материала для производства протеза и в этом как раз таки могут помочь **инновационные материалы** [8].

Инновационные материалы в свою очередь представляют собой материалы, отличающиеся от традиционных новыми свойствами или улучшенными характеристиками. Они обычно разрабатываются с использованием передовых технологий и научных исследований для создания материалов с уникальными и наперед заданными свойствами, которые могут быть применены в различных областях, включая медицину и протезирование.

Среди основных инновационных материалов для протезирования по типу материала особенно выделяют:

1. Полимерные материалы, включая пластик, резину и синтетические полимеры;
2. Металлические материалы, такие как стали, алюминий и титан;
3. Керамические материалы, включая стекло, керамику и композиты;
4. Наноматериалы, такие как углеродные нанотрубки и наночастицы.

Можно сказать, что главным отличием таких инновационных материалов от других является возможность создания уникального материала с наперед заданными свойствами, что будет соответствовать индивидуальному материалу для конкретного типа протезов с целью их максимально эффективного использования.

Задача на перспективу – провести моделирование работы мехатронного протеза кисти с использованием выбранных материалов и провести анализ полученных данных.

Для определения грузоподъемности протеза нужно рассчитать моменты приводов, необходимых для обеспечения удержания груза требуемой массы при заданных габаритах кисти. Однако перед выполнением расчетов является важным составление математической модели, объединяющей габариты и мощность протеза, а также характеристики захватываемого объекта. Модель должна выявить достаточные условия для поднятия данного объекта.

Выбрана конструкция протеза, кинематическая схема которого представлена на рисунке 1. Данная схема обеспечивает относительно большую прочность и надежность при большом количестве хватов [9].

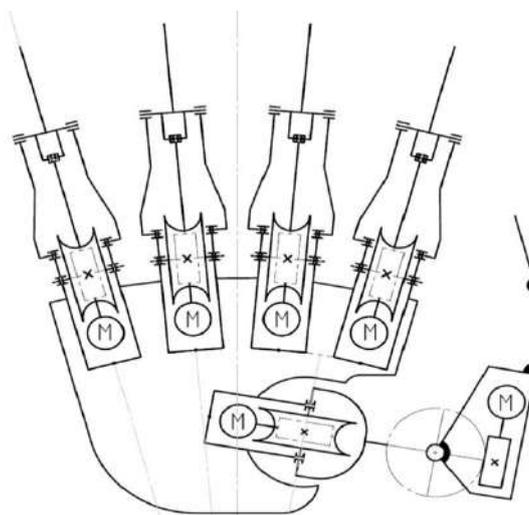


Рисунок 1. Кинематическая схема мехатронной кисти

Далее определяем усилия на кончике пальца. Кинематическая схема модуля пальца в согнутом и разогнутом виде представлена на рисунке 2.

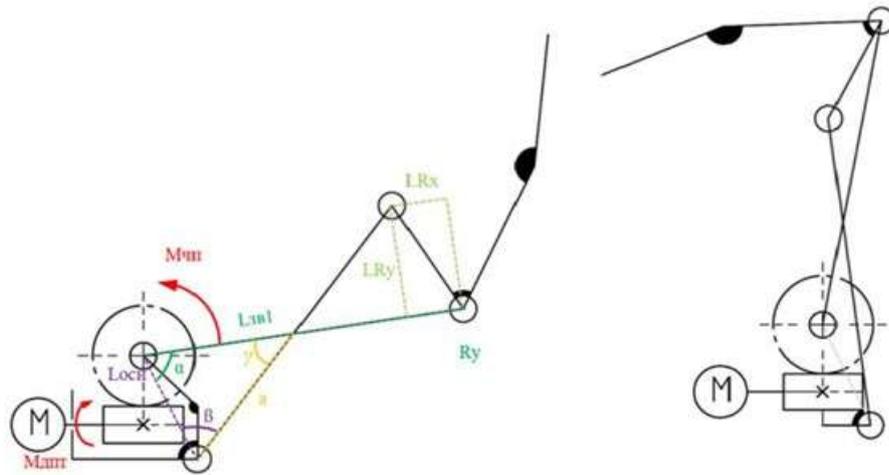


Рисунок 2. Кинематическая схема рычажного модуля пальца

На рисунке 2 наглядно показано как из согнутого палец переходит в разогнутое состояние. При вращении вала двигателя через червячную передачу передается звену 1. В результате взаимодействия звеньев 1 и 2 поворачивается и 3 звено. Далее для определения углов и плеч сил реакции в зависимости от угла наклона  $\alpha$  используют теорему синусов(1) и косинусов(2):

$$\frac{\alpha}{\sin \alpha} = \frac{L_{3B1} - \alpha}{\sin \beta} = \frac{L_{очн}}{\sin \gamma} \quad (1)$$

$$(L_{3B1} - \alpha)^2 = \alpha^2 + L_{очн}^2 - 2\alpha \cdot c \cdot \cos \beta \quad (2)$$

Разделим конструкцию протеза на составные части и заменим связки на реакции как на рисунке 3.

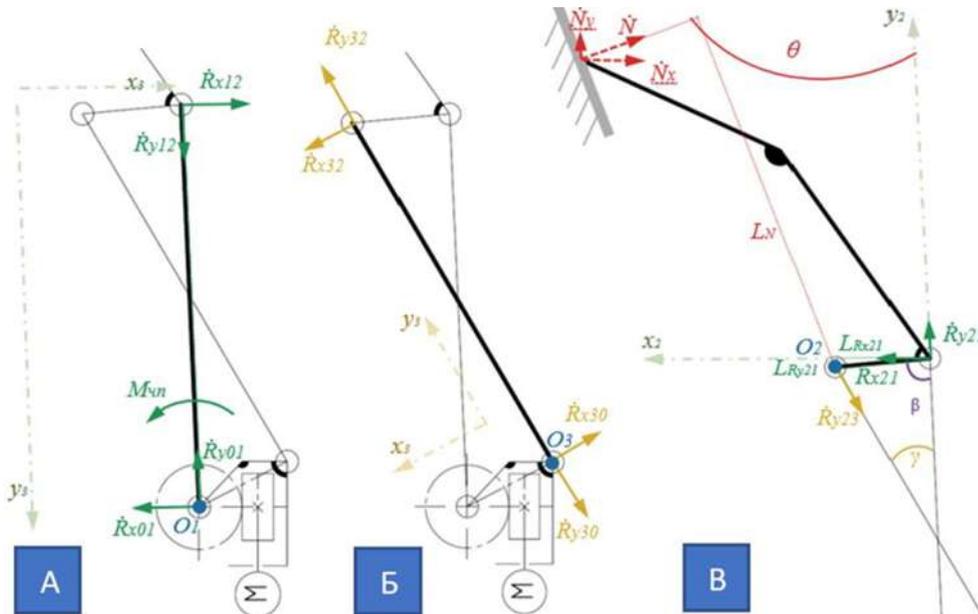


Рисунок 3. Составные части конструкции протеза

Запишем уравнения равновесия для тела 1:

$$\sum M_{O1} = 0; M_{ун} - R_{x12} \cdot L_{3B1} = 0 \quad (3)$$

$$\sum F_{x3B1} = 0; R_{x12} - R_{x01} = 0 \quad (4)$$

$$\sum F_{y3B1} = 0; R_{y12} - R_{y01} = 0 \quad (5)$$

уравнения равновесия для тела 2:

$$\sum M_{O2} = 0; -R_{x21} \cdot L_{R_{x21}} + R_{y21} \cdot L_{R_{y21}} - N \cdot L_N = 0 \quad (6)$$

$$\sum F_{x3B2} = 0; R_{x21} - R_{y32} \cdot \sin \alpha \sin \gamma - N_x = 0 \quad (7)$$

$$\sum F_{y3B2} = 0; R_{y21} - R_{y32} \cdot \cos \alpha \sin \gamma - N_y = 0 \quad (8)$$

уравнения равновесия для тела 3:

$$\sum M_{03} = 0; R_{x32} \cdot L_{R_{y32}} = 0 \Rightarrow R_{y32} = 0 \quad (9)$$

$$\sum F_{x33} = 0; R_{x32} - R_{x30} = 0 \quad (10)$$

$$\sum F_{y33} = 0; R_{y32} - R_{y30} = 0 \quad (11)$$

где  $M_{\Pi}$  – момент на выходном валу привода;  $L_{R_{x21}}, L_{R_{y21}}, L_N$  – плечи соответствующих сил.

Силы реакции между телами равны:  $R_{x1} = R_{x21}, R_{y12} = R_{y21}, R_{x3} = R_{x23}, R_{y32} = R_{y2}$ .

Проекция реакции опоры кончика пальца:

$$N_x = N \cdot \sin \theta \quad (12)$$

$$N_y = N \cdot \cos \theta \quad (13)$$

После объединения уравнений получаем систему, описывающую математическую модель модуля пальца:

$$\frac{M_{\Pi}}{L_{3B1}} \cdot L_{OCH} \cdot \sin \beta + \frac{M_{\Pi}}{L_{3B1}} \cdot L_{OCH} \cdot \cos \beta \cdot \cot \cot (180^\circ - \alpha - \beta) + N \cdot \sin \theta \cdot \cot \cot (180^\circ - \alpha - \beta) \cdot L_{OCH} \cdot \cos \beta - N \cdot \cos \theta \cdot L_{OCH} \cdot \sin \beta - N \cdot L_N = 0 \quad (14)$$

$$2 \cdot L_{3B1} \cdot L_{OCH} \cdot \sin \alpha \cdot \cos \beta - L_{3B1}^2 \cdot \sin \alpha - L_{OCH}^2 \cdot \sin \alpha + \sin \beta \cdot (L_{3B1}^2 - L_{OCH}^2) = 0 \quad (15)$$

Данная математическая модель позволяет определить усилие  $N$  на кончике пальца в зависимости от геометрических параметров пальца, угла наклона пальца, а также точки и угла реакции опоры.

Зададим следующие значения параметров и решим систему уравнений (14,15):  $M_{\Pi} = 0,45$  Н м,  $L_{3B1} = 0,045$  м,  $L_{OCH} = 0,011$  м, возможные параметры точки касания характеризуются величинами  $L_N = 0,028$  м,  $\theta = \beta - 31^\circ$ . Угол наклона  $a$  изменяется в диапазоне от  $65^\circ$  до  $155^\circ$  (поворот на  $90^\circ$ ). В результате расчетов получен график зависимости усилия  $N$  на кончике пальца от угла наклона первой фаланги при данных значениях параметров, представленный на рисунке 4.

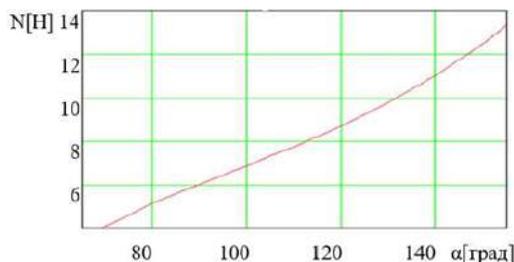


Рисунок 4. График зависимости реакции на кончике пальца от угла наклона первой фаланги

На графике видна зависимость угла наклона  $a$  и силы на кончике пальца  $N$ . С увеличением угла наклона сила на кончике пальца возрастает пропорционально, следовательно вероятность поломки будет больше при разогнутых пальцах, а хват протеза будет ослабевать с увеличением габаритов удерживаемого предмета.

Описание всех динамических процессов, происходящих при удержании, является трудной задачей, так что в данной работе смоделируем одну из возможных ситуаций. Рассмотрим ситуацию, когда нагрузка при удержании бутылки на ладони с помощью захватного модуля максимальна. Для расчета усилий можно рассмотреть одну из ситуаций с учетом следующих параметров: максимальная масса захватывания не более 80 мм, ускорение протеза в пространстве – не более  $3$  м/с<sup>3</sup>. Для упрощения принято, что центр тяжести бутылки находится на нормали к плоскости ладони, проведенной из центра тяжести ладони. Кроме того, ввиду малых углов отклонения сил от плоскости XOY (менее  $1^\circ$ ) возможно пренебречь проекциями сил вдоль оси Z.

После того, как мы задали всех условия, составляем уравнения равновесия бутылки, где  $N_{0,4}$  – реакции опоры,  $f_{0,4}$  – коэффициент трения между грузом и кончиком пальцев.

$$\sum M_{Oz} = 0: D_{\text{объекта}}(N_1 f_1 + N_2 f_2 + N_3 f_3 + N_4 f_4 - N_0 f_0) = 0 \quad (16)$$

$$\sum F_y = 0: m_{\text{объекта}} g + m_{\text{объекта}} a_{\max} - N_1(\sin \varphi_1 + f_1 \cos \varphi_1) - N_2(\sin \varphi_2 + f_2 \cos \varphi_2) - N_3(\sin \varphi_3 + f_3 \cos \varphi_3) - N_4(\sin \varphi_4 + f_4 \cos \varphi_4) - N_0(\sin \varphi_0 + f_0 \cos \varphi_0) = 0 \quad (17)$$

$$\sum F_x = 0: N_1(\cos \varphi_1 - f_1 \sin \varphi_1) + N_2(\cos \varphi_2 - f_2 \sin \varphi_2) + N_3(\cos \varphi_3 - f_3 \sin \varphi_3) + N_4(\cos \varphi_4 - f_4 \sin \varphi_4) + N_0(\varphi_0 - f_0 \sin \varphi_0) = 0 \quad (18)$$

Сумма моментов сил для большого пальца равна нулю:

$$\sum M_0 = 0: M_{\text{пбп}} + N_0 f_0 L_{F_{\text{тр}0}} - N_0 L_{N_0} = 0 \quad (19)$$

Объединив уравнения (16-19) и уравнения математических моделей каждого пальца (14,15), получаем систему уравнений, которая позволяет определить требуемые моменты приводов, а также коэффициенты трения между поверхностью пальца и предмета.

Систему уравнений необходимо решить для трех разных случаев: когда сила тяжести направлена от ладони вниз; в сторону большого пальца; от большого пальца [7].

Рассчитаем значения переменных:

**Таблица – Значения переменных, полученных с помощью мат. модели**

	Мпп, Н/м	Мпбп, Н/м	f0	f1	f2	f3	f4
А	0,056	0,033	1,85	1,67	2,03	2,1	2,03
Б	1·10 <sup>-5</sup>	0,55	0,08	0,55	0,68	0,68	0,68
В	0,32	~0	2,97	0,2	0,005	0,005	0,005

Полученные коэффициенты трения отличаются для разных пальцев, так как в данном частном случае сила трения для всех пальцев не максимальна для данных материалов. Необходимо подобрать материал внешней поверхности протеза так, чтобы максимальный коэффициент трения между поверхностью пальцев и удерживаемым объектом превышал данные значения [8]. Кроме того, действительные значения моментов приводов и коэффициента трения должны быть больше, чем их максимальные значения. С учетом полученных переменных и необходимых требований к протезу можно сделать вывод, что из перечисленных ранее инновационных материалов по своим характеристикам наиболее подойдут **полууретановые эластомеры или полууретановые резины** [10]. Среди инновационных материалов они обладают особенно хорошим сцеплением и высоким коэффициентом трения. Также полууретановые эластомеры являются гибкими и упругими материалами, которые могут использоваться для изготовления протезных частей, требующих гибкости и хорошего сцепления. Применение полууретанового эластомера в протезировании может быть особенно полезным для изготовления оболочек протезов, покрытий для активных протезных частей или элементов, которые должны быть мягкими и гибкими для обеспечения комфорта и безопасности пользователя.

Разработанный метод расчета позволяет определять требуемые силы и моменты сил, необходимые для выбора двигателей и механических передач приводов, с учетом параметров протеза и захватываемого объекта, а правильно выбранный инновационный материал (в нашем случае – полууретановый эластомер) поможет минимизировать нагрузки и сделать легче итоговый протез кисти для ее лучшего функционирования.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

28.17.19 Математическое моделирование

30.51.43 Биомеханика

## ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов А.М. [и др.] Биопротезирование. История и современность // Современные проблемы науки и образования. 2019. N 4. С. 139. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28969> (Дата обращения: 14.02.2024)
2. Камалова К. Р. Современные протезы рук / К. Р. Камалова // Мавлютовские чтения: сб. науч. тр. / Уфимск. гос. авиац. техн. ун-т. – Уфа, 2021. – т. 3. – С. 73–79 (дата обращения 10.02.24)
3. Коробенков Н.О. Бионическое протезирование конечности [Текст] / Н.О. Коробенков, С.С. Кочетов, П.А. Григоров // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – № 3. С. 22-27.
4. О динамической модели кисти человека/ Д. Драгулеску [и др.] // Российский журнал биомеханики. 2007. Т. 11. N 1. Р. 70–75
5. Горохова Н.М., Головин М.А., Чежин М.С. Методы управления протезами верхних конечностей // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2019. Т. 19. N 2. С. 314-325
6. Система управления хирургического робота-манипулятора / Кабанов А. А. [и др.] // Автоматизация, мехатроника, информационные технологии: материалы X Международной научно-технической интернет-конференции молодых ученых, Омск, 19-20 мая 2020 года. – Омск, 2020. С.46–49.
7. Уразбахтин Р.Р., Уразбахтин Р.Н., Парфирьев П.К. Математическая модель пальцев руки при совершении операции «хват» // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т. 26. N 3. С.103-106
8. ГОСТ Р 56138–2014. Протезы верхних конечностей. Технические требования: утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 23 марта 2021 года N 149-ст: введен впервые: дата введения 2021-10-01 // Кодекс: электрон. фонд правовой и норматив.-техн. информ. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200113317> (Дата обращения 10.02.24)
9. Пестриков П.П., Пестрикова Т.В. Составление расчетной схемы трехзвенного механизма протеза пальца в условии статического равновесия // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2018. N 1. С. 45-50.
10. Ращупкина Д.А. Полууретановые эластомеры // XIV Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум». Сборник материалов конференции, 2–7 ноября 2022 года. Сочи. С. 1-7. – URL: <https://scienceforum.ru/2022/article/2018032165?ysclid=lu5qe01g4h945306119> (Дата обращения: 14.02.2024)

## SUMMARY

### SELECTION OF INNOVATIVE MATERIALS AND POWER CALCULATION OF A MECHATRONIC PROSTHETIC HAND

Medvedeva M.S., 2<sup>nd</sup> year student, Ivanova O.S., 2<sup>nd</sup> year student, Magomedova V.R., 2<sup>nd</sup> year student

Scientific supervisor: Nedosekova T.S., Candidate of Technical Sciences,

Associate Professor of the Department of Processes and Apparatuses of Chemical Technology

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** medvedeva.marina@spcpu.ru

In the modern world, the development of mechatronics and biomedical engineering plays a key role in the creation of innovative medical devices such as mechatronic prostheses. One of the important aspects of the development of such devices is the choice of optimal materials that provide not only high strength and durability, but also user comfort. This paper examines both the principle of operation and the device of mechatronic processes, as well as innovative materials that minimize the disadvantages of these prosthetic devices in order to improve their functioning. The study will help to better understand the mechanisms and principles of mechatronic prostheses.

**Key words:** *mechatronic prosthesis, power calculation, control, innovative materials, mathematical model of the prosthesis.*

## REFERENCES

1. Morozov A.M. [et al.] History and coordinated // Coordinated problems of science and reputation. – 2019. N. 4. P. 139. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28969> (Accessed: 10.02.24) (In Russ.)
2. Kamalova K.R. Modern prosthetics of hands / K. R. Kamalova // Mavlyutov readings: collection of scientific tr. / Ufa State University. aviac. tech. Ufa University, 2021. – vol. 3. – pp. 73-79.
3. Korobenkov, N.O. Bionic prosthetics of a limb [Text] / N.O. Korobenkov, S.S. Kochetov, P.A. Grigorov // Siberian Medical Journal. – 2019. – No. 3. pp. 22-27.
4. On the dynamic model of the human hand / D. Dragulescu [et al.] // Russian Journal of Biomechanics. 2007. Vol. 11. N 1. P. 70-75 (In Russ.)
5. Gorokhova N. M., Golovin M. A., Chezhin M.S. Methods of control of upper limb prostheses // Scientific and Technical Bulletin of Information Technologies, Mechanics and optics. 2019. Vol. 19. N 2. P. 314-325 (In Russ.)
6. Sistema upravleniya hirurgicheskogo robota-manipulyatora / Kabanov A.A. [et al.] // Avtomatizaciya, mekhatronika, informacionnye tekhnologii: materialy X Mezhdunarodnoj nauchno-tekhnicheskoy internet-konferencii molodyh uchenyh, Omsk, 19-20 May 2020. – Omsk, 2020. P. 46–49 (In Russ.)
7. Urzabakhtin R.R., Urzabakhtin R.N., Parfiriev P.K. Mathematical model of fingers during the operation «grip» // Bulletin of New Medical Technologies. 2019. Vol. 26. N 3. P.103-106
8. GOST R 56138–2014. Protezy verhnih konechnostej. Tekhnicheskie trebovaniya: utverzhden i vveden v dejstvie prikazom Federal'nogo agenstva po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii ot 23 March 2021 N 149-st: vveden v pervye: data vvedeniya 2021-10-01 // Kodeks: elektron. fond pravovoj i normativ.-tekhn. inform. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200113317> (Accessed: 10.02.2024) (In Russ.)
9. Pestrikov P. P., Pestrikova T. V. Drawing up a calculation scheme of the three-link mechanism of the finger prosthesis under the condition of static equilibrium. // International Journal of Humanities and Natural Sciences. 2018. N 1. P. 45-50 (In Russ.)
10. Rashchupkina D.A. Poliuretanovyje elastomery // XIV Mezhdunarodnoj studencheskoj nauchnoj konferencii «Studencheskij nauchnyj forum». Sbornik materialov konferencii, 2 – 7 November 2022. Sochi. P. 1-7. Available at: <https://scienceforum.ru/2022/article/2018032165?ysclid=lu5qe01g4h945306119> (Accessed: 14.02.2024)

УДК 66.03

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МЕТАНОЛЬНОЙ РЕКТИФИКАЦИОННОЙ КОЛОННЫ В СХЕМЕ СИНТЕЗА ДИМЕТИЛОВОГО ЭФИРА ПРИ ПОМОЩИ АНАЛИЗА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Миронова И.С., маг. 2 года обучения (ORCID: 0009-0008-0407-6017)

Руководитель: Сорокин В.В., канд. фарм. 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:** mironova.irina@spspu.ru

В работе изучены параметры настройки ректификационной колонны для проведения процесса ректификации метанола, влияние параметров колонны на чистоту метанола, осуществлено определение оптимальных параметров колонны при помощи анализа чувствительности в программе Aspen Plus. Настройка ректификационной колонны включает

расчёт оптимального количества степеней ректификации, высоту колонны и ее конечную стоимость. Осуществлено определение ступени подачи исходного сырья, скорости дистиллята и флегмовое число. Данные параметры определяют интенсивность процесса ректификации и производительность колонны.

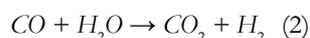
**Ключевые слова:** диметиловый эфир, метанол, флегмовое число, скорость дистиллята, степень ректификации, анализ чувствительности, синтез диметилового эфира.

На сегодняшний день, из-за нестабильной ситуации на мировом рынке, приобретение диметилового эфира (ДМЭ) из-за границы стало затруднительным и дорогостоящим, поэтому разработка производства ДМЭ в России является важной задачей. Наличие локального производства ДМЭ позволит отечественным производителям приобрести высококачественный и высокотехнологичный ингредиент по доступной цене, что, в свою очередь, позволит значительно повысить качество и доступность получаемой продукции. Доступность ДМЭ напрямую зависит от стоимости сырья и оборудования для его производства, поэтому определение параметров ректификационной колонны для очистки метанола, который используется для получения эфира, является актуальной задачей.

**Целью и задачами** данной работы является определение оптимальных параметров метанольной ректификационной колонны в схеме синтеза диметилового эфира при помощи анализа чувствительности.

Технология производства диметилового эфира состоит из следующих стадий: из синтез-газа получают метанол (I стадия), который затем в отдельном реакторе на специальных катализаторах подвергается дегидратации до диметилового эфира (ДМЭ) (II стадия) [1].

I стадия – синтез метанола. Осуществляется в результате протекания двух реакций: собственно синтеза и конвекции СО водой:



На II стадии метанол в отдельном реакторе подвергается дегидратации до ДМЭ. Температура на входе в реактор составляет 225-255 °С и на выходе 300-350 °С. Реакция дегидратации метанола осуществляется следующим образом:



Далее происходит выделение диметилового эфира из продуктов реакции в ректификационной колонне. Готовым продуктом данного производства является диметиловый эфир с массовой долей ДМЭ, превышающей 99 %. Максимально достигаемая чистота: 99,99 %. Селективность получения ДМЭ из синтез-газа по этому способу близка к 100 % [2].

Моделированию подвергается вторая ступень процесса, на которой ДМЭ получают из метанола. Рассмотрим схему получения диметилового эфира без рециркуляции метанола. В рассматриваемую систему подается 550 кмоль/ч чистого метанола, из которого, в ходе реакции дегидратации и дальнейшего очищения в ректификационной колонне, получается 223 кмоль/ч диметилового эфира чистотой 99,9 %. Данное значение составляет всего 40 % от изначального количества метанола, что является относительно небольшим значением по сравнению с тем, что изначально подается в систему. Оставшаяся смесь содержит метанол и воду. Утилизировать данную смесь экономически невыгодно, так как это влечёт за собой большие затраты на закупку чистого метанола.

В целях экономии ресурсов, полученную смесь отправляют на вторую ректификационную колонну, где при атмосферном давлении происходит очистка метанола от воды. После проведения процесса очистки получается 125-135 кмоль/ч (в зависимости от параметров проведения процесса) чистого метанола. При включении в схему линии рециркуляции метанола на дегидратацию подается примерно 680 кмоль/ч метанола, из которого получается 273 кмоль/ч диметилового эфира. Данное количество диметилового эфира не сильно больше того, что получилось без рециркуляции метанола, так как при проведении реакции дегидратации образуется эквивалентное значение ДМЭ и воды. Без рециркуляции метанола получается 223 кмоль/ч и ДМЭ и воды, при наличии рециркуляции – 273 кмоль/час. Оставшееся количество составляет метанол. Таким образом, рециркуляция метанола поможет сэкономить большое количество ресурсов и, следовательно, сделает итоговый продукт более доступным для потребителей.

Необходимо подобрать оптимальные параметры для метанольной ректификационной колонны. Как уже говорилось ранее, очистка метанола происходит при атмосферном давлении в ректификационной колонне, где его необходимо очистить от воды и оставшихся примесей.

Настройка ректификационной колонны заключается в подборе оптимального количества степеней ректификации, что определяет высоту колонны и ее конечную стоимость. Также необходимо определить ступень подачи исходного сырья, скорость дистиллята и флегмовое число. Данные параметры определяют интенсивность процесса ректификации и производительность колонны [3].

На начальном этапе моделирования выбираем количество степеней ректификации. Предположим, что ректификационная колонна состоит из 15 ступеней и входной поток подается в нижнюю часть колонны. При помощи анализа чувствительности необходимо определить чистоту получаемого метанола при различных значениях скорости дистиллята, флегмового числа и ступенях подачи. В табл. 1 приведены полученные результаты. Так как далее метанол идет на рециркуляцию, нет необходимости очищать его более чем на 95 %.

**Таблица 1 – Результаты проведения анализа для 15 ступеней ректификации**

Степень подачи исходного потока сырья	Скорость дистиллята, кмоль/час	Флегмовое число	Чистота метанола, %
8	125	2	95,86
8	130	2	95,77
8	135	2	95,00
9	125	1,5	95,10
9	125	2	96,78
9	130	2	96,56
9	135	2	95,14
10	125	1,5	95,77
10	130	1,5	95,36
10	130	2	96,97
10	135	2	95,06
11	125	1,5	96,10
11	130	1,5	95,34

Анализируя полученные результаты, оптимальной степенью подачи будет являться 10 ступень, скорость дистиллята равная 130, флегмовое число 1,5. Получаем чистоту метанола 95,36 %.

Выбираем данные параметры, так как уменьшение скорости дистиллята снизит интенсивность процесса ректификации, а увеличение флегмового числа уменьшит производительность колонны и увеличит затраты энергии.

Далее проведем такой же анализ для 17 и 13 ступеней ректификации. Это необходимо для поиска оптимального числа ступеней ректификации, от которых зависит высота колонны. Результаты приведены в табл. 2 и табл. 3 соответственно.

**Таблица 2 – Результаты проведения анализа для 17 ступеней ректификации**

Степень подачи исходного потока сырья	Скорость дистиллята, кмоль/час	Флегмовое число	Чистота метанола, %
9	125	1,5	95,36
9	130	1,5	95,30
9	135	2	95,45
10	125	1,5	96,21
10	130	1,5	96,05
10	135	2	95,45
11	125	1,5	96,80
11	130	1,5	96,50
11	135	2	95,39
12	130	1,5	96,61
12	135	2	95,23

Из результатов таблицы видно, что увеличение числа ступеней ректификации для очистки метанола в данном синтезе при существующих начальных условиях нерационально, так как это повлечет за собой увеличение стоимости ректификационной колонны из-за увеличения её высоты, а чистота получаемого метанола значительно не повышается.

**Таблица 3 – Результаты проведения анализа для 13 ступеней ректификации**

Степень подачи исходного потока сырья	Скорость дистиллята, кмоль/час	Флегмовое число	Чистота метанола, %
8	125	2	95,45
8	130	2	95,15
9	125	2	96,16
9	130	2	95,62
10	125	2	96,45
10	130	2	95,58

После анализа полученных результатов, приходим к выводу, что уменьшение ступеней ректификации для очистки метанола будет рациональным, так как получаемая чистота метанола остается в пределах необходимой, а также это

способствует снижению стоимости производства ДМЭ за счет уменьшения высоты колонны. Оптимальной ступенью подачи потока исходного сырья будет 9 ступень, скорость дистиллята равная 130 кмоль/час, флегмовое число 2. Получаем чистоту метанола 95,62 %.

При дальнейшем уменьшении числа ступеней ректификации, необходимая чистота метанола может быть достигнута при значительном уменьшении скорости дистиллята, из-за чего количество получаемого чистого метанола значительно снизится. Уменьшение количества метанола в синтезе приведет к уменьшению получаемого диметилового эфира, поэтому уменьшение числа ступеней ректификации недопустимо.

После определения числа ступеней ректификации и оптимальной ступени подачи исходного сырья в программе Aspen Plus при помощи проектных характеристик можно определить скорость дистиллята и флегмовое число для достижения необходимой чистоты продукта. Для достижения чистоты метанола 95 % скорость дистиллята должна составлять около 134,1 кмоль/час, а флегмовое число – не менее 2,3.

После определения оптимальных параметров метанольной ректификационной колонны и определения скорости дистиллята можно рассчитать, что на дегидратацию подается примерно 684 кмоль/ч метанола, из которого получается 274 кмоль/ч диметилового эфира.

Таким образом, проведена настройка оптимальных параметров метанольной ректификационной колонны при помощи анализа чувствительности, а также рассмотрен способ определения скорости дистиллята и флегмового числа для достижения определенной чистоты продукта при помощи проектных характеристик.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 61.01.11 Современное состояние и перспективы развития
- 61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств
- 61.55.09 Сырье и вспомогательные материалы

### ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности получения ДМЭ из синтез-газа на смешевых катализаторах / И.И. Лищинер [и др.] // Катализ в химической и нефтехимической промышленности. 2016. Т. 16. N 2. С. 23–29
2. Azizi Z. [et al] Dimethyl ether: A review of technologies and production challenges // Chemical Engineering and Processing. 2014. Vol. 82. P. 150-172.
3. Захаров М. К. Прусаченкова М. И. Теоретические основы выбора оптимальных схем ректификации // Современные наукоемкие технологии. Региональное приложение. 2018. Т. 56. N 4. С. 20-31

### SUMMARY

#### DETERMINATION OF PARAMETERS OF A METHANOL RECTIFICATION COLUMN IN THE DIMETHYL ETHER SYNTHESIS USING SENSITIVITY ANALYSIS

Mironova I.S., 2<sup>nd</sup> year student (ORCID: 0009-0008-0407-6017)

Scientific supervisor: Sorokin V.V., Ph.D., head of department 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@spcpcu.ru

The work studied the settings of the distillation column for the methanol rectification process, the influence of the column parameters on the purity of methanol and determined the optimal column parameters using sensitivity analysis in the Aspen Plus program. Setting up a rectification column includes calculating the optimal number of degrees of rectification, the height of the column and its final cost. The feed stage, distillate speed and reflux ratio were determined. These parameters determine the intensity of the rectification process and the productivity of the column.

**Key words:** *dimethyl ether, methanol, reflux ratio, distillate rate, rectification stage, sensitivity analysis, synthesis of dimethyl ether.*

### REFERENCES

1. Osobennosti polucheniya DME iz sintez-gaza na smesevykh katalizatorakh / I.I. Lishchiner [et al.] // Kataliz v khimicheskoy i neftekhimicheskoy promyshlennosti. 2016. Vol. 16. N 2. P. 23–29 (In Russ.)
2. Azizi Z. [et al] Dimethyl ether: A review of technologies and production challenges // Chemical Engineering and Processing. 2014. Vol. 82. P. 150-172.
3. Zakharov M.K. Prusachenkova M.I. Teoreticheskie osnovy vybora optimalnykh skhem rektifikatsii // Sovremennye naukoemkie tekhnologii. Regionalnoe prilozhenie. 2018. Vol. 56. N 4. P. 20-31 (In Russ.)

**ОБОРУДОВАНИЕ И ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ МАЗЕЙ**

Новикова Д.Д., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0005-7300-6037), Разумова О.А., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0007-8928-7552)

Руководитель: Рубцова А.Н., канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0003-1687-1890)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: darya.novikova@spcru.ru

Исследования в области технологии промышленного производства мягких лекарственных форм занимают важное место в фармацевтическом производстве. Мягкие лекарственные формы, предназначенные для местного применения на коже и слизистых оболочках, такие как мази, гели, кремы и лосьоны, занимают ведущее место в лечении различных заболеваний. Мази являются одной из наиболее распространенных мягких лекарственных форм [1] и обладают рядом преимуществ, таких как простота использования, высокая переносимость и точное дозирование активного ингредиента [2].

**Ключевые слова:** мазь, мазевая основа, технология изготовления.

Технические инновации могут включать в себя различные технологии производства и обработки, новые материалы и особенности с точки зрения количества и скорости производственного процесса, а также используемых процессов. **Целью** данного исследования является выявление новых подходов в технологии производства мазей для безопасного и удобного их изготовления.

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

1. изучить основные классификации и виды мазевых основ;
2. выявить основные этапы технологии производства и провести анализ современного технологического оборудования, используемого в производстве мягких лекарственных форм.

**Классификация мазей**

Мази различаются по способу нанесения. Можно выделить аппликацию тонким или толстым слоем лекарства, нанесение в несколько стадий. Продукты могут различаться по основам, из которых они приготовлены: гель и мазь или гель и крем. Возможно применение путем интенсивного втирания мягких лекарственных форм в кожу или закрытия больного участка специальной повязкой, пропитанной мазью.

Мази делятся на несколько категорий по разным основаниям. Существуют медицинская и физико-химическая классификации мазей. Согласно медицинской классификации, мази делятся в зависимости от их действия и места применения. По своему действию мази делятся на поверхностные и глубокие. По месту применения выделяют кожные, глазные, назальные, вагинальные, уретральные и ректальные мази [3].

Согласно физико-химической классификации мази делятся по консистенции, типу дисперсных систем и типу мазевой основы.

В зависимости от типа дисперсной системы выделяют гомогенные и гетерогенные мази. Гомогенные мази – это системы, характеризующиеся отсутствием границы раздела между лекарственным веществом и мазевой основой. В этом случае лекарство диспергируется в основе в соответствии с типом раствора, т.е. молекулярной или мицеллярной дисперсностью. К гомогенным мазям относятся мази-растворы, мази-сплавы и экстракционные мази [3].

Гетерогенные мази – это системы с разделением фаз на разных пограничных слоях.

К ним относятся суспензии (или тритурации), эмульсии и комбинированные мази.

В зависимости от типа (свойств) мазевой основы различают гидрофобные (липофильные), гидрофильные и дифильные основы.

Таким образом, если медицинская классификация дает общее представление о мази (назначение, применение и т.д.), то физико-химическая классификация отражает технологию изготовления мази и критерии качества [3].

**Виды мазевых основ**

Для приготовления мазей используют разрешенные к медицинскому применению основы [3]:

- 1) липофильные – углеводородные (вазелин, сплавы углеводородов), жировые (природные, гидрогенизированные жиры и их сплавы с растительными маслами и жироподобными веществами), силиконовые и др.;
- 2) гидрофильные – гели высокомолекулярных углеводов и белков (эфир целлюлозы, крахмала, желатина, агара), гели неорганических веществ (бентонита), гели синтетических высокомолекулярных соединений (ПЭО, ПВП, полиакриламида) и др.;
- 3) гидрофильно-липофильные (дифильные) – безводные сплавы липофильных основ с эмульгаторами (сплав вазелина с ланолином или другими эмульгаторами), эмульсионные основы типа воды в масле (сплав вазелина с водным ланолином) и масло в воде (в качестве эмульгаторов используют натриевые, калиевые, триэтаноламиновые соли жирных кислот, твин-80) и др.

**Основные этапы технологического производства**

При широком определении технологии производства мазей можно выделить следующие этапы: подготовка производства (подготовка воздуха, установок, оборудования и персонала); подготовка сырья; подготовка самой мази; заключительный этап, на котором мазь расфасовывается в тубы или флаконы, маркируется и упаковывается вместе с инструкцией.

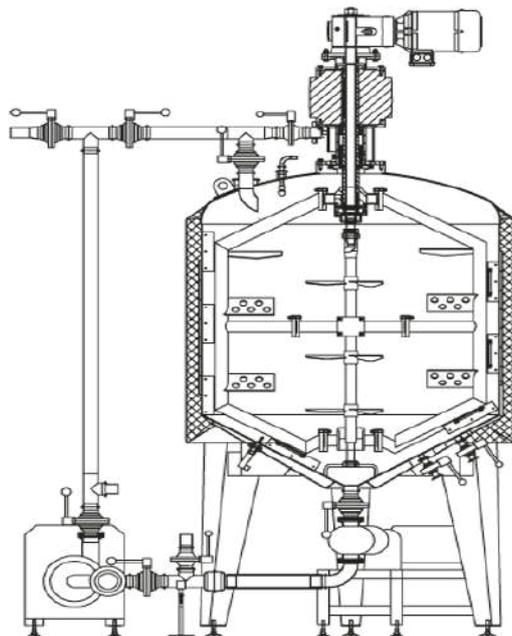
Подготовка субстанции начинается с измельчения и просеивания. Дробление сырья производится для более точного дозирования. Измельчение гарантирует, что размер частиц лекарственных ингредиентов будет однородным, они будут хорошо перемешиваться и не разделяться при приеме. Просеивание помогает отделить примеси от самого вещества с помощью вибрирующего сита с фильтрующими сетками разного размера пор. Затем вещество взвешивается и перемешивается. Взвешенные компоненты или их водные растворы добавляют к основе при постоянном перемешивании. Важно учитывать состояние частиц, поступающих в гомогенизатор. На измельчение крупных составляющих будет затрачена большая энергия, ведь их необходимо вначале разбить до средних, а потом до мелких частиц. Как правило, стараются создать наименьший размер составляющих перед введением их на стадию смешения, т.к. частицы меньшего размера лучше проникают через кожный покров [4]. Для приготовления мазевой основы используются различные концентраты (при наличии) или смешиваются вещества, полученные в процессе подготовки сырья [5].

#### **Основное технологическое оборудование. Гомогенизаторы**

После взвешивания, измельчения, расплавления веществ осуществляется стадия гомогенизации. Для смешения жидкостей, эмульсий и суспензий используют погружные и проточные гомогенизаторы.

Погружные гомогенизаторы оснащены мешалками различных типов. Тип мешалки выбирается исходя из диаметра реактора, ее окружной скорости, вязкости среды и других особенностей перемешиваемых веществ. К примеру, рамные, скребковые и якорные применяются для перемешивания вязких и тяжелых жидкостей, а также благодаря соприкосновению со стенками и дном реактора предотвращают накопление на них осадка, а турбинные мешалки используются для суспензирования и смешения маловязких жидкостей на высоких скоростях. На сегодняшний день производством смесителей различных типов занимаются такие компании, как Hebold Systems (Германия), OLSA (Италия), IKA-Werke GmbH & Co (Германия), Yangzhou Nuoya Machinery & Co (Китай), Агромаш (Россия).

Однако не всегда есть возможность установить в реакторе разные типы мешалок, с отдельными приводами для каждой из них. В таком случае используются системы мешалок. На одном валу одновременно закрепляется несколько перемешивающих устройств. На приведенном ниже рисунке представлен реактор, в котором конструкция мешалки состоит из рамно-скребковой, лисовой и лопастной составляющих. Благодаря этому объединению достигается улучшение производительности и качества работы гомогенизатора. Также упрощается обслуживание данной конструкции. В изображенной комплектации данное устройство будет малоэффективно для низковязких жидкостей и суспензий. Однако при добавлении внизу турбинной мешалки перемешивание маловязких жидкостей становится возможно.



**Рисунок 1. Гомогенизатор с мешалками различных типов**

Основным достоинством погружных мешалок является возможность смешения больших объемов веществ, отсутствие уплотнений и обвязывающих трубопроводов. Отсутствие данных частей делает возможной работу с данным типом оборудования при высоких температурах и агрессивных химических средах. К недостаткам оборудования можно отнести периодичность работы аппарата и необходимость расчета высоты его подъемной части.

Проточные или проточные гомогенизаторы представляют собой корпус с присоединенными к нему шлангами. Смешивание суспензии происходит в потоке. Данные аппараты работают непрерывно.

Для введения твердых веществ в мазевую основу применяются мазетерки и мельницы.

Мазетерки внутри имеют вращающиеся валки, вращающиеся с разной скоростью, которые способствуют перетеканию мазевой основы с вала на вал и помогают устранять комкообразование. Валки производят из химически стойких и прочных к истиранию материалов. Валки являются полыми внутри, чтобы было возможно подавать внутрь теплоноситель. Мазь приобретает однородность благодаря высокой скорости движения валков.

Жерновая мельница состоит из подвижной и неподвижной частей. Верхний жернов является неподвижным и снабжен специальной загрузочной воронкой, нижний жернов вращается в горизонтальном направлении. Между дисками задается определенное расстояние, в котором и происходит процесс смешения. Готовый продукт выдавливается в щель между жерновами. Производительность таких мельниц составляет 50-70 кг/ч.



Рисунок 2. Жерновая мельница

Таким образом, в настоящее время существует большой ассортимент технологического оборудования, которое может быть использовано на основных вспомогательных и технологических стадиях производства мазей. При этом в зависимости от основы и типа мази возможно подбирать оборудование, обеспечивающее наилучшую производительность и качество продукта для конкретного процесса.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.13.00 Процессы и аппараты химической технологии

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

### ЛИТЕРАТУРА

1. Позднякова Т.А. Основные направления совершенствования технологии изготовления и контроля качества мазей // Евразийский союз ученых. Фармацевтические науки. 2016. Т. 3. N 24. С. 153-155
2. Мягкие лекарственные формы на российском фармацевтическом рынке / С. И. Провоторова [и др.] // Sciences of Europe. 2017. N 11-1 (11). С. 17-20.
3. Man Y., Liu C. Review of ointments formulations in modern pharmaceuticals // Scientific Technological Journal. 2022. Vol. 4. N 5. P. 72-76.
4. Дьячкова Л. В., Трухачева Т. В., Жебентяев А. И. Изучение структурно-механических свойств мазевых основ // Вестник фармации. 2012. N 3 (57). С. 23-28.
5. Вспомогательные вещества в производстве мазей / О. М. Хишова [и др.] // Вестник фармации. 2009. N 4 (46). С. 97-104

### SUMMARY

#### EQUIPMENT AND TECHNOLOGY FOR THE MANUFACTURE OF OINTMENTS

**Novikova D.D.**, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0005-7300-6037), **Razumova O.A.**, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0007-8928-7552)

Supervisor: **Rubtsova L.N.**, Ph.D. Pharm. Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0003-1687-1890)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** darya.novikova@specpu.ru

Research in the field of technology for the industrial production of soft dosage forms occupies an important place in pharmaceutical production. Mild dosage forms intended for topical application on the skin and mucous membranes, such as ointments, gels, creams and lotions, occupy a leading place in the treatment of various diseases. Ointments are one of the most common mild dosage forms [1] and have a number of advantages, such as ease of use, high tolerability and accurate dosing of the active ingredient [2].

**Key words:** *ointment, ointment base, manufacturing technology.*

### REFERENCES

1. Pozdnyakova T.A. The main directions of improving the technology of manufacturing and quality control of ointments // Eurasian Union of Scientists. Pharmaceutical sciences. 2016. Vol. 3. N 24. P. 153-155 (In Russ.)
2. Senyutina M.V., Veretennikova M.A., Fedosov P.A., Belenova A.S. Soft dosage forms on the Russian pharmaceutical market / S. I. Provotorova [et al.] // Sciences of Europe. 2017. N 11-1 (11). P. 17-20 (In Russ.)
3. Man Y., Liu C. Review of ointments formulations in modern pharmaceuticals // Scientific Technological Journal. 2022. Vol. 4. N 5. P. 72-76

4. Dyachkova L.V., Trukhacheva T.V., Zhebentyaev A.I. The study of structural and mechanical properties of ointment bases // Bulletin of Pharmacy. 2012. N 3 (57). P. 23-28 (In Russ.)

5. Auxiliary substances in the production of ointments / O.M. Hishova [et al.] // Bulletin of Pharmacy. 2009. N 4 (46). P. 97-104 (In Russ.)

УДК 664.38

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГРАНУЛИРОВАННОГО ПРОДУКТА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ НА ОСНОВЕ ИЗОЛЯТА БЕЛКА

Полешчук А.А., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0005-4072-7970)

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@spcpu.ru

В статье приведены результаты разработки состава и технологии продукта функционального питания на основе изолята соевого белка. В качестве метода производства выбрано влажное гранулирование продавливанием. Проведена оценка гранулятов по показателям качества: описание, сыпучесть, насыпная плотность, истираемость, степень набухания, фракционный состав, водопоглощение. Исследовано влияние компонентов состава на технологические и потребительские свойства продукта.

**Ключевые слова:** функциональное питание, изолят соевого белка, влажное гранулирование, технологические свойства, потребительские свойства.

Здоровье человека напрямую зависит от качественного и количественного состава употребляемой пищи. Полноценный и сбалансированный рацион питания благотворно влияет на протекание физиологических процессов в организме, повышает его устойчивость к заболеваниям, обеспечивает активность и высокую работоспособность в течение дня. Особого внимания среди многообразия питательных веществ заслуживают белки в связи с невозможностью синтеза жизненно необходимых аминокислот самим организмом.

Основными источниками незаменимых аминокислот являются белки животного происхождения. Однако в настоящее время все большую популярность в качестве альтернативы животным белкам приобретают растительные, что объясняется этическими, медицинскими, религиозными, экономическими и экологическими причинами.

Соя – ценная культура как по содержанию белка в процентном соотношении, так и по аминокислотному составу. Получаемые из сои мука, концентрат и изолят широко используются в пищевой промышленности для обогащения продуктов питания полезными микро- и макроэлементами. Изолят представляет наибольший интерес как максимально очищенный от жиров и углеводов соевый белок. Разработка состава и технологии продуктов функционального питания на его основе считается перспективным направлением.

**Целью** работы является разработка оптимального по технологическим и потребительским свойствам гранулированного продукта на основе изолята соевого белка.

Для достижения цели были поставлены **задачи**:

1. получить методом влажного гранулирования продавливанием продукт функционального питания;
2. провести оценку и сравнение гранулятов разных составов по показателям качества: описание, сыпучесть, насыпная плотность, истираемость, степень набухания, фракционный состав, водопоглощение;
3. оценить потребительские свойства полученных продуктов.

Объектом исследования являются гранулированные белковые продукты, содержащие в своем составе следующие компоненты: мука из цельных семян зелёной гречки (без глютена, высший сорт), изолят соевого белка (ТУ 10.51.56-064-46460284-2022), мальтодекстрин DE 20 (ГОСТ 34274-2017), крахмал картофельный (ГОСТ Р 53876-2010), ксантановая камедь (E415) (ГОСТ 33333-2015), соевый лецитин (ТУ 10.89.19-002-0119335476-2018), глюкоза (ГОСТ 975-88), сублимированный банан. В качестве связующей жидкости использовались вода питьевая, 64 % сахарный сироп (глюкоза и мальтодекстрин), 5 % крахмальный клейстер с добавлением натурального пищевого клубничного ароматизатора.

Выбор компонентов был произведен с учетом содержания в них глютена, что делает возможным употребление продукта людьми, страдающими целиакией.

Использование муки из зелёной гречки обогащает продукт белком, клетчаткой, витаминами группы В и минералами, такими как железо, магний и цинк.

Лецитин выполняет несколько полезных функций: способствует усвоению и эффективному использованию белка организмом, улучшает текстуру продуктов: способствует смешиванию и стабилизации ингредиентов; содержит холин, который является важным питательным веществом для здоровья мозга; улучшает работу печени.

Мальтодекстрин и глюкоза представляют собой источник углеводов, быстро обеспечивают организм энергией.

Сублимированный банан – природный ароматизатор.

Картофельный крахмал и ксантановая камедь введены в состав с целью улучшения технологических свойств гранулята. Составы с указанием процентного содержания компонентов представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Процентное содержание компонентов в составах**

Продукт (Состав №)	Содержание компонентов, %											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Компоненты состава												
Изолят соевого белка	80	90	15	25	50	37,5	50	50	50	50	50	50
Мука из семян зеленой гречки			75	50	25	37,5	25	25	25	10	10	10
Мальтодекстрин	15	5	8	22	22	22	10		8	17	17*	17
Глюкоза										10	10*	10
Сублимированный банан							2	2	6	10	10	10
Крахмал картофельный							10	20	8			
Соевый лецитин	3	5	1	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Ксантановая камедь	2		1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Связующая жидкость	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	64 % сахарный сироп	5 % крахмальный клейстер

\* в составе связующей жидкости (64 % сахарного сиропа)

Продукт получен с использованием гранулятора модели УК-60 (Shanghai Tianfan Pharmaceutical Machine Factory) качающегося типа с сеткой с диаметром отверстий 2 мм, осуществляющего гранулирование методом продавливания, и сушилки конвективного типа модели ПАХТ-СП-СА (Measlab).

Гранулированный протеинсодержащий продукт обладает преимуществами по сравнению с сухими смесями: равномерное распределение компонентов; низкая гигроскопичность за счет меньшей площади поверхности; исключение возможности расслаивания или слеживаемости при хранении и постоянство насыпной плотности, что позволяет осуществлять объемное дозирование гранул в упаковку.

Получен гранулят цилиндрической формы с шероховатой поверхностью желто-бежевого оттенка с клубнично-банановым запахом [1]. Для корректировки вкуса использованы сублимированный банан, мальтодекстрин, глюкоза и натуральный пищевой клубнично-ароматизатор. Составы № 10, № 11 и № 12 обладают лучшими вкусовыми качествами.

Сыпучесть определена как отношение массы гранулята ко времени его прохождения через выходное отверстие воронки. Характер сыпучести установлен по углу естественного откоса [2]. Результаты представлены в таблице 2.

**Таблица 2 – Результаты определения сыпучести гранулята**

Состав №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Угол естественного откоса	21°	27,51°	23,51°	27,51°	291°	271°	241°	271°	281°	261°	30,51°	25,51°
Сыпучесть, г/с	2,988	4,355	5,626	3,495	3,157	2,627	6,480	7,997	5,245	4,350	3,998	4,535
Характер сыпучести	отличная											

Составы, содержащие крахмал, являющийся глидантом, проявляют наибольшую сыпучесть. Иметь представление о характере сыпучести гранулята важно при организации стадии фасовки готового продукта в упаковку. Высокая сыпучесть обеспечивает беспрепятственное прохождение гранул из бункера в дозирующее устройство упаковочной машины.

В таблице 3 представлены результаты определения насыпной плотности методом измерения объема образца гранулята известной массы в градуированном цилиндре [3].

**Таблица 3 – Результаты определения насыпной плотности**

Состав №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Насыпная плотность, г/мл	0,433	0,372	0,520	0,500	0,407	0,414	0,488	0,500	0,385	0,367	0,444	0,404

Показатель необходим для выбора размера упаковки готового продукта, объема бункера упаковочной машины.

При транспортировке гранулы могут подвергаться воздействию, влекущему их частичное разрушение. Испытание «истираемость» позволяет оценить прочность гранул. Определение проводилось при помощи барабана с одной изогнутой лопастью (модели CS-1, TIANJIN GUOMING MEDICINAL EQUIPMENT CO., LTD), вращающегося со скоростью 25 об/мин в течение 4 минут. Истираемость выражена в таблице 4 потерей в массе, вычисленной в процентах от исходной массы гранулы.

Таблица 4 – Результаты определения истираемости гранул

Состав №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Потеря в массе, %	3,550	6,100	2,600	1,800	9,900	3,800	18,880	8,540	3,070	8,550	3,110	5,300

Установлено, что прочность гранул увеличивается с уменьшением содержания белка в составе. Потеря в массе увеличивается при введении в состав крахмала. Выбор связующей жидкости также оказывает влияние на показатель. Сравнивая составы № 10, № 11 и № 12, можно сделать вывод, что продукт, при гранулировании которого использовался 64 % сахарный сироп, отличается наименьшей потерей в массе. Наибольшая потеря в массе характерна для гранул, полученных с использованием воды в качестве гранулирующей жидкости. Промежуточное значение обеспечивает 5 % крахмальный клейстер.

Важным показателем качества, позволяющим оценить потребительские свойства, а также определить оптимальные условия приготовления, хранения и транспортировки продукта является степень набухания гранул. Результаты исследования степени набухания представлены на рисунке 1. Для изучения зависимости увеличения гранул в объеме от времени была использована термостатируемая ячейка, поддерживающая температуру 90 °С – эталонную температуру, при которой происходит приготовление продукта перед употреблением.

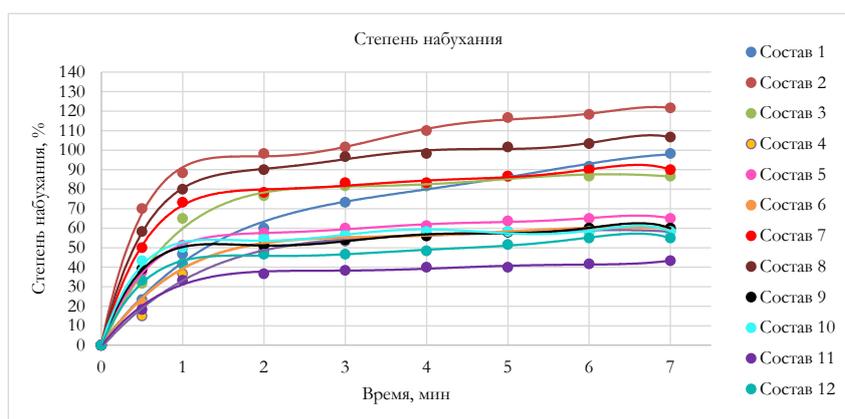


Рисунок 1. Результаты исследования набухания

Установлено, что наибольшей способностью к набуханию обладают составы № 2 и № 8. Состав № 2 характеризуется значительным содержанием изолята соевого белка. При его последующем снижении наблюдается уменьшение степени набухания. Сравнение составов № 4, № 5 и № 6, отличающихся только соотношением изолята и муки из семян зеленой гречки, подтверждает выявленную зависимость. Введение в состав крахмала приводит к увеличению показателя. Составы № 10, № 11 и № 12 идентичны за исключением гранулирующей жидкости. Состав № 11 отличается наименьшим значением набухания, что является предпочтительным для потребителя ввиду приятной консистенции продукта, его текстуры, сохранения формы гранул и более выраженного вкуса. В данном составе снижено содержание муки из семян зеленой гречки, отсутствует крахмал, в качестве связующей жидкости использовался 64 % сахарный сироп, приготовленный на основе смеси глюкозы и мальтодекстрина. Однако продукт состава № 12, гранулирование которого проводилось с использованием 5 % крахмального клейстера, при большем набухании показал лучшие потребительские свойства, что стало одним из решающих факторов при выборе связующей жидкости.

Гранулирующая жидкость оказывает значительное влияние на протекание соответствующей технологической стадии. Выбор увлажнителя и степень увлажнения смеси порошков влияет как на свойства гранул, так и на работу гранулятора, расход компонентов и потери продукта. Для определения способности поддаваться гранулированию увлажненных различными связующими жидкостями смесей порошкообразных веществ составов № 10, № 11 и № 12 методом ситового анализа исследован их фракционный состав. Ситовой анализ осуществляли просеиванием проб материала через набор стандартных сит, размер отверстий которых последовательно уменьшали сверху вниз, в результате чего материал разделялся на фракции. Для анализа выбраны сита с размерами отверстий 2,0 мм, 1,0 мм, 0,5 мм [4]. Результаты представлены на рисунке 2.

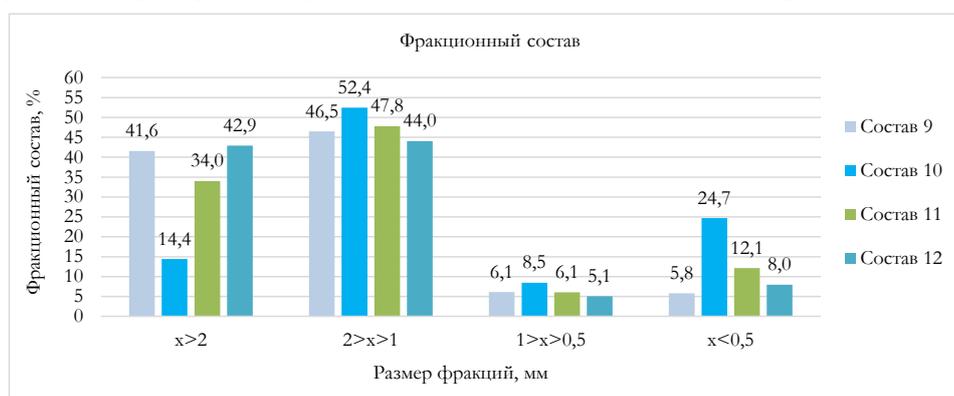


Рисунок 2. Результаты исследования набухания

Определено, что в составе № 10 преобладает фракция, состоящая из частиц размером менее 0,5 мм, что говорит о значительном количестве порошка, плохо подвергнувшегося грануляции.

Важно знать объем жидкости, поглощаемый гранулами в условиях приготовления продукта в процентах по массе к сухому сырью. Определение водопоглощения проводили по следующей методике: полученные гранулы заливали избытком горячей воды с температурой 90 °С, производили настаивание в течение 3 минут (до окончания процесса поглощения гранулами воды). Результаты определения показателя представлены в таблице 5.

**Таблица 5 – Результаты определения водопоглощения**

Состав №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Водопоглощение, %	350	450	350	300	400	300	375	350	375	450	325	387,5

Исследование показало, что гранулят разных составов поглощает от 300 до 450 % воды по отношению к его массе.

Таким образом, получены 12 различных составов гранулированного продукта на основе изолята соевого белка. Приведены результаты определения показателей качества, характеризующих технологические и потребительские свойства продукта, прослежено влияние на них отдельных компонентов. Составы с содержанием изолята 80 % и 90 % не представляют интереса ввиду недостаточно хороших вкусовых качеств. Составы, содержащие крахмал, обладают высокой сыпучестью, однако значительно набухают в воде при температуре 90 °С, что ведет к потере ими формы и ослаблению вкуса. Наилучшими потребительскими свойствами характеризуются составы № 10-12. В качестве гранулирующей жидкости выбран 5 % крахмальный клейстер. Состав № 12, полученный с его использованием, признан наилучшим.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 65.01.00 Общие вопросы пищевой промышленности
- 65.09.00 Пищевое сырье и вспомогательные материалы
- 65.13.00 Процессы и аппараты пищевых производств

### ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС.1.4.1.0004 Гранулы // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023: сайт. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/granuly/> (дата обращения: 10.11.2023)
2. ОФС.1.4.2.0016 Сыпучесть порошков // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023: сайт. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/sypuchest-poroshkov/> (дата обращения: 10.11.2023)
3. ОФС.1.4.2.0024 Насыпная плотность и плотность после уплотнения // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023: сайт. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/nasypnaya-plotnost-i-plotnost-posle-uplotneniya/> (дата обращения: 10.11.2023)
4. ОФС.1.4.2.0032 Ситовой анализ // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023: сайт. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/sitovoy-analiz/> (дата обращения: 23.11.2023)

### SUMMARY

#### THE DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF GRANULATED FUNCTIONAL FOOD PRODUCT BASED ON ISOLATED PROTEIN

Poleshchuk A.A., 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0005-4072-7970)

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](mailto:anastasiya.poleshchuk@spcpu.ru)

The article presents the results of the development of composition and technology of functional food product based on isolated soy protein. The chosen method of manufacturing was wet granulation by pressing through. Granulates are evaluated by quality parameters: description, flowability, bulk density, friability, swelling degree, fractional composition, water absorption. The influence of the composition components on technological and consumer properties of the product was studied.

**Key words:** *functional food, isolated soy protein, wet granulation, technological properties, consumer properties.*

### REFERENCES

1. GPM.1.4.1.0004 Granules // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV ed. 2023.: Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/granuly/> (Accessed: 23.11.2023) (In Russ.)
2. GPM.1.4.2.0016 Powder flowability // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV ed. 2023: Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/sypuchest-poroshkov/> (Accessed: 10.11.2023) (In Russ.)

3. GPM. 1.4.2.0024 Bulk density and density after compaction// State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV ed. 2023.: Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/sitovoy-analiz/> (Accessed: 23.11.2023) (In Russ.)

4. GPM.1.4.2.0032 Sieve analysis // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV ed. 2023.: Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/sitovoy-analiz/> (Accessed: 23.11.2023) (In Russ.)

УДК 66-94

## ОПИСАНИЕ ПРОЦЕССА ПРОМЫВКИ ОСАДКОВ ПО ДАННЫМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОР ПО РАЗМЕРАМ

Полянская В.В., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0009-0450-6707)

Руководитель: **Мошинский А.И.**, 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:** violetta.telkova@spcpu.ru

Исследуется промывка осадка при моделировании пористой среды системой прямолинейных капилляров различных площадей поперечного сечения. В основу анализа положена функция плотности распределения капилляров по площадям. Предполагается, что течение в капиллярах ламинарное. Получены расчетные формулы, некоторые из них проиллюстрированы графически.

**Ключевые слова:** промывка осадка, капилляр, поры, функция распределения, концентрация примеси.

Исследование фильтрационной промывки осадков и других процессов в пористых средах неизбежно сталкивается с проблемами, связанными с анализом сложных гидродинамических и диффузионных явлений, обусловленных наличием множества межзерновых каналов различной геометрии [1-3]. Для более точного описания фильтрационной промывки осадков и связанных процессов в пористых средах требуется разработка математических моделей, которые учитывают сложность гидродинамических и диффузионных явлений в таких системах. Эти модели позволяют прогнозировать эффективность различных фильтрационных процессов, оптимизировать условия проведения промывки и разрабатывать новые технологии. В работе [4] рассматривалась формализованная схема процесса промывки, основанная на допущениях, что основное замещение фильтрата промывочной жидкостью осуществляется поршневым вытеснением; удельное сопротивление осадка в различных точках поверхности фильтрования является случайной величиной, подчиняющейся нормальному закону распределения. Предложенное математическое описание процесса промывки было подтверждено экспериментально на примере промывки осадков пигментов из растворов поваренной соли. В работе [2] этот подход, как и изложение проблемы промывки в данной работе характеризуют как статистические методы в проблемах переноса в пористых системах.

Некоторые расхождения расчетных и опытных данных были отнесены за счет возможного отклонения действительного распределения удельного сопротивления осадка от принятого нормального распределения.

В связи с этим представляет интерес распространить предложенный метод на описания процесса промывки осадков, используя данные по распределению пор по размерам в осадке. При рассмотрении упорядоченных структур элементов слоя из шаров одинакового диаметра просвет в параллельных плоскостях, перпендикулярных потоку, непрерывно меняется, причем среднее значение просвета во всех горизонтальных сечениях аппарата одинаково и равно средней порозности слоя [5, 6]. Как известно [5], при случайной (хаотической) загрузке пористой среды частицами поверхностная порозность слоя совпадает с объемной порозностью.

Следовательно, в поперечном сечении слоя осадка будем иметь некоторое распределение сечений межзерновых каналов по размерам. Пусть  $f(s)$  – функция распределения сечений осадка по площадям, имеющая следующий смысл:  $f(s)ds$  – число межзерновых каналов, площади сечений которых заключены в интервале  $(s + ds)$  при малых значениях  $ds$ . Вид функции распределения определяется, например, по сорбционным кривым или при помощи ртутной порометрии [1]. Если моделировать зернистый слой системой круглых капилляров, то для единичного капилляра в соответствии с законом Пуазейля [7, 8] можно написать

$$U = \frac{Q}{s} = \frac{s\Delta p}{8\pi\mu l}, \quad (1)$$

где  $Q$  – расход жидкости через капилляр,  $s = \pi R^2$  – площадь поперечного сечения капилляра ( $R$  его радиус),  $U$  – средняя скорость жидкости в капилляре,  $\Delta p$  – перепад давления,  $l$  – длина капилляра,  $\mu$  – коэффициент динамической вязкости жидкости. Формула (1) предполагает, что течение жидкости в капилляре ламинарное. Далее это положение считаем выполненным.

При рассмотрении поршневого вытеснения фильтрата из межзернового канала примем допущения, что на процесс переноса вещества практически не влияет диффузия, дисперсия и отсутствуют адсорбционные формы связи фильтрата с осадком. Отметим, что в каналах достаточно малых размеров на течение жидкости влияют силы поверхностного

натяжения [9], которые мы здесь не учитываем. Влияние «застойных» зон в местах контакта зерен в данном случае оцениваются косвенно через функцию распределения  $f(s)$ . Следует отметить, что в тех случаях, когда влияние сорбционных сил и «застойных» зон на процесс промывки осадка велико, использование такого приема для математического описания процесса промывки встречает затруднения. Таким образом, применяя для процесса удаления фильтрата из осадка промывной жидкостью модель идеального вытеснения, можно написать [10]:

$$\frac{\partial C}{\partial t} + U \frac{\partial C}{\partial x} = 0, \quad (2)$$

При начальном и граничном условиях

$$C|_{t=0} = C_0, \quad C|x=0(t>0) = 0, \quad (3)$$

где  $C$  – концентрация удаляемого вещества,  $C_0$  – начальная концентрация удаляемого вещества,  $x$  – пространственная координата вдоль слоя осадка,  $t$  – размерное время.

Решение уравнения (2) при дополнительных условиях (3), как легко проверить непосредственно, имеет вид

$$C = C_0 H(x - Ut) = \begin{cases} C_0 & x > Ut \\ 0 & x < Ut \end{cases}, \quad (4)$$

где  $H(z)$  – функция Хевисайда ( $H(z) = 1$  при  $z > 0$  и  $H(z) = 0$  при  $z < 0$ ).

Из решения (4) хорошо видно, что в капилляре движется фронт со скоростью  $U$ , после прохождения которого концентрация в данном сечении становится равной нулю. Обозначим, учитывая зависимость (1), т.е. множитель при  $s$ :

$$\alpha = \frac{\Delta p}{8\pi l \mu} \quad (5)$$

и перейдем от соотношения (4), полученного для единичного капилляра, к средней по сечениям каналов концентрации. Объем жидкости в канале капилляра площади  $s$  равен  $sl$ . Масса удаляемой примеси соответственно равна  $Cs$ . Для каналов в диапазоне площадей  $(s, s + ds)$  она равна  $Cs f(s) ds$ , при малых значениях  $ds$ . Для определения средней концентрации примеси  $\langle C \rangle$  выделенную величину массы следует проинтегрировать по всем сечениям и разделить на объем осадка  $F l$ . В результате получим, учтя выражение (4)

$$\langle C \rangle = \frac{C_0}{F} \int_0^\infty s f(s) H(x - \alpha s t) ds = \frac{C_0}{F} \int_0^{\frac{x}{\alpha t}} s f(s) ds, \quad (6)$$

где  $F$  – площадь поперечного сечения слоя осадка.

Интегрирование в уравнении (6) распространяется до бесконечности, хотя, конечно, бесконечных площадей сечений в слое осадка быть не может, поэтому в уравнении (6) функция распределения задана таким образом, что

- 1)  $f(s) \equiv 0$  при  $s > s_m$ , т.е. функция распределения обращается в нуль для сечений с площадями, большими  $s_m$ , и интегрирование выполняется до  $s = s_m$ ;
- 2) или  $f(s)$  быстро убывает, так что вклад больших сечений очень мал и практически не сказывается на результате расчета.

Рассмотрим применение соотношения (6) при различных частных случаях функции распределения. Пусть функция распределения пор по размерам площади сечения описывается зависимостью вида

$$f(s) = A s^4 \exp(-\gamma s^2), \quad (7)$$

где  $A$  и  $\gamma$  – постоянные величины.

Приравняв к нулю производную от функции  $f(s)$ , определяемой выражением (7), найдем наиболее крупное (вероятное) сечение

$$s_* = \sqrt{\frac{2}{\gamma}}. \quad (8)$$

Среднее сечение просветов, приходящееся на единицу поверхности слоя (поверхностную порозность  $\epsilon$ ) таково:

$$\epsilon = \langle s \rangle = \frac{1}{F} \int_0^\infty s f(s) ds = \frac{A}{F} \int_0^\infty s^5 \exp(-\gamma s^2) ds = \frac{A}{F \gamma^3}. \quad (9)$$

При этом использованы соображения, аналогичные примененным при выводе зависимости (6).

Если полное число капилляров сечения равно  $N$ , то постоянную  $A$  определим из условия

$$N = \int_0^\infty f(s) ds = A \int_0^\infty s^4 \exp(-\gamma s^2) ds = \left( \frac{3\sqrt{\pi}}{8\gamma} A \right)^{5/2} \quad (10)$$

При выводе формулы (10) использовали известное [11, 12] значение интеграла Эйлера-Пуассона и интегрирование по частям.

Тогда функция  $f(s)$  с учетом соотношений (10) и (8) примет вид

$$f(s) = \frac{32\sqrt{2}}{3s_*^5\sqrt{\pi}} s^4 \exp\left(-\frac{2s^2}{s_*^2}\right). \quad (11)$$

Воспользовавшись капиллярной моделью в соответствии с уравнением (6), получим следующее выражение для средней концентрации извлекаемого компонента:

$$\langle C \rangle = \frac{C_0 A}{F} \int_0^{\frac{x}{\alpha t}} s^5 \exp\left(-\gamma s^2\right) ds = \frac{C_0 A}{2F\gamma^2} \left\{ 2 - \exp\left(-\frac{\gamma x^2}{\alpha^2 t^2}\right) \left[ 1 + 2\left(\frac{\gamma x^2}{\alpha^2 t^2}\right) + \left(\frac{\gamma x^2}{\alpha^2 t^2}\right)^2 \right] \right\}. \quad (12)$$

При больших значениях времени, точнее, при малых величинах безразмерного параметра  $\zeta = \gamma x^2 / (\alpha t)^2$ , эта формула, с учетом разложения экспоненты в формуле (12), примет вид

$$\langle C \rangle = \frac{C_0 A}{6F} \frac{x^6}{\alpha^6 t^6}. \quad (13)$$

График зависимости  $M = 2F\gamma^2 \langle C \rangle / (C_0 A)$  как функции  $1/\zeta = (\alpha t)^2 / (\gamma x^2)$  приведен на рис. 1.

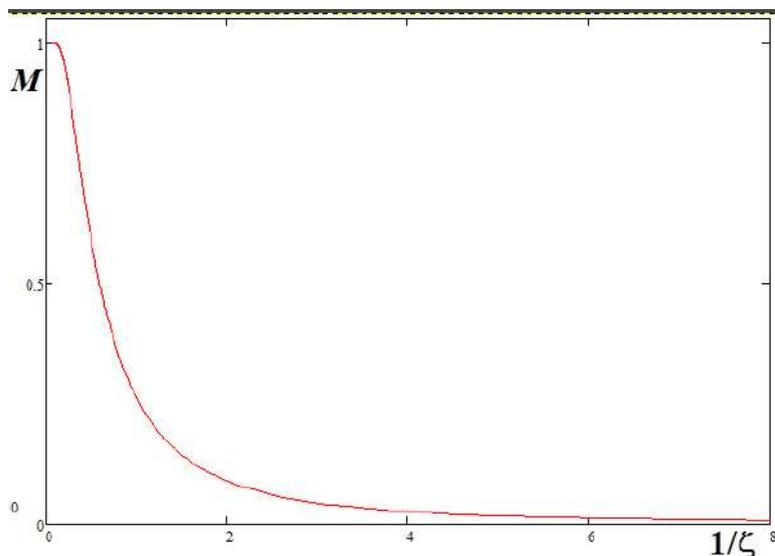


Рисунок. График нормированной функции [12]

Для более точного описания фильтрационной промывки осадков и связанных процессов в пористых средах требуется разработка математических моделей, которые учитывают сложность гидродинамических и диффузионных явлений в таких системах. Эти модели позволяют прогнозировать эффективность различных фильтрационных процессов, оптимизировать условия проведения промывки и разрабатывать новые технологии.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.13.00 Процессы и аппараты химической технологии

61.13.23 Механические процессы

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ромм Е. С. Структурные модели порового пространства горных пород. Ленинград: Недра, 1985. С. 240.
2. Развитие исследований по теории фильтрации в СССР (1917-1967) / Под ред. П. Я. Полубариновой-Кочиной. Москва: Наука. 1969. С. 545.
3. Мошинский А. И., Лунев В. Д. Формально-кинетическое описание промывки осадков по данным распределения пор по размерам // Журнал прикладной химии. 1982. Т. 55, № 7. С. 1584–1588.
4. Циркин И. И., Жужиков В. А. // Теоретические основы химической технологии. 1976. Т.10, N 6. С. 900-905.
5. Нигматулин Р. И. Основы механики гетерогенных сред. Москва: Наука. 1978. С. 336.
6. Аэров М. Э., Тодес О. М. Гидравлические и тепловые основы работы аппаратов со стационарным и кипящим зернистым слоем. Ленинград: Химия. 1968. С. 512.
7. Лойцянский Л. Г. Механика жидкости и газа. Москва: Наука. 1973. С. 848.
8. Фролов В. Ф. Лекции по курсу «Процессы и аппараты химической технологии». Санкт-Петербург: Химиздат. 2003. С. 608.
9. Лыков А. В. Теплообмен: справочник. Москва: Энергия. 1978. С. 480.

10. Мoшинский А. И. Математическое моделирование химико-технологических и биотехнологических процессов. Москва: Изд-во КНОРУС. 2021. С. 336.
11. Лаврентьев М. А., Шабат Б. В. Методы теории функций комплексного переменного. Москва: Наука. 1973. С. 736.
12. Лебедев Н. Н. Специальные функции и их приложения. Москва; Ленинград: Физматгиз, 1963. С. 360.
13. Двайт Г. В. Таблицы интегралов и другие математические формулы. Москва: Наука. 1973. С. 228.
14. Справочник по специальным функциям / Под ред. Абрамовица М. и Стиган И. Москва: Наука. 1979. С. 832.
15. Фихтенгольц Г. М. Курс дифференциального и интегрального исчисления. Т. II. Изд-ие седьмое, стереотипное. Москва: Наука. 1969. С. 800.

## SUMMARY

### DESCRIPTION OF THE PROCESS OF WASHING SEDIMENTS BASED ON PORE SIZE DISTRIBUTION DATA

**Polyanskaya V.V.**, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0009-0450-6707)

Supervisor: **Moshinskij A.I.**, PhD, Associate Professor  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197376, St. Petersburg, st. prof. Popova, 14, Russian Federation  
**E-mail:** violetta.telkova@spcru.ru

The washing of sediment is studied when simulating a porous medium with a system of straight capillaries of various cross-sectional areas. The analysis is based on the density function of capillary area distribution. It is assumed that the flow in the capillaries is laminar. Calculation formulas are obtained, some of them are illustrated graphically.

**Key words:** *sediment washing, capillary, pores, distribution function, impurity concentration.*

## REFERENCES

1. Romm E. S. Strukturnye modeli porovogo prostranstva gornyh porod. Leningrad: Nedra, 1985. P. 240.
2. Razvitie issledovanij po teorii fil'tracii v SSSR (1917-1967) / Pod red. P. YA. Polubarinovoj-Kochinoj. Moskva: Nauka. 1969. P. 545.
3. Moshinskij A. I., Lunev V. D. Formal'no-kineticheskoe opisanie promyvki osadkov po dannym raspredeleniya por po razmeram // Zhurnal prikladnoj himii. 1982. Vol. 55(7). P. 1584–1588.
4. Cirkin I. I., Zhuzhikov V. A. // Teoreticheskie osnovy himicheskoy tekhnologii. 1976. Vol.10(6). P. 900-905.
5. Nigmatulin R. I. Osnovy mekhaniki geterogennyh sred. Moscow: Nauka. 1978. P. 336.
6. Aerov M. E., Todes O. M. Gidravlicheskie i teplovye osnovy raboty apparatov so stacionarnym i kipyashchim zernistym sloem. Leningrad: Himiya. 1968. P. 512.
7. Lojcyanskij L. G. Mekhanika zhidkosti i gaza. Moskva: Nauka. 1973. P. 848.
8. Frolov V. F. Lekcii po kursu «Processy i apparaty himicheskoy tekhnologii». Saint Petersburg: Himizdat. 2003. P. 608.
9. Lykov A. V. Teplomassoobmen: spravochnik. Moscow: Energiya. 1978. P. 480.
10. Moshinskij A. I. Matematicheskoe modelirovanie himiko-tekhnologicheskikh i biotekhnologicheskikh processov. Moscow: Izd-vo KNORUS. 2021. P. 336.
11. Lavrent'ev M. A., SHabat B. V. Metody teorii funkciy kompleksnogo peremennogo. Moscow: Nauka. 1973. P. 736.
12. Lebedev N. N. Special'nye funkcii i ih prilozheniya. Moscow; Leningrad: Fizmatgiz, 1963. P. 360.
13. Dvajt G. V. Tablicy integralov i drugie matematicheskie formuly. Moskva: Nauka. 1973. P. 228.
14. Spravochnik po special'nym funkciyam / Pod red. Abramovica M. i Stigan I. Moscow: Nauka. 1979. P. 832.
15. Fih tengol'c G. M. Kurs differencial'nogo i integral'nogo ischisleniya. T. II. Izd-ie sed'moe, stereotipnoe. Moscow: Nauka. 1969. P. 800.

## УДК 66-96

### РАЗДЕЛЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

**Полянская В.В.**, студ. 3 курса (ORCID: 0009-0009-0450-6707)

Руководитель: **Рубцова А.Н.**, канд. фарм. наук, доцент кафедры процессов и аппаратов химической технологии  
(ORCID: 0000-0003-1687-1890)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация  
**E-mail:** violetta.telkova@spcru.ru

Данная работа описывает эффективность использования вспомогательных веществ для предотвращения уменьшения скорости фильтрования в случае закупоривания пор фильтровальной перегородки твердыми частицами. Вспомогательные вещества играют важную роль в процессе фильтрования, предотвращая уменьшение скорости фильтрования

за счет задерживания твердых частиц. Их использование позволяет поддерживать эффективность работы фильтров и улучшать качество процесса разделения.

**Ключевые слова:** *фильтрация, суспензии, вспомогательные вещества, осадок, удельное сопротивление.*

Эффективное применение вспомогательных веществ играет значительную роль в поддержании стабильности работы фильтра и обеспечении требуемого качества процесса фильтрации. В фармацевтической промышленности в качестве вспомогательных веществ используют перлит, диатомит, целлюлозу и другие. Обычно вспомогательные вещества добавляют к суспензии перед разделением или наносят на фильтровальную перегородку, такие действия помогают улучшить структуру осадка и уменьшить его удельное сопротивление. Способность вспомогательных веществ адсорбировать тонкие частицы позволяет улучшить эффективность процесса разделения на фильтре. Благодаря этому качеству такие вещества способны задерживать и удерживать мельчайшие частицы размером до 0,1 мкм, улучшая тем самым проходимость фильтровальной среды и обеспечивая более качественное разделение. Эти вещества также широко применяются в различных отраслях, таких как производство сахара, пива, вина, антибиотиков и других продуктов. Исследования в этой области продолжаются для улучшения технологии разделения суспензий [1]. К вспомогательным веществам для фильтрации существуют особые требования.

Анализ любого вспомогательного вещества должен включать оценку скорости фильтрации и степень очистки получаемого фильтрата. Существуют два типа вспомогательных веществ с различными характеристиками:

1. Тонкодисперсные вещества обеспечивают чистоту фильтрата, однако характеризуются высоким удельным сопротивлением, что снижает скорость фильтрации.
2. Грубодисперсные вещества дают менее прозрачный фильтрат, но обладают более низким удельным сопротивлением и более высокой скоростью фильтрации.

Целесообразным является выбор вспомогательного вещества с крупными порами и частицами, которое обеспечит эффективную очистку и получение качественного фильтрата [2]. Некоторые свойства вспомогательных веществ, способствующие оптимизации процесса фильтрации, включают [3]:

1. Образовывать на фильтровальной перегородке осадок с высокой пористостью (0,85–0,30).
2. Малая удельная поверхность.
3. Узкий фракционный состав.
4. Небольшая плотность.
5. Небольшая сжимаемость.
6. Инертность к жидкой фазе.
7. Наличие нескольких сортов вспомогательного вещества.
8. Предшествующая химическая и физическая обработка.

Один из основных способов применения вспомогательных веществ заключается в их добавлении к суспензии в определенных пропорциях. Обычно такие вещества добавляют в диапазоне от 0,01 до 4 % от массы суспензии, однако конкретное количество может быть установлено только путем опытов. После добавления вещества оно равномерно распределяется в суспензии путем перемешивания, а затем производится проведение процесса фильтрации. Этот подход позволяет эффективно использовать вспомогательные вещества для оптимизации процесса обработки суспензий и получения качественного фильтрата. Используется, когда есть вероятность образования хлопьевидного осадка [3]. И по второму способу вспомогательное вещество наносится на поверхность фильтрации предварительно в виде плотного слоя толщиной 0,8–2,6 мм, это чаще происходит при работе периодически действующих фильтров. Такой метод используется при низкой концентрации твердых частиц в суспензии [3].

При рассмотрении характеристик вспомогательных веществ можно выделить следующие наиболее часто встречающиеся материалы.

**Диатомит**, диатомовая земля, инфузорная земля или кизельгур – это одно из самых распространенных вспомогательных веществ (рис. 1). Используется в химической и биотехнологической промышленности. Состоит диатомит из кремнеземных панцирей микроскопических третичных водорослей диатомей, отложившихся в морских или пресных водах. Благодаря различным формам частиц диатомита, вспомогательное вещество обладает высокой пористостью. Производят диатомит и другие его сорта из очищенного природного диатомита при обработке его во вращающейся печи при постепенном увеличении температуры, затем проводится измельчение и классификация.

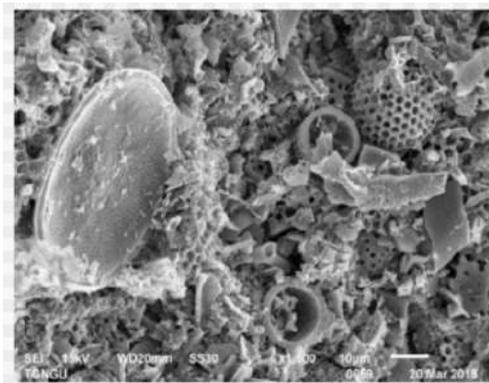


Рисунок 1. Структура диатомита

Обжиг делает диатомит почти нерастворимым в кислотах и щелочах, а также устойчивым к действию высоких температур. При добавлении флюсов и до 10 % поваренной соли во время обжига, удаляется тонкодисперсная глина, что уменьшает удельную поверхность частиц диатомита, тем самым свойства вспомогательного вещества улучшаются.

**Перлит** – это стекловидная горная порода вулканического происхождения, состоящая из частиц с трещинами, которые могут удерживать газы и воду [4]. В его составе преобладают оксиды кремния и алюминия, а также примеси натрия, калия и кальция (рис. 2). Перлит широко используется для фильтрования растворов глюкозы, сахара, растительных масел, в фармацевтической промышленности, нефтяной промышленности, а также в производстве напитков. В отличие от диатомита, перлит более чистый, диатомит же содержит соли и коллоидную глину. Для очистки сточных вод рекомендуется использовать перлит и древесную муку. Получают вспомогательное вещество в процессе нагревания до 1000, происходит выделение пара и частицы приобретают пористую структуру, тем самым увеличивается объем. Затем его измельчают и классифицируют.



Рисунок 2. Перлит

**Асбест** – волокнистое вещество, используемое в основном для нанесения на мелкие металлические сетки (рис. 3).

Волокна **целлюлозы**, как и асбеста используются для металлических сеток, образующих сильно сжимаемый осадок. Из-за упрощенной формы волокон, целлюлоза обладает хорошей пропускающей способностью для жидкостей и плохой удерживающей способностью для твердых частиц.



Рисунок 3. Асбест

Для улучшения свойств целлюлозы нередко используют и перлит, и диатомит, и целлюлозу.

**Древесный уголь** является эффективным веществом для адсорбции растворенных примесей благодаря своей большой поверхности и способности связывать химические соединения. В особенности активированный древесный уголь обладает высокой адсорбционной способностью. Неактивированный древесный уголь, в свою очередь, может использоваться как вспомогательное вещество для разделения жидкостей, особенно при наличии химически агрессивных компонентов.

**Летучая зола** может применяться для обезвоживания отходов бумажной промышленности, и для очистки сточных вод. Добывают золу сжиганием осадка или улавливают ее при сжигании жидкого топлива.

Экспериментальные исследования, направленные на выбор оптимальных вспомогательных веществ для процесса фильтрования суспензий, играют важную роль в повышении эффективности этого процесса. При выборе таких веществ необходимо учитывать несколько ключевых аспектов. Во-первых, важно минимизировать гидравлическое сопротивление для обеспечения эффективного разделения суспензии. Это позволяет улучшить проходимость фильтра и снизить энергозатраты на процесс фильтрации. Во-вторых, необходимо обеспечить заданную степень разделения суспензии в конкретных условиях эксперимента. Это может включать в себя выбор вспомогательных веществ с определенными параметрами пористости, адсорбционной способности и химической инертности для достижения оптимальных результатов [5].

Низкое содержание вспомогательного вещества может привести к снижению качества фильтрата, а с другой стороны, избыток вспомогательных веществ может уменьшить скорость фильтрования из-за формирования плотного осадка. Поэтому оптимальное количество вспомогательного вещества должно быть подобрано экспериментально для конкретной суспензии и условий фильтрования.

Проводимые эксперименты по выбору вспомогательных веществ позволяют определить наиболее подходящие вещества и оптимальные условия их применения для конкретного процесса фильтрования [6]. Такие исследования помогают улучшить эффективность процесса, повысить качество получаемого продукта и снизить затраты на производство.

При проведении наблюдений по фильтрованию с закупориванием пор перегородки, было установлено, что тонкодисперсные твердые частицы суспензии задерживаются в верхних слоях вспомогательного вещества. Для подбора размера активного слоя вспомогательного вещества были проведены опыты. Например, была проведена очистка пива от гидрофильной части протенна (размеры частиц – 0,5 мкм, получается сильно сжимаемый осадок, процесс непрерывный с использованием диатомита). Было установлено, что осветление продукта в данных условиях соответствует фильтрованию с образованием осадка, частицы протенна задерживаются на глубине до 0,3 мм в заранее нанесенном на перегородку слое вспомогательного вещества в количестве  $1 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-2}$  [7].

Для удельного сопротивления осадка принята зависимость:

$$r_o = r_B(1 + \alpha \Delta P). \quad (1)$$

В зависимости величина  $\alpha$  не изменяется в пределах  $0 < C_{\text{П}}/C_a < 0,1$ ; в тех же пределах значение  $r_B$  определяются на основе такой модели, как блокирование:

$$r_B = r_{\text{ма}} \exp \exp [K(C_{\text{П}} / c_a)], \quad (2)$$

$$K = kd_a p_a (1 - \varepsilon_a) / \varepsilon_a, \quad (3)$$

где  $K$  – Коэффициент пропорциональности, характеризующий способность частиц к блокированию;

$d_a$  – характерный размер частиц диатомита;

установлено, что оптимальное значение  $C_a = K c_n$ .

В ходе изучения закономерностей нанесения слоя вспомогательного вещества на фильтры периодического действия с плоской фильтровальной перегородкой, работающими под давлением, было выявлено, что процесс начинается с приготовления суспензии вспомогательного вещества в сосуде с мешалкой. Это позволяет обеспечить равномерное распределение частиц вещества для последующего нанесения на фильтр. Затем центробежный насос транспортирует эту суспензию на фильтр, где происходит разделение с образованием слоя вспомогательного вещества. Такой метод позволяет эффективно нанести вещество на фильтр, обеспечивая необходимую плотность и толщину слоя для оптимального разделения суспензии. Чистый фильтрат, прошедший через слой вспомогательного вещества, возвращается обратно в сосуд с мешалкой. Эта циркуляция жидкости в системе способствует равномерному распределению вещества на фильтре и обеспечивает образование слоя вспомогательного вещества необходимой толщины [8].

Далее наблюдается 2 процесса, которые могут проходить на фильтре:

1. Процесс, при котором частицы вспомогательного вещества задерживаются на поверхности фильтровальной перегородки, образуя слой. Чистая жидкость проходит через слой и выходит, как фильтрат.

2. Процесс, при котором частицы вспомогательного вещества образуют плотный осадок на поверхности фильтровальной перегородки. Этот осадок, или «кейк», действует как дополнительный фильтр, удерживая частицы и улучшая разделение суспензии.

Выбор между этими двумя процессами зависит от множества факторов, включая размер частиц вспомогательного вещества, скорость поступления суспензии, концентрацию суспензии и соотношение размеров частиц и пор фильтровальной перегородки. Оптимальное сочетание этих параметров позволяет достичь эффективного разделения суспензии и получить высококачественный фильтрат.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.13.23 Механические процессы

61.74.99 Прочие вспомогательные материалы

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жужиков В. А. Теория и практика разделения суспензий. – 4-е изд., перераб. и доп. Москва: Химия, 1980. С. 338-360
2. Лейчикс И. М. Фильтрование с применением вспомогательных веществ. Киев: Техника, 1975. – С. 191
3. Способ изготовления вспомогательного фильтрующего материала: пат. 2588630С2 Япония / Ацуси Минамино (JP), Хироюки Курихара (JP), Кацусиге Ямада (JP), Дзунпей Кисимото (JP); 2016.
4. Исследование скорости фильтрации и реологических свойств сесквикарбонатных суспензий / Эркаев А. У., Каппбергенев А. Т., Кучаров Б. Х., Тоиров З. К. // Universum: Химия и биология: электронный научный журнал. 2015. Т. 17, N 9-10.
5. Леонтьев Н. Е. Основы теории фильтрации. Москва: МАКС Пресс. 2017. С. 88.
6. Хлыновский А. Д., Ермолаева Г. А. Влияние современных способов фильтрования пива на его качество. Пиво и напитки. N 2.2006. С. 78-79.
7. Методологические этапы разработки фармацевтических суспензий / Пантюхин А. В., Петров А. Ю., Пантюхина Е. В. // Фундаментальные исследования. 2012. N 4-2. С. 415-419.
8. Новикова Д. А. Выделение и очистка продуктов биотехнологии. Минск: БГУ, 2014. С. 256

## SUMMARY

### SEPARATION OF SUSPENSIONS USING AUXILIARY SUBSTANCES

**Polyanskaya V.V.**, 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0009-0450-6707)

Supervisor: **Rubtsova L.N.**, Ph.D. pharm. Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0003-1687-1890)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** violetta.telkova@spcpcu.ru

This work describes the importance of using auxiliary substances to prevent the reduction of filtration speed when the pores of the filter membrane become clogged with solid particles. Auxiliaries play an important role in the filtration process by preventing the filtration rate from being reduced by retaining solid particles. Their use allows maintaining the efficiency of the filters and improving the quality of the separation process.

**Key words:** *filtration, suspensions, auxiliary substances, sediment, resistivity.*

## REFERENCES

1. Zhuzhikov V. A. Teoriya i praktika razdeleniya suspenzij. – 4-e izd., pererab. i dop. Moskva: Himiya, 1980. P. 338-360. (In Russ.)
2. Lejchkis I. M. Fil'trovanie s primeneniem vspomogatel'nyh veshchestv. Kiev: Tekhnika, 1975. С. 191 (In Russ.)
3. Sposob izgotovleniya vspomogatel'nogo fil'truyushchego materiala: pat. 2588630C2 YAponiya / Acusi Minamino (JP), Hiroyuki Kurihara (JP), Kacusige Yamada (JP), Dzunpei Kisimoto (JP); 2016. (In Russ.)
4. Issledovanie skorosti fil'tracii i reologicheskikh svoystv seskvikarbonatnyh suspenzij / Erkaev A. U., Kaipbergenov A. T., Kucharov B. H., Toirov Z. K. // Universum: Himiya i biologiya: elektronnyj nauchnyj zhurnal. 2015. Vol. 17(9-10). (In Russ.)
5. Leont'ev N. E. Osnovy teorii fil'tracii. Moskva: MAKS Press. 2017. P. 88 (In Russ.)
6. Hlynovskij A. D., Ermolaeva G. A. Vliyanie sovremennyh sposobov fil'trovaniya piva na ego kachestvo. Pivo i napitki. (2).2006. P. 78-79. (In Russ.)
7. Metodologicheskie etapy razrabotki farmacevticheskikh suspenzij / Pantyuhin A. V., Petrov A. YU., Pantyuhina E. V. // Fundamental'nye issledovaniya. 2012. (4-2). P. 415-419. In Russ.
8. Novikova D. A. Vydelenie i ochistka produktov biotekhnologii. Minsk: BGU. 2014. P. 256. In Russ.

УДК 615.012

### ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ УСЛОВИЙ ЭКСТРАКЦИИ НА ВЫХОД ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЗ КОРНЕЙ СОЛОДКИ

**Попов Н.С.**, студ. 4 года обучения, **Степанов К.С.**, асп. 2 года обучения (ORCID: 0009-0000-5479-5257)

Руководитель: **Сорокин В.В.**, канд. фарм. наук, доцент, заведующий 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:** nikita.popov@spcpcu.ru

В работе исследовались параметры экстрагирования биологически активных веществ из корней солодки. В ходе экспериментов оценено влияние температуры, гидромодуля, времени экстрагирования, измельченности корней, наличия перемешивания на выход глицирризиновой кислоты из сырья. Определено, какие уровни факторов приводили к наиболее полному извлечению целевого вещества.

**Ключевые слова:** *глицирризиновая кислота, экстракция, корень солодки, температура, гидромодуль, измельченность, перемешивание.*

Определение условий экстрагирования биологически активных веществ из природного сырья – первый этап в разработке технологий получения суммарных экстрактов, очищенных извлечений и индивидуальных веществ. Данный этап требует тщательного изучения, поскольку от параметров экстрагирования зависит полнота извлечения биологически активных веществ из сырья, возможность дальнейшей очистки суммарного экстракта, содержание целевых веществ в экстракте, а значит качество продуктов и эффективность переработки используемого сырья.

Выбор условий экстракции корней солодки достаточно сложная задача, поскольку извлечение биологически активных веществ из корней является длительным процессом из-за низкой интенсивности перехода веществ из структуры сырья в экстрагент, что в итоге приводит к неполноте извлечения целевых веществ, а попытки увеличить эффективность экстрагирования через более жесткие условия процесса приводят к разрушению извлекаемых веществ. Данная работа является актуальной, поскольку в качестве целевого вещества выбрана глицирризиновая кислота, так как она является основным биологически активным веществом корней солодки и востребована в промышленности для изготовления фармацевтической, пищевой и косметической продукции. Глицирризиновая кислота представляет собой основной тритерпеновый гликозид корней солодки, обладающий противовирусным действием, используемый при аутоиммунных заболеваниях.

**Целью** работы является исследование влияния условий экстракции на выход глицирризиновой кислоты из корней солодки.

**Задачами** данного исследования является определение влияния температуры, гидромодуля, времени экстрагирования, измельченности экстрагируемого сырья, наличия перемешивания на выход глицирризиновой кислоты из сырья.

В качестве объекта исследования использовались корни солодки, изготовитель интернет-магазин «Кладовая Кавказа». Обработка данных была проведена в программе «Microsoft Excel».

Оценка степени извлечения глицирризиновой кислоты из сырья выполнена спектрофотометрическим методом через определение оптической плотности (D) получаемых экстрактов при характерной для глицирризиновой кислоты длине волны, описанной в ФС.2.5.0040.15 [1].

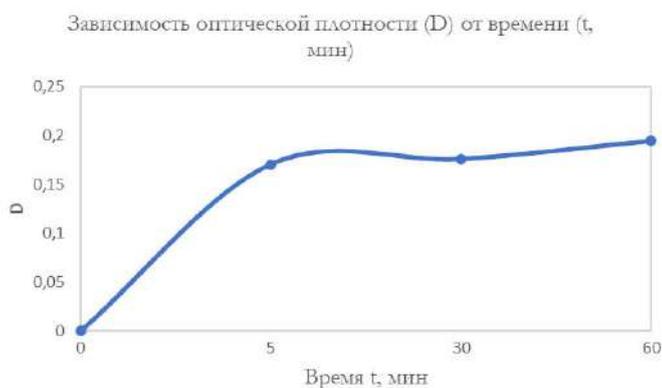
В качестве исследуемых факторов процесса экстрагирования были выбраны температура, гидромодуль, время экстракции, измельченность сырья, наличие перемешивания, поскольку ожидается, что они будут оказывать существенное влияние на результат экстракции корней солодки.

В качестве метода для проведения опытов была выбрана мацерация с перемешиванием. Установка состоит из следующих элементов:

- термостат жидкостный циркуляционный LOIP LT-208a, поддерживающий температуру с точностью  $\pm 0,1$  °C;
- стеклянный реактор объемом 1 литр с рубашкой;
- верхнеприводное перемешивающее устройство IKA MINISTAR 20 control.

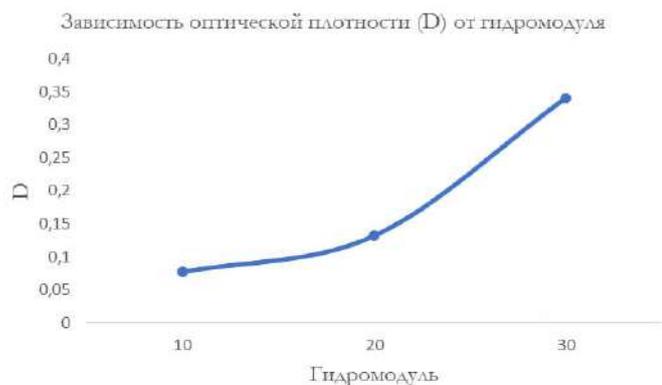
Далее представлены результаты проведенных скрининговых экспериментов для перечисленных факторов.

1) **Время экстракции.** Для оценки влияния времени экстракции на выход глицирризиновой кислоты рассмотрена кинетика процесса экстракции при перемешивании 300 об/мин, гидромодуле 1:20 и температуре экстрагента 25 °C. Полученные результаты представлены на рисунке 1. При данных условиях оптическая плотность увеличивалась в течение 1 часа, что означает, что при данных условиях для достижения равновесия требуется более длительный период времени экстракции.



**Рисунок 1.** Кинетика процесса экстракции

2) **Гидромодуль.** Опыты проводились при следующих гидромодулях 1:10, 1:20, 1:30 без перемешивания, при температуре 25 °C, в течение 24 часов. Гидромодуль влияет на разбавление полученных экстрактов, а значит и на величину оптической плотности D. Чтобы было возможно сравнить результаты опытов с разным гидромодулем на рисунке 2 оптическая плотность каждого из опытов умножена на отношение гидромодуля данного опыта к минимальному гидромодулю (гидромодуль 10). На рисунке 2 видно значительное повышение оптической плотности с увеличением гидромодуля, что означает более полную степень извлечения глицирризиновой кислоты.



**Рисунок 2.** Влияние гидромодуля на процесс экстракции

3) **Температура экстрагента.** Опыты проводились при гидромодуле 1:20, без перемешивания, в течение 1 часа. Рассмотрен диапазон температур от 25 до 100 °C (рисунок 3). При переходе от 25 до 100 °C наблюдалось значительное возрастание оптической плотности вытяжки корня солодки из-за ускорения диффузионных процессов. При этом важно

учитывать, что длительное воздействие высокой температуры оказывает разрушающее действие на биологически активные вещества и может приводить к уменьшению концентрации глицирризиновой кислоты в экстракте.

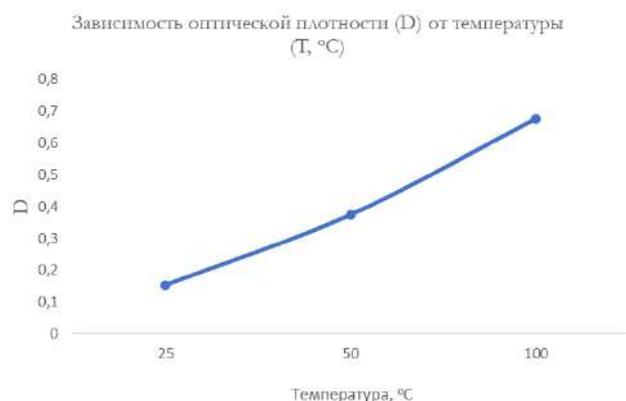


Рисунок 3. Влияние температуры экстрагента на процесс экстракции

4) Измельченность сырья. Опыты проводились при гидромодуле 1:10, при температурах 25 °C, в течение 1 часа, различных степенях измельчения сырья: <0,25 мм, 0,25-1 мм, 1-5 мм. Оптическая плотность экстракта из самой мелкой фракции измельченного корня солодки намного превышает оптические плотности экстрактов из более крупных частиц сырья. При более тонком измельчении повышается площадь контакта фаз, уменьшается расстояние для диффузии веществ и повышается количество вскрытых растительных клеток, вещество из которых становится доступным для непосредственного растворения экстрагентом. Однако экстракция фракций с более мелкими частицами сопровождается сложностями в очистке вытяжки.

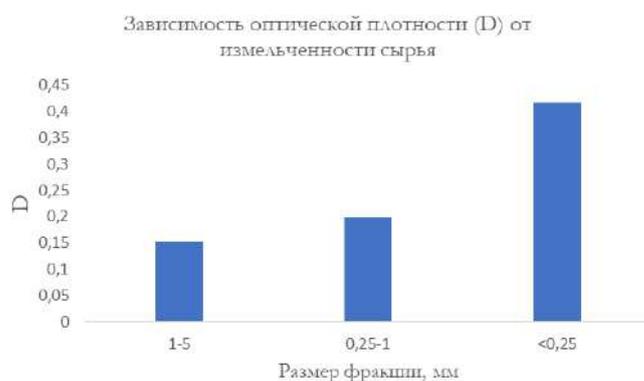


Рисунок 4. Влияние размера фракции на процесс экстракции

5) Наличие перемешивания. Опыты проводились при гидромодуле 1:20, при температуре 25 °C, в течение 1 часа. Наличие перемешивания повысило интенсивность экстракции и, соответственно, выхода глицирризиновой кислоты. Однако по сравнению с другими факторами степень влияния значительно меньше.

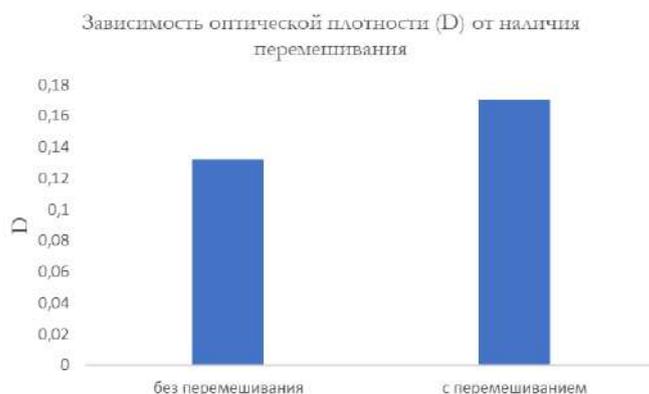


Рисунок 5. Влияние наличия перемешивания на процесс экстракции

Таким образом, изучено влияние условий экстрагирования на степень извлечения глицирризиновой кислоты из корня солодки. Повышение величины каждого из факторов (температура, время, гидромодуль, измельченность), а также наличие перемешивания приводят к повышению выхода глицирризиновой кислоты. Исходя из текущих уровней изменения факторов наибольшее увеличение степени экстракции оказало повышение температуры экстрагента.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

## ЛИТЕРАТУРА

1. ФС.2.5.0040.15 Солодки корни // Государственная фармакопея РФ. XV изд. 2023 года издания. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-13/2/2-5/2-5-40/solodki-korni-glycyrrhizae-radices/> (дата обращения: 02.02.2024)

2. Optimization of the Glycyrrhizic Acid Extraction from Licorice by Response Surface Methodology / Khanahmadi M., Ghaffarzadegan R., Khalighi-Sigaroodi F., Naghdi Badi H., Mehrafarin A., Hajiaghace R. // Medicinal Plants Research Center, Institute of Medicinal Plants, ACECR, Karaj, I.R. IRAN/ Vol. 37, Issue 1 – Serial Number 87 2018. P. 121-129. doi: 10.30492

3. Pharmaceutical development Q8(R2) / ICH Harmonised Tripartite Guideline. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf) (дата обращения: 02.02.2024)

## SUMMARY

### STUDY OF THE INFLUENCE OF EXTRACTION CONDITIONS ON THE YIELD OF GLYCYRRHIZIC ACID FROM GLYCYRRHIZIC ROOTS

Popov N.S., 4<sup>th</sup> year student, Stepanov K.S., 2<sup>nd</sup> year graduate student (ORCID: 0009-0000-5479-5257)

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

**E-mail:** nikita.popov@spcpcu.ru

The work investigated the parameters of extraction of biologically active substances from licorice roots. During the experiments, the influence of temperature, hydromodule, extraction time, root grinding, and the presence of stirring on the yield of glycyrrhizic acid from raw materials was assessed. It was determined which levels of factors led to the most complete extraction of the target substance.

**Key words:** *glycyrrhizic acid, extraction, licorice root, temperature, hydromodulus, grinding, stirring.*

## REFERENCES

1. PM 2.5.0040.15 Licorice roots // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV изд. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-13/2/2-5/2-5-40/solodki-korni-glycyrrhizae-radices/> (Accessed: 02.02.2024)

2. Optimization of the Glycyrrhizic Acid Extraction from Licorice by Response Surface Methodology / Khanahmadi M., Ghaffarzadegan R., Khalighi-Sigaroodi F., Naghdi Badi H., Mehrafarin A., Hajiaghace R. // Medicinal Plants Research Center, Institute of Medicinal Plants, ACECR, Karaj, I.R. IRAN/ Vol. 37, Issue 1 – Serial Number 87 2018. P. 121-129. doi: 10.30492

3. Pharmaceutical development Q8(R2) / ICH Harmonised Tripartite Guideline. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf) (Accessed: 02.02.2024)

УДК 615.1

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОЧИСТКИ БЕЛКОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНЫХ ВАКЦИН

Прохорова А.О., маг. 2 года обучения, направление «ПИП»

Руководитель: Черных Т.Ф., доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** prohorova.arina@spcpcu.ru

В статье рассмотрены виды хроматографической очистки белков для использования в производстве рекомбинантных вакцин. Представлены разные методы разделения веществ, характеризующиеся агрегатным состоянием фаз, механизмом удерживания разделяемых веществ удерживающей фазой и (или) относительной полярностью фаз и их ролью в хроматографическом процессе. Проведен сравнительный анализ существующих методов очистки. На основании анализа подтвержден перспективный и оптимальный выбор очистки белков для создания рекомбинантных вакцин методом хроматографии.

**Ключевые слова:** *хроматография, генная инженерия, рекомбинантная вакцина, интерферирующая РНК, C<sub>IPP</sub>, suitability of purification techniques for CIPP, лиганда.*

На современном этапе генная инженерия является прорывным среди других технологических наукоемких процессов. Последние годы ознаменовались выходом на рынок абсолютно нового класса лекарственных веществ на основе синтетических РНК, и это произошло благодаря успехам как химии, так и молекулярной биологии. В частности был открыт механизм действия малых интерферирующих РНК (иРНК) в клетке.

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеются лекарства на основе иРНК для лечения транстиретинового амилоидоза и препарат, снижающий холестерин в крови. Сейчас ведутся подобные исследования на других заболеваниях, где можно затормозить патологический процесс, убрав или снизив биосинтез нежелательных белков. Кроме малых иРНК, которые являются ингибиторами, разрабатываются и внедряются лекарства на основе синтетических матричных РНК. Компания «Модерна» создала в мире первую РНК-вакцину и сейчас работает над созданием стабильных мРНК, с помощью которых можно восстанавливать функции определенных белков, стимулирующих рост сосудов сердца после ишемического инфаркта. Синтетическая высокостабильная мРНК кодирует экспрессию ростового фактора сосудов. Лекарства на основе РНК, умеющие подавлять какие-то молекулы, а теперь и компенсировать функцию белков, приходят в нашу жизнь. Несомненно, это окажет колоссальный эффект для развития молекулярной биологии и биомедицины.

Разработаны новые экспериментальные противовирусные средства на основе молекулярных конструкций из комплекса однонитевых и двуспиральных РНК из различных источников и внешней оболочки на основе декстрана с включением специфических этиотропных агентов [1].

Биотехнологический процесс получения вакцинных препаратов обычно включает в себя два основных этапа: культивирование и последующее выделение, и очистку целевой молекулы. Второй этап является многоступенчатым, каждая стадия играет свою роль. Хроматография является основным процессом при выделении и очистке. Разнообразие хроматографических методов позволяет уловить целевой продукт за счет специфичности, после провести дополнительную очистку от оставшихся примесей. Эффективность хроматографии заключается в том, что данный процесс возможно планировать и контролировать, а также она позволяет наиболее тщательно отделить продукт от остальных примесей.

На сегодняшний день хроматография известна разнообразием методов. В первую очередь они классифицируются в зависимости от механизма разделения веществ, адсорбционных свойств и других факторов.

**Цель** – провести сравнительный анализ существующих методов очистки. На основании анализа подтвердить перспективный и оптимальный выбор очистки белков для создания рекомбинантных вакцин методом хроматографии.

#### **Задачи:**

- Провести анализ по следующим значениям и показателям: механизм разделения веществ, область применения, достоинства и недостатки метода, разнообразие сорбентов.

- На основании анализа подтвердить перспективный и оптимальный выбор очистки белков для создания рекомбинантных вакцин методом хроматографии.

Для получения еще более высокой степени чистоты или при отсутствии подходящего лиганда для аффинной очистки может быть разработан эффективный многоступенчатый процесс, использующий стратегию очистки, включающую улавливание, промежуточную очистку и доочистку (suitability of purification techniques for CIPP).

Данные представлены в таблице 1.

Нами была проведена сравнительная характеристика методов очистки и выбор наиболее рационального использования в производстве. При выборе метода хроматографической очистки учитываются многие параметры. В первую очередь отталкиваются от свойств целевой молекулы. Эта информация позволяет понять, какие методы целесообразно использовать и на каком этапе (в зависимости от эффективности).

**Таблица 1 – Хроматографические методы разделения веществ, характеризующиеся агрегатным состоянием фаз, механизмом удерживания разделяемых веществ удерживающей фазой и (или) относительной полярностью фаз и их роль в хроматографическом процессе**

Метод хроматографической очистки	Краткая характеристика	Используемые сорбенты	Для каких ИМБП	Достоинства и недостатки
Эксклюзионная хроматография	Эксклюзионная хроматография – это разновидность жидкостной хроматографии, в которой разделение компонентов основано на распределении молекул в соответствии с их размером между растворителем, находящимся в порах сорбента, и растворителем, протекающим между его частицами. В процессе разделения небольшие молекулы попадают в сетку полимера, в порах которой растворитель служит неподвижной фазой, и удерживаются там, большие молекулы не могут проникнуть в полимерную сетку и вымываются из колонки подвижной фазой. Вначале элюируются самые большие, затем средние и потом небольшие молекулы [2].	Примерами смол для данного вида хроматографии могут служить, например, Sephlife 4B и Sephlife 6B – базовые сорбенты для эксклюзионной хроматографии на основе 4 % и 6 % агарозы, производимые компанией Sunresin (Китай). Сорбенты с улучшенными характеристиками – Sephlife CL-4B, Sephlife 4FF, а также Sephlife CL-6B, Sephlife 6FF – изготавливаются соответственно из Sephlife 4B или Sephlife 6B путем перекрестной сшивки. [3].	Данный метод в основном предназначен для разделения и определения и очистки белков, пептидов, антител, полисахаридов и др.	Достоинства: • Простота реализации • Долгий срок службы сорбентов  Недостатки: • Масса и размер являются не самыми уникальными параметрами, а взаимодействие целевого продукта с сорбентом отсутствует, все зависит лишь от движения молекул, молекулы в процессе перемещения могут мешать друг другу, что повлияет на чистоту фракций.

Метод хроматографической очистки	Краткая характеристика	Используемые сорбенты	Для каких ИМБП	Достоинства и недостатки
Ионообменная хроматография	ИХ использует тот факт, что соотношение между суммарным поверхностным зарядом и рН является уникальным для конкретного белка. При разделении ИХ контролируются обратимые взаимодействия между заряженными молекулами и противоположно заряженными средами ИХ, чтобы способствует связыванию или элюированию определенных молекул и достижению разделения. При рН выше рI белка он будет связываться с положительно заряженной средой или анионообменником, а при рН ниже его рI белок будет связываться с отрицательно заряженной средой или осуществлять катионообмен [4].	Примерами ионообменных смол являются Carpto S, Carpto Q и Carpto DEAE – соответственно, сильно катионная, сильно анионная и слабоанионообменная среды для хроматографии с уплотненным слоем, которые увеличивают скорость и пропускную способность при улавливании и промежуточной очистке [5].	Данный метод в основном предназначен для разделения и определения и очистки белков, пептидов, антител, полисахаридов и др.	Достоинства: • Эффективен, подходит для этапов промежуточной очистки и доочистки  Недостатки: • За счет взаимодействия продукта с сорбентом существует риск сильного загрязнения смолы, нужна частая регенерация, сокращается срок службы.
Гидрофобная хроматография	При хроматографии с гидрофобным взаимодействием растворенные вещества (белки) адсорбируются и разделяются на неподвижной твердой фазе (т.е. двумерной системе), несущей неподвижные гидрофобные группы. Хроматография гидрофобного взаимодействия (ХГВ) разделяет белки в соответствии с различиями в их поверхностной гидрофобности. Взаимодействие между гидрофобными белками и смолой высокая концентрация соли усиливает взаимодействие, так как повышает ионную силу раствора. Когда ионная сила буфера уменьшается, взаимодействие меняется на противоположное. Поэтому в первую очередь элюируют белок с наименьшей степенью гидрофобности [6].	Примеры некоторых смол от компании Cytiva, которые работают на основе гидрофобного взаимодействия: Carpto Phenyl (High Sub) (лиганд фенил), Carpto Butyl ImpRes (лиганд бутил), Carpto PlasmidSelect (лиганд 2-меркаптопиридин) [6].	Различные модификации метода широко используют для очистки и разделения пептидов, антибиотиков, лейкоцитарного интерферона, высокомолекулярных белков (химотрипсина, ферритина и др.), моноклональных антител и др.	Достоинства: • Используются удобные буферные системы • Эффективен, подходит для этапов промежуточной очистки и доочистки • Матрицы достаточно химически стойкие • Обладает некоторой специфичностью в зависимости от силы гидрофобного взаимодействия
Аффинная хроматография	Аффинная хроматография 0 это динамический процесс, в ходе которого биомолекула-мишень связывается с иммобилизованным лигандом и диссоциирует от него в соответствии с кинетикой системы. Элюирование из колонки в аффинной хроматографии может вызываться каким-либо растворимым аффиантом, образующим более прочное соединение с выделяемым веществом, чем привитые аффинные лиганды, изменением ионной силы раствора или температуры. В наиболее общем случае элюирование достигается путем изменения рН раствора, приводящего к подавлению диссоциации функциональных групп, ответственных за образование химической связи между сорбатом и сорбентом. Учитывая селективность сорбции, разделение в аффинной хроматографии часто реализуется по простейшей схеме динамической сорбции: поглощение целевого биологически активного вещества на колонке удалением в фильтрат несорбируемых примесей и его последующее элюирование в виде единственного хроматографического пика [7].	Если говорить об ассортименте смол, то он достаточно велик. Например, компания Bio-Rad предлагает готовые к использованию аффинные носители и настраиваемые или активированные носители. Примерами данных сорбентов являются: <u>Nuvia™ IMAC</u> (специфичность – гистидин), <u>Profinity™ GST**</u> (специфичность – белки, помеченные GST) <u>Affi-Gel® Protein A</u> (специфичность – IgG) и т.д. [8].	Данный метод в основном предназначен для разделения и определения и очистки белков, пептидов, антител, полисахаридов и др.	Достоинства: • Специфичность (выход с данной стадии может достигать до 85 % и более)  Недостатки: • В процессе эксплуатации лиганды могут элюироваться вместе с продуктом – снижение срока службы сорбента

Немаловажным фактором при выборе метода хроматографический является цена ресурсов, которые необходимы для ее реализации. В таблице 2 представлена выборочная ценовая политика на рынке хроматографических смол в настоящий момент [8,9].

**Таблица 2 – Ценовая политика на рынке хроматографических методов**

Вид хроматографии	Компания поставщик	Сорбенты в стоимостном выражении
Эксклюзионная хроматография	Sunresin (Китай)	Seplife Cl 4B 0,5-1,55 \$ / ml
Ионообменная хроматография	Cityva (США)	Capto Q 116,85 \$ / 25 ml Capto DEAE 116,85 \$ / 25 ml
Гидрофобная хроматография	Cityva (США)	Capto PlasmidSelect 375,15 \$ / 25 ml
Аффинная хроматография	Cityva (США)	Chelating Sepharose Fast Flow 569,90 \$ / 500 ml
Мультиמודальная хроматография	Cityva (США)	Capto Core 400 317,75 100 ml

Таким образом, на основании полученных данных нами было сформировано следующие заключение:

1. Несмотря на то, что аффинные сорбенты обладают определенными требованиями к условиям проведения процесса и эксплуатации, данный вид хроматографии позволяет обеспечить самый высокий выход продукта, так как обладает такой отличительной чертой, как специфичность к целевой молекуле. Поэтому обычно используется как основной при планировании этапа выделения и очистки.

2. За счет разных механизмов действия каждый хроматографический метод способен выполнять свою функцию при выделении целевого продукта. Для получения более высокой степени чистоты или при отсутствии подходящего лиганда для аффинной очистки может быть разработан эффективный многоступенчатый процесс, использующий стратегию очистки, включающую улавливание, промежуточную очистку и доочистку (suitability of purification techniques for  $C_{IPR}$ ). В данном случае методы комбинируются. В таблице 3 представлены методы очистки, исходя из их пригодности к  $C_{IPR}$  [10].

**Таблица 3 – Пригодность методов очистки для  $C_{IPR}$**

Характеристики Метод хром-ой очистки	Фаза очистки					Условия	
	Избирательность	Емкость	Улавливание	Промежуточная очистка	Доочистка	Начальные условия запуска	Конечные условия запуска
Мультиמודальная хроматография	+++	++	+++	+++	+++	pH зависит от белка и типа лиганда, в некоторых случаях можно ожидать толерантности связывания к соли	pH и ионная сила зависят от типа белка и лиганда
Аффинная хроматография	+++++	+++	+++	++	+	Различные условия связывания	Особые условия элюирования
Аффинная хроматография иммобилизованных ионов металлов	+++	++	+++	++	+	Низкая концентрация имидазола и высокая концентрация NaCl	Промежуточная или высокая концентрация имидазола, pH > 7, 500 mM NaCl
Эксклюзионная хроматография	+++	+	+		+++	Большинство условий приемлемы, объем пробы ограничен	Возможна замена буфера, разбавленный образец
Ионная хроматография	+++	+++	+++	+++	+++	Низкая ионная сила, pH зависит от белка и Тип ИЕХ	Высокая ионная сила и/или измененный pH
Хроматография гидрофобного взаимодействия	+++	++	++	+++	+++	Высокая ионная сила; требуется добавление соли	Низкая ионная сила

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.13.00 Процессы и аппараты химической технологии

62.13.15 Биотехнологические аппараты

### ЛИТЕРАТУРА

1. Новые препараты иммуномодуляторов на основе РНК для лечения вирусных инфекций / Ермолаев В. В., Ширина Г. Г., Аликин Ю. С., Гамалей С. Г., Лебедев А. Р. // Инновации и продовольственная безопасность. 2023. (4). С. 78-89. DOI: 10.31677/2311-0651-2023-42-4-78-89

2. ОФС.1.1.0007.18 «Эксклюзионная хроматография» // Государственная фармакопея РФ. XV изд. 2018. 14 с.

3. Официальный сайт компании ООО «Гринвэн» [Электронный ресурс] URL: <http://green-van.ru> (Дата обращения: 11.06.2023).

4. ОФС.1.2.1.2.0008.18 «Ионообменная хроматография» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. 2018. 11 с.
5. GE Healthcare Manual product 05.2012 [Электронный ресурс] URL: 5d410f0a2b217.PDF (Дата обращения: 11.06.2023).
6. Официальный сайт компании Cytiva [Электронный ресурс] URL: <http://www.cytivalifesciences.com> (Дата обращения: 13.06.2023).
7. Giorgio Fassina Affinity Chromatography. // TECNOGEN S.C.p.A., Piana di Monte Verna, Italy Encyclopedia of life sciences. – 04.2001. – с.1-3.
8. Официальный сайт компании Bio-Rad [Электронный ресурс] URL: <http://www.bio-rad.com> (Дата обращения: 11.06.2023).
9. Официальный сайт компании Li Biotech [Электронный ресурс] URL: <http://ltbiotech.lt> (Дата обращения: 11.06.2023).
10. Design of Experiments in Protein Production and Purification. // Handbook GE Healthcare. – 05.2014 [Электронный ресурс] URL: DOE\_in\_Protein\_Production\_and\_Purification\_Handbook.pdf (Дата обращения: 20.06.2023).

## SUMMARY

### COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CHROMATOGRAPHIC METHODS OF PROTEIN PURIFICATION FOR THE PRODUCTION OF RECOMBINANT VACCINES

Prokhorova A.O., mag. 2 year of study «PIP» direction

Head: Chernykh T.F., Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head of the Department

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

E-mail: prohorova.arina@spcpu.ru

The article discusses the types of chromatographic purification of proteins for use in the production of recombinant vaccines. Various methods of separation of substances are presented, characterized by the aggregate state of the phases, the mechanism of retention of the separated substances by the retaining phase and (or) the relative polarity of the phases and their role in the chromatographic process. A comparative analysis of existing cleaning methods has been carried out. Based on the analysis, a promising and optimal choice of protein purification for the creation of recombinant vaccines by chromatography has been confirmed.

**Key words:** *chromatography, genetic engineering, recombinant vaccine, interfering RNA, CIPP, suitability of purification techniques for CIPP, ligands.*

## REFERENCES

1. Ermolaev V.V., Shimina G.G., Alikin Yu.S., Gamalei S.G., Lebedev L.R. New preparations of RNA-based immunomodulators for the treatment of viral infections. // Innovation and food security. 2023. No.4. pp. 78-89 (In Russ.).
2. OFS 1.1.0007.18 «Ehkskliuzionnaia khromatografiA» // Gosudarstvennaia farmakopeia RF. Izd. XV. 14 с. (In Russ.).
3. The official website of the company «Greenven» LLC [Electronic resource] URL: <http://green-van.ru> (Accessed: 06.11.2023).
4. OFS.1.2.1.2.0008.18 «Ионообменная хроматография» // Gosudarstvennaia farmakopeia RF. Izd. XIV izd. 11 с. (In Russ.).
5. GE Healthcare Manual product 05.2012 [Electronic resource] URL: 5d410f0a2b217.PDF (Date of application: 11.06.2023) (In Russ.).
6. Cytiva's official website [Electronic resource] URL: <http://www.cytivalifesciences.com> (Date of application: 06/13/2023).
7. Giorgio Fassina Affinity Chromatography. // TECNOGEN S.C.p.A., Piana di Monte Verna, Italy Encyclopedia of life sciences. – 04.2001. – с.1-3.
8. The official website of Bio-Rad [Electronic resource] URL: <http://www.bio-rad.com> (Date of application: 06.11.2023).
9. The official website of Li Biotech [Electronic resource] URL: <http://ltbiotech.lt> (Date of reference: 06/11/2023).
10. Design of Experiments in Protein Production and Purification. // Handbook GE Healthcare. – 05.2014 [Electronic resource] URL: DOE\_in\_Protein\_Production\_and\_Purification\_Handbook.pdf (Accessed: 20.06.2023).

УДК 661.123

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ДИОСМИНА С ПОМОЩЬЮ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ NRTL-SAC

Савви К.И., маг. 2 года обучения (ORCID: 0000-0003-3577-1780, Researcher ID: HMV-6461-2023)

Руководитель: Степанов К.С., ассистент кафедры ПАХТ (ORCID: 0009-0000-5479-5257)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: kristina.savvi@yandex.ru

Диосмин производят из гесперидина реакцией с галогенами. Исходное сырьё имеет многокомпонентный состав, так как его получают из природного источника, кроме того, химическая реакция приводит к дополнительному образованию примесей, поэтому технология очистки субстанции достаточно долгая и трудоёмкая. Для улучшения процесса очистки

диосмина от примесей необходимо изучить его растворимость в различных жидкостях и выбрать наиболее подходящую систему растворителей для проведения перекристаллизации. В статье представлены результаты, полученные при помощи математического моделирования по методу NRTL-SAC, для растворимости диосмина в различных растворителях. Приведены экспериментальные и спрогнозированные данные растворимости диосмина, а также оценка достоверности рассчитанных результатов в сравнении с показателями растворимости, полученные эмпирическим путем.

**Ключевые слова:** диосмин, экстракция, флавоноиды, прогнозирование, растворимость, очистка, растворители.

Диосмин относится к группе биофлавоноидов, обладает флеботонизирующим (уменьшает растяжимость вен, повышает тонус вен, уменьшает венозную застой), улучшает лимфатический дренаж (повышает тонус и частоту сокращения лимфатических капилляров, улучшает микроциркуляцию (повышает резистентность капилляров, уменьшает их проницаемость), уменьшает адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани, улучшает диффузию кислорода и перфузию в кожной ткани, обладает противовоспалительным действием.

Получают диосмин путем обработки гесперидина галогенами в основной среде с последующей нейтрализацией кислотой до выпадения в осадок целевого продукта [1]. Сам гесперидин выделяют из кожуры цитрусовых щелочной экстракцией, при этом в извлечение переходят сопутствующие вещества, такие как изорхойфоллин и линарин, которые рассматриваются в технологии диосмина как примеси. Загрязняющие продукт вещества также образуются на стадии синтеза диосмина, например, побочные продукты реакции ацетонизованилалон и диосметин. Чтобы получить фармацевтический диосмин, необходимо выполнить очистку технического диосмина от различных примесей.

Для выделения целевого компонента чаще всего используется метод перекристаллизации. Большое количество стадий, необходимое для получения очищенной субстанции, увеличивает длительность и трудоемкость технологии диосмина. Поиск растворителей, селективных по отношению к диосмину, может помочь улучшить технологический процесс.

Для того чтобы провести процесс перекристаллизации первым этапом необходимо оценить растворимость интересующего нас вещества в различных растворителях. Оценивают растворимость по показателям, представленным в Государственной фармакопее Российской Федерации XV издания в общей фармакопейной статье 1.2.1.0005 [2]. При этом необходимо учитывать не только сам показатель растворимости, но и следующие факторы:

- воздействие на окружающую среду;
- стоимость растворителя;
- способ утилизации растворителя;
- возможные риски его применения.

Наиболее очевидный способ оценивания растворимости – экспериментальный, но нередко он является затратным, а иногда и невозможным ввиду ограниченных ресурсов. Помимо этого, эксперименты занимают много времени и не всегда получается ожидаемый результат. Именно по этим причинам рационально использовать термодинамическое моделирование для прогнозирования растворимости интересующего нас вещества. Возможность оценить растворимость диосмина без постановки эксперимента позволяет термодинамическая модель NRTL-SAC.

**Целью** данной работы является прогнозирование растворимости диосмина с помощью термодинамической модели NRTL-SAC.

Для этого поставлены следующие **задачи**: по известным из литературы данным о растворимости диосмина построить модель NRTL-SAC; с её помощью спрогнозировать растворимость в других растворителях; оценить точность полученных результатов.

Используемый метод построения термодинамической модели NRTL-SAC и прогнозирования растворимости описан в работе [4].

В качестве начальных данных растворимости, необходимых для создания модели NRTL-SAC для диосмина, использованы данные Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания, из которой известно, что диосмин легко растворим или растворим в диметилсульфоксиде, практически нерастворим в воде и спирте 96 % [3], а также литературные данные о растворяющей способности этанола, изопропанола и воды [5]. Собранные для диосмина значения растворимости представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Экспериментальные данные растворимости диосмина**

Растворитель	Температура °C	Растворимость г/г
Диметилсульфоксид	25	0,09091
Этанол	25	0,00003395
Этанол	30	0,00004993
Этанол	40	0,00008995
Изопропанол	25	0,00004
Изопропанол	30	0,00005691
Изопропанол	40	0,00008991
Вода	25	0,00004222
Вода	30	0,00006316
Вода	40	0,0001159

На рисунке 1 представлен график зависимости экспериментальных данных от спрогнозированных с помощью модели NRTL-SAC. Точки в основном лежат близко к центральной линии, что говорит о верно спрогнозированных математической моделью данных в сравнении с экспериментальными.

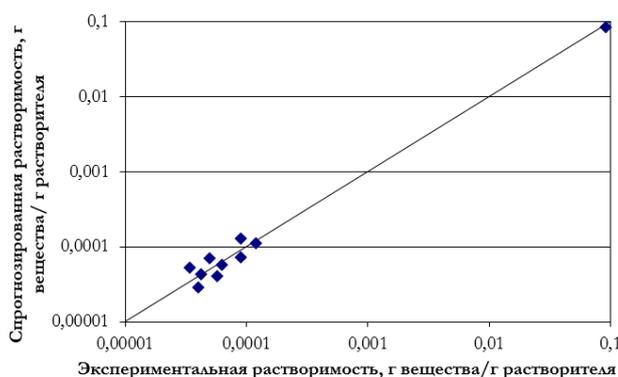


Рисунок 1. График сравнения экспериментальных данных и спрогнозированных

Для оценки погрешности расчетов прогностической системы по экспериментальным данным на рисунке 2 построен график, показывающий разброс данных и процент погрешности. Погрешность модели по входным данным попадает в пределы 50 %, что говорит о согласованности используемых начальных данных.

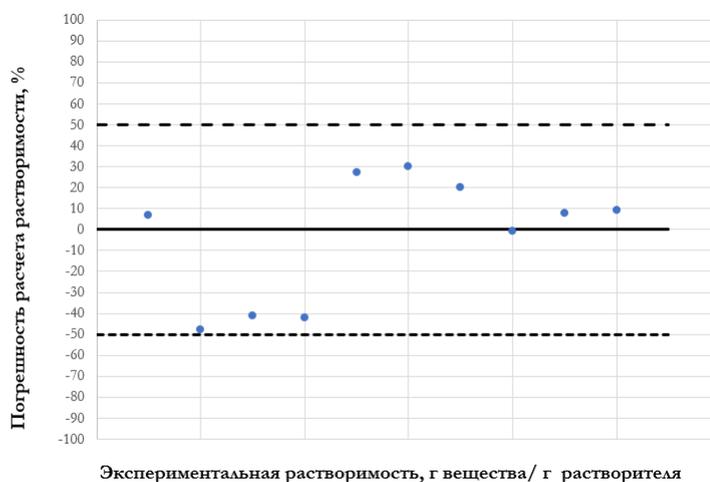


Рисунок 2. Погрешность прогнозирования растворимости для диосмина по эмпирическим данным математической моделью NRTL-SAC

Чтобы подтвердить возможность применения модели для прогнозирования растворяющей способности смесей жидкостей на рисунке 3 показан результат сравнения спрогнозированной растворимости (синяя линия) и опытных значений растворимости (оранжевые точки) диосмина в смеси ДМСО-этанол при 25 °С. Значения растворимости из модели и опыта указывают, что чистый ДМСО обладает высокой растворяющей способностью в отличие от смесей ДМСО и этилового спирта. Причём и модель и опыты определяют, что растворимость диосмина довольно низкая при массовом содержании этанола в смеси более 50 %. Полученный результат показывает перспективность использования такой смеси для технологии очистки перекристаллизацией.

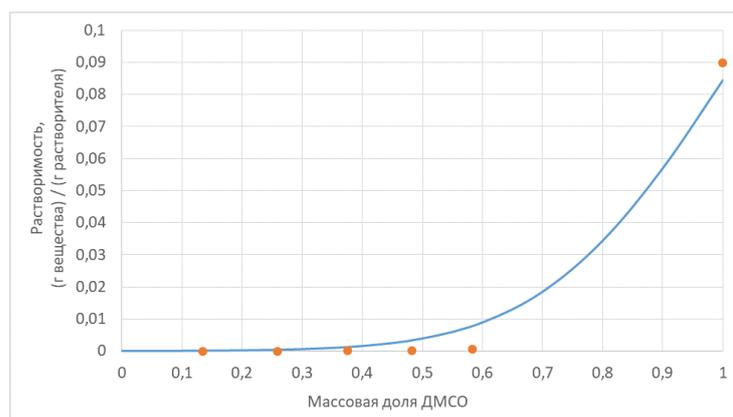


Рисунок 3. Сравнение экспериментальной и рассчитанной растворимости диосмина в смеси ДМСО-этанол

В рамках оценки растворимости диосмина важно оценить его растворимость в различных жидкостях при комнатной температуре. Поэтому, в приведённой ниже таблице 2 представлены результаты математического прогнозирования растворимости диосмина в некоторых чистых растворителях в граммах вещества на литр растворителя при 25 °С.

**Таблица 2 – Прогнозирование растворимости диосмина**

Растворитель	Спрогнозированная по NRTL-SAC растворимость г/л
Ацетон	1,60
Метанол	1,25
Глицерин	0,0610
Диэтиловый эфир	0,00217
Этилацетат	0,0209
Бутанол	0,00381
Дихлорметан	0,00176

На основании полученных данных можно сказать, что термодинамическая модель NRTL-SAC позволяет получать результаты, приближенные к экспериментальным. Также данная модель может работать не только с чистыми растворителями, но и со смесями, что очень полезно, ведь иногда в смеси растворителей повышается растворимость или наоборот, необходимо понять насколько падает растворимость. В ходе выполнения данной научной работы были определены параметры термодинамической модели NRTL-SAC для диосмина, рассчитана его растворимость в различных растворителях и оценена погрешность получившейся модели, которая говорит о возможном применении данного математического прогнозирования для диосмина.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Промышленный способ получения фармакопейного диосмина и его кристаллическая форма (варианты): пат. RU 2481353 С1. 10.05.2013 : опубл. 22.12.2011 / К. И. Еремин, А. С. Семенов, В. В. Чернышев, С. В. Пирогов. С. 23
2. ОФС.1.2.1.0005 «Растворимость» // Государственная фармакопея РФ. XV изд. Т. 1. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/rastvorimost/> (дата обращения 13.02.2023)
3. ФС.2.1.0665 «Диосмин» // Государственная фармакопея РФ. XV изд. Т. 2. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/2/2-1/diosmin/> (дата обращения 13.02.2023)
4. Применение термодинамических моделей для прогнозирования растворимости биологически активных веществ / Степанов К. С., Турманидзе Г. Н., Сорокин В. В., Сахаров А. Д. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023. Т. 12. №4. С. 46-53. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1586
5. Anwer M. K., Shakeel F. Measurement and correlation of solubility of diosmin in four pure solvents and  $\beta$ -cyclodextrin solution at 298.15 K to 333.15 K, Chin. J. Chem. Eng. (2015). DOI: 10.1016/j.cjche.2014.03.006

#### SUMMARY

##### DIOSMIN SOLUBILITY PREDICTION USING THE NRTL-SAC THERMODYNAMIC MODEL

**Savvi K.I.**, Master's student of the 2<sup>nd</sup> year (ORCID: 0000-0003-3577-1780, Researcher ID: HMYV-6461-2023)

Scientific adviser: **Stepanov K.S.**, Assistant of the Department of PACT (ORCID: 0009-0000-5479-5257)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** kristina.savvi@yandex.ru

Diosmin is produced from hesperidin by reaction with halogens. The initial raw material has a multicomponent composition, since it is obtained from a natural source, in addition, the chemical reaction leads to the additional formation of impurities, so the technology of purification of the substance is quite long and labor-intensive. To improve the process of diosmin purification from impurities it is necessary to study its solubility in different liquids and choose the most suitable solvent system for recrystallization. The paper presents the results obtained by mathematical modeling using NRTL-SAC method for the solubility of diosmin in different solvents. Experimental and predicted data of diosmin solubility are given, as well as an assessment of the reliability of the calculated results in comparison with the solubility values obtained empirically.

**Key words:** *diosmin, extraction, flavonoids, prediction, solubility, purification, solvents.*

#### REFERENCES

1. Promyshlennyyj sposob polucheniya farmakopejnogo diosmina i ego kristallicheskaya forma (varianty): pat. RU 2481353 С1. 10.05.2013 : opubl. 22.12.2011 / К. И. Еремин, А. С. Семенов, В. В. Чернышев, С. В. Пирогов. С. 23.

2. OFS.1.2.1.0005 «Rastvorimost'» // Gosudarstvennaya farmakopeya RF. XV izd. T. 1. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/rastvorimost/> (data obrashcheniya 13.02.2023)

3. FS.2.1.0665 «Diosmin» // Gosudarstvennaya farmakopeya RF. XV izd. T. 2. 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/2/2-1/diosmin/> (data obrashcheniya 13.02.2023)

4. Primenenie termodinamicheskikh modelej dlya prognozirovaniya rastvorimosti biologicheski aktivnyh veshchestv / Stepanov K. S., Turmanidze G. N., Sorokin V. V., Saharov A. D. // Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv. 2023. T. 12. №4. P. 46-53. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1586

5. Anwer M. K., Shakeel F. Measurement and correlation of solubility of diosmin in four pure solvents and  $\beta$ -cyclodextrin solution at 298.15 K to 333.15 K, Chin. J. Chem. Eng. (2015). DOI: 10.1016/j.cjche.2014.03.006

УДК 661.123

## ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТА ИЗ ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

Сарычева М.О., студ. 2 курса, Терюханова Е.С., студ. 2 курса

Руководитель: Недосекова Т.С., канд. техн. 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: sarycheva.marya@spcpu.ru

В работе рассматривается оптимизация технологии получения экстракта пижмы с целью определения оптимальных условий его получения для применения в качестве желчегонного и противовоспалительного средства. Сухой экстракт пижмы более удобен в применении, чем исходное сырье: его можно применять как в сухом виде, так и предварительно растворяя его в небольшом количестве жидкости. Сухой экстракт стабилен при хранении, возможна фасовка сухого экстракта в индивидуальные пакеты для приёма внутрь. На основе экспериментальных данных были выявлены параметры процесса экстракции, способствующие увеличению выхода экстрактивных веществ из растительного сырья. Установлено, что на выход экстрактивных веществ в исследуемом диапазоне параметров наибольшее влияние оказывает гидромодуль и температура экстракции.

**Ключевые слова:** пижма обыкновенная, экстракт, желчегонные свойства.

На сегодняшний день болезни желудочно-кишечного тракта одни из самых распространенных в России. В связи с этим препараты для лечения таких заболеваний востребованы на рынке. В свою очередь ряд препаратов данной группы содержит в своём составе экстракт пижмы обыкновенной.

Пижма обыкновенная (*Tanacetum vulgare*), длиннокорневищное безрозеточное многолетнее растение семейства астровых (сложноцветных). Высота до 130–150 см. Экстракт пижмы обладает противовоспалительным действием и применяется при таких заболеваниях как гастрит или воспалительные заболевания кишечника. Экстракт уменьшает воспаление в желудочно-кишечном тракте, потенциально снимая такие симптомы, как боль и дискомфорт в животе. Экстракт пижмы традиционно используется и как спазмолитическое средство, что означает, что он способствует расслаблению гладких мышц желудочно-кишечного тракта. Это свойство может быть полезным для облегчения симптомов, связанных со спазмами или судорогами, например, при синдроме раздражённого кишечника (СРК).

Пижма также используется для поддержки пищеварения. Она может стимулировать выработку пищеварительных ферментов, способствуя лучшему пищеварению и усвоению питательных веществ. Пижма используется в качестве стимулятора аппетита, что может быть полезно для людей, страдающих потерей аппетита из-за определённых заболеваний желудочно-кишечного тракта или во время выздоровления от болезней.

Кислые полисахариды цветков пижмы обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами. Экстракты растения обладают противовирусными, против вируса герпеса HSV-1 и HSV-2, свойствами. Экстракты цветков пижмы обладают мочегонными свойствами.

Весьма перспективную группу соединений в отношении поиска и разработки высокоэффективных гепатопротекторов среди лекарственного растительного сырья представляют растительные полисахариды. Так, пижма обыкновенная предложена в качестве желчегонного средства при холециститах и гепатитах.

Полисахаридный комплекс цветков пижмы обыкновенной оказывает гепатопротекторное действие за счет уменьшения цитолиза (процесс разрушения клеток), снижает активность АСТ в плазме крови, а также проявляет выраженное антиоксидантное действие [1-8].

**Целью** работы явилась оптимизация технологических параметров проведения процесса экстракции для получения сухого экстракта с максимальным выходом, выявление влияния параметров процесса на выход водорастворимых экстрактивных веществ.

Экспериментальная часть работы включала в себя приготовление водных экстрактов пижмы согласно плану эксперимента. Изменяемыми параметрами процесса экстракции были скорость перемешивания, гидромодуль (соотношение массы сухого сырья к объёму экстрагента), температура экстракции.

Технология получения экстракта пижмы состоит из нескольких этапов:

1. подготовка сырья. Включает измельчение и просеивание компонентов, взвешивание компонентов;
2. экстракция в экстракторе с рубашкой с перемешиванием;
3. очистка полученного извлечения: предварительная фильтрация, вакуумная фильтрация через фильтр «синяя лента», получение осветлённого экстракта, содержащего водорастворимые компоненты.
4. сгущение жидкого экстракта до густого;
5. сушка густого экстракта до сухого с содержанием влаги не более 5 % по массе.

Для проведения работы были использованы цветки пижмы (производитель ФИТОФАРМ ПКФ (Россия)), экстрактор с термостатирующей рубашкой, весы лабораторные (модель M-ER 122ACF-1500.05 LCD «Accurate» (Южная Корея), колбу Бунзена, воронку Бюхнера, плитку бытовую, водоструйный насос, фильтры «синяя лента».

Центральным методом проведения процесса разработки был метод design of experiments (планирования эксперимента) с созданием индивидуального дизайна.

Планирование эксперимента проводилось в программном пакете minitab (ver.20.1), Minitab Inc., США. Для оценки рисков в работе применялся метод анализа рисков FMEA (failure mode and effects analysis) – анализ видов и последствий отказов. В качестве ответа функции выступал показатель «масса сухого остатка», г.

Экстракцию цветков пижмы проводили при перемешивании (300 об/мин, 450 об/мин и 600 об/мин) и нагревании (70 °С, 80 °С и 90 °С) в термостатируемом экстракторе в течение часа. Гидромодуль: 1:10 – 1:20.

Использовали критерий D-оптимальности для определения того, какие входные данные (параметры процесса) влияют на выходные данные (масса сухого остатка). Критерий D-оптимальности фокусирует внимание на точках на внешних краях проектного пространства, что позволяет подчеркнуть обнаружение входных параметров, которые связаны с изменениями в выходных параметрах (CQA).

Для разработки и оптимизации состава таблеток использован следующий алгоритм проектирования в среде Minitab:

- 1) используем DOE> Factorial (факторный дизайн);
- 2) задаём responses (ответы): вводим Response Name (наименование отклика), которым у нас выступает показатель «масса сухого остатка».
- 3) в Factors (факторы) вводим параметры процесса экстракции (температуру, скорость перемешивания и гидромодуль), которые планируем изменять и их Values (границы изменения), тип факторов Continuous (непрерывные).

Заполненное окно факторов представлено в таблице 1. Существует высокая вероятность того, что изменение выходных данных обусловлено комбинированным эффектом между двумя или более переменными. В Model (модель) в раскрывающемся списке Terms (взаимодействия) выбираем 3rd (тройные взаимодействия факторов).

Используем план из 9 опытов, предложенных программой (таблица 1).

Второй этап исследования состоял в получении экстракта согласно плану эксперимента и дальнейшем анализе полученного экстракта. Для каждого из предложенных параметров проведения процесса были получены экстракты, которые взвешивали. Данные, полученные в результате взвешивания, были занесены в таблицу плана, затем на основании полученных данных была построена математическая модель для оптимизации технологических параметров процесса экстракции.

Для оптимизации состава использовали функцию желательности по массе продукта. Предпочтительными параметрами были выбраны те, которые обеспечивают получение максимальной массы сухого продукта.

**Таблица 1 – Результаты исследования**

№ опыта	Гидромодуль	Температура, °С	Скорость перемешивания, об./мин.	Масса сухого остатка, г
1	10	70	300	1,2
2	10	70	600	1.18
3	10	90	300	1,64
4	10	90	600	1,26
5	15	80	450	1,62
6	20	70	300	1,76
7	20	70	600	1,48
8	20	90	300	2,2
9	20	90	600	2,28

По результатам оптимизации были получены 2 модели.

Первая модель была получена с использованием метода «backward elimination» (обратное исключение).

Для реализации метода строили модель со всеми включёнными факторами (переменными процесса – технологическими параметрами производства). Далее удаляли переменные с наибольшим значением p (наименее значимые) по одной. Каждый раз пересчитывали модель без исключённой переменной. Повторяли шаги до тех пор, пока все переменные нельзя удалить без существенного влияния на производительность (точность) модели.

Этот метод позволил упростить модель, удалив несущественные переменные, тем самым улучшая её интерпретируемость и, возможно, точность прогнозирования.

Полученные показатели модели представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели модели (с использованием методики «обратное исключение»)

Term	Effect	Coef	SE Coef	T-Value	P-Value	VIF
Constant		1,6244	0,0577	28,17	0,000	
Гидромодуль	0,6100	0,3050	0,0612	4,99	0,002	1,00
Температура	0,4400	0,2200	0,0612	3,60	0,011	1,00
	<b>S</b>	<b>R-sq</b>	<b>R-sq(adj)</b>	<b>R-sq(pred)</b>		
	0,173023	86,30 %	81,73 %	66,44 %		
Масса сухого остатка	= -1,051 + 0,0610 Гидромодуль + 0,02200 Температура					

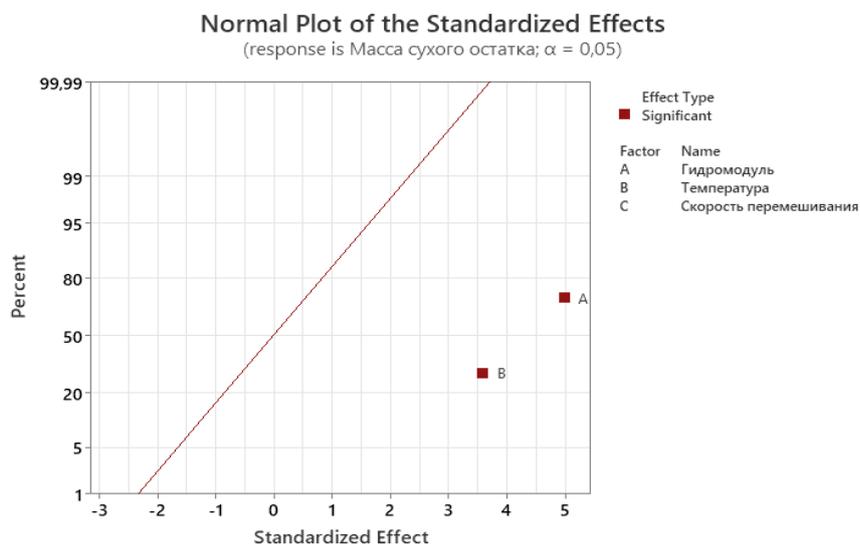


Рисунок 1. Полунормальный график эффектов для модели № 1

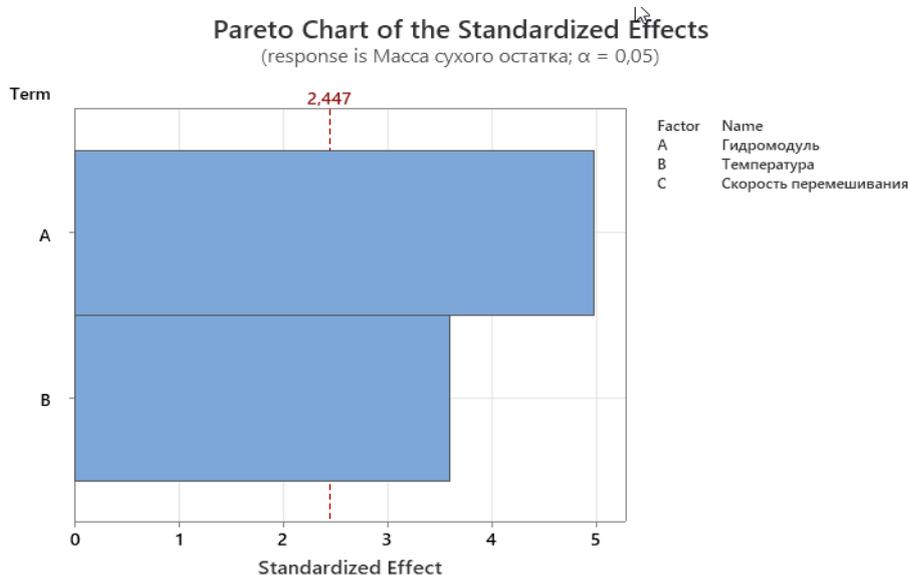


Рисунок 2. Диаграмма Парето для модели № 1

Полученная модель показывает, что на выход сухих компонентов наибольшее влияние оказывает показатель «гидромодуль», а нормальный график эффектов показывает, что взаимосвязь «положительная», т.е. – с его увеличением количество получаемого сухого экстракта в результате проведения процесса будет возрастать. Скорость перемешивания в рассматриваемом диапазоне не оказывает существенного влияния на выход продукта.

Вторая модель была получена с использованием функции «Forward selection» (прямой отбор). Это ещё один метод, используемый при построении моделей. При использовании этой функции построение модели начинали с нулевой модели (т. е. модели без предикторов (факторов)). Подбирали отдельные простые модели для каждого предиктора и выбирали модель с наименьшим значением  $r$  (наиболее значимым). Добавляли этот предиктор к нулевой модели, создав новую модель с одним предиктором. Повторяли шаги, каждый раз добавляя предиктор, который обеспечивает наилучшее соответствие (наименьшее значение  $r$ ), пока добавление дополнительных предикторов не привело к значительному улучшению качества модели. Получили модель, учитывающую большее количество факторов с более сложной зависимостью между факторами и ответом функции (массой сухого остатка), по сравнению с моделью № 1.

Таблица 3 – Показатели модели (с использованием методики «прямой отбор»).

Term	Effect	Coef	SE Coef	T-Value	P-Value	VIF
Constant		1,6244	0,0440	36,89	0,000	
Гидро модуль	0,6100	0,3050	0,0467	6,53	0,003	1,00
Температура	0,4400	0,2200	0,0467	4,71	0,009	1,00
Скорость перемешивания	-0,1500	-0,0750	0,0467	-1,61	0,184	1,00
Гидро модуль*Температура	0,1800	0,0900	0,0467	1,93	0,126	1,00

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
0,132119	94,67 %	89,35 %	64,79 %

$$\text{Масса сухого остатка} = 1,33 - 0,0830 \text{ Гидро модуль} - 0,0050 \text{ Температура} - 0,000500 \text{ Скорость перемешивания} + 0,001800 \text{ Гидро модуль*Температура}$$

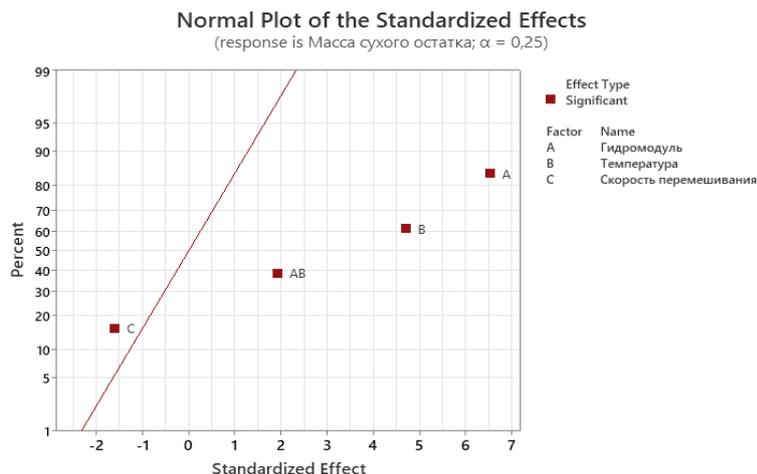


Рисунок 3. Нормальный график эффектов для модели № 2

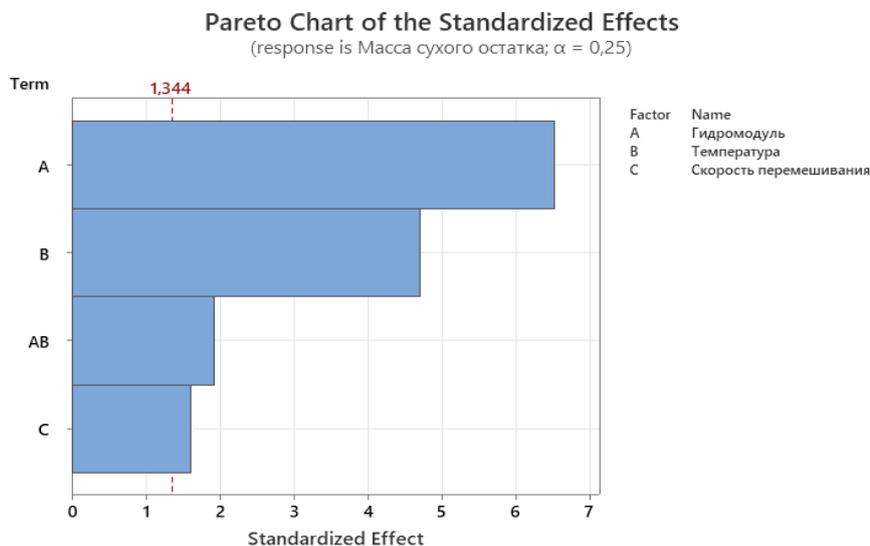


Рисунок 4. Диаграмма Парето для модели № 2

Полученная модель № 2 показывает, что на выход сухих компонентов наибольшее влияние также оказывает показатель «гидро модуль», а нормальный график эффектов показывает, что взаимосвязь «положительная», т.е. с его увеличением количество получаемого сухого экстракта в результате проведения процесса будет возрастать. Зависимость между показателями для второй модели не линейная, однако коэффициент перед взаимодействием «Гидро модуль\*Температура» крайне мал – поэтому эффект взаимодействия факторов на практике будет ощущаться слабо.

Скорость перемешивания в рассматриваемом диапазоне не оказывает существенного влияния на выход продукта, её значимость несущественна. При этом увеличение скорости приводит к незначительному уменьшению выхода растворенных веществ из сырья, что вероятно связано с механическим взаимодействием веществ с балластными нерастворимыми веществами в водной среде и ухудшением процесса фильтрации, за счёт чего наблюдаются небольшие потери в массе продукта.

Эксперименты показали, что наибольшее влияние на массу сухого остатка оказывают показатели «гидро модуль» (в большей степени) и «температура»: с их увеличением масса сухого остатка возрастает. Однако при этом не следует

забывать, что излишне большой гидромодуль может приводить к значительному повышению затрат на получение продукта (увеличение расхода энергии на сушку продукта, длительность процесса фильтрации), а повышение температуры может негативно сказаться на стабильности целевых веществ.

Рекомендуемыми рабочими параметрами процесса экстрагирования можно установить: гидромодуль 1:20, температура 80-90 °С, скорость перемешивания 300-400 об/мин.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кароматов И. Д., Абдухвиедов А. Т. Применение пижмы в народной и научной медицине // Биология и интегративная медицина. 2018. N 9. С. 72-83
2. Лекарственные растения в каждом доме. / З. А. Меньшикова [и др.] // Москва: Адонис, 1993. 461 с.
3. Артамонов В. Пижма – полевая рябинка // Наука и жизнь. 1995. N 3. С. 158-160.
4. Изучение гепатопротективной активности полисахаридного комплекса цветков пижмы обыкновенной / Е. Е. Енгальчева [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. N 2. С. 50-55.
5. Гаммерман А. Ф., Гром И. И. Дикорастущие лекарственные растения СССР // Москва: Медицина. 1976. 287 с.
6. Танацехол – современный растительный препарат желчегонного действия. Использование метода ВЭЖХ для контроля качества препарата / С. Л. Баслинов [и др.] // Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2008. Т. 10. N 3. С. 490-491.
7. Новиков В. Е., Климкина Е. И. Фармакология гепатопротекторов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2005. Т. 4. N 1. С. 2-20.
8. Подходы к разработке состава таблеток с использованием современного статистического программного обеспечения и концепции Quality-by-Design. / А. Н. Голубев А. [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019. Т. 8. N 3. С. 45–48. doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48.

#### SUMMARY

#### OPTIMISATION OF THE TECHNOLOGY FOR OBTAINING TANSY EXTRACT

**Sarycheva M.O.**, 2<sup>nd</sup> year student, **Teruhanova E.S.**, 2<sup>nd</sup> year student

Scientific supervisor: **Nedosekova T.S.**, PhD in Technical Sciences,

Associate Professor of the Department of Processes and Apparatuses of Chemical Technology

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** sarycheva.marya@spcpcu.ru

In this work the optimization of the technology for obtaining tansy extract to determine the optimal conditions for its production for use as a choleric and anti-inflammatory agent is discussed. Dry tansy extract is more convenient to use it can be used either in dry form or by first dissolving it in a small amount of liquid. The dry extract is shelf stable; the dry extract can be packaged in individual bags for oral administration. Based on experimental data, parameters of the extraction process were identified that contribute to an increase in extractive substances from plant raw materials. It was found that the yield of extractives in the studied range of parameters is most influenced by the hydromodule and extraction temperature.

**Key words:** *tansy, extract, choleric properties.*

#### REFERENCES

1. Karomatov I. D., Abdvokhidov A. T. Application of fir in folk and scientific medicine // Biology and Integrative Medicine. 2018. N 9. P. 72-83. (In Russ.)
2. Medicinal plants in every home / Z. A. Menshikova [et al.] // Moscow: Adonis, 1993. 461 p. (In Russ.)
3. Artamonov V. Pizhma – field rowan // Science and Life: magazine. 1995. N 3. P. 158-160. (In Russ.)
4. Study of hepatoprotective activity of polysaccharide complex of flowers of common sawfly / E. E. Yengalycheva [et al.] // Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov. 2015. N 2. P. 50-55. (In Russ.)
5. Gammerman A. F., Grom I. I. Wild medicinal plants of the USSR // Moscow: Medicine, 1976. 287 p. (In Russ.)
6. Tanacechol – a modern plant preparation of choleric action. Use of HPLC method for quality control of the drug / S. L. Baslinov [et al.] // Collection of scientific theses and articles «Health and Education in the XXI century». 2008. N 3. P. 490-491. (In Russ.)
7. Novikov V.E., Klimkina E.I. Pharmacology of hepatoprotectors // Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2005. Vol. 4. N 1. P. 2-20. (In Russ.)
8. Approaches to the Development of Drugs with the Use of Modern Statistical Software Concepts and Quality-by-Design. / A. N. Golubev [et al.] // Drug development & registration. 2019. Vol. 8. N 3. P. 45–48. (In Russ.). doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ К ВЫБОРУ СУШИЛЬНЫХ АППАРАТОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Светлова Л.А., студ. 3 курса

Руководитель: **Александрова Л.Ю.**, ст. преподаватель кафедры процессов и аппаратов химической технологии  
(ORCID: 0000-0002-4444-1030)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197378, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** lidiya.svetlova@spcpcu.ru

Сушка – это процесс удаления избыточной влаги из твёрдых или жидких материалов, результатом которого является твёрдое сыпучее вещество (порошок). В фармацевтической промышленности данный процесс используется достаточно часто как завершающий процесс производства. Как и любой другой этап производства, сушка – важный процесс, так как от неё зависит качество конечного продукта, и для неё требуется специализированное оборудование – сушилки.

**Ключевые слова:** *сушка, аэрофонтанная сушилка, распылительная сушилка, сушилка с псевдооживленным слоем, оборудование.*

Сушка является тепло- и массообменным процессом. Сушильным агентом чаще всего является нагретый воздух, который подводится либо непосредственно к высушиваемому материалу, либо к контактирующей с ним поверхности, при этом образующиеся пары влаги необходимо постоянно отводить из сушильной камеры. Такие особенности проведения процесса требуют достаточно высоких энергозатрат, а также дополнительного оборудования, поэтому при выборе типа сушильной установки в фармацевтической промышленности руководствуются следующими параметрами, которые являются критическими для этого процесса: свойства материала (состояние материала: растворы, крупно-/мелкодисперсные материалы, пастообразные материалы и т.д.; сыпучесть, устойчивость к высоким температурам, начальная и конечная влажность продукта, возможность продолжительной сушки), вид связи влаги с материалом, начальные параметры воздуха, равномерность сушки [1].

**Целью** работы является выявление технологических характеристик сушильных установок для селективного и эффективного их использования в фармацевтической промышленности, учитывая параметры качества производимых продуктов.

подавляющее большинство сушилок, применяемых в промышленности, относится к конвективным, это обусловлено тем, что сушильный агент подводится непосредственно в материал, тем самым достигаются более равномерные условия сушки. При производстве лекарственных препаратов конечному влагосодержанию в материале уделяется особое внимание, так как от этого зависит микробиологическая чистота конечного продукта.

В фармацевтической промышленности наибольшее распространение получили конвективные сушилки с псевдооживленным слоем и различные их модификации. Схема установки такой сушилки представлена на рисунке 1.



Рисунок 1. Схема сушилки с псевдооживленным слоем

Конструкция однокамерной сушилки с «кипящим слоем» состоит из загрузочной воронки (бункера), вентилятора, калорифера/смесительной камеры (в зависимости от используемого сушильного агента), камеры сушилки с газораспределительной решёткой, циклона и батарейного пылеуловителя. На распределительной решётке в сушильной камере происходит «кипение» материала за счёт пропускания газа с заданной скоростью через отверстия решётки и материал, поступающий из бункера. Осушенное вещество при помощи штуцера попадает на транспортер, а газ через верх камеры попадает в циклон и пылеуловитель для дополнительной и более тонкой очистки от частиц.

Сушилки данного типа могут применяться для высушивания сильносыпучих зернистых материалов (например, минеральных и органических солей), подверженных комкованию, пастообразных материалов также пастообразных материалов (например, антибиотиков), растворов, расплавов и суспензий. Они обладают экономичностью и высоким влагосъёмом с единицы объёма сушильной камеры, но при определённых типах конструкции эффективность сушки может снижаться, что потребует замены на более производительную и, соответственно, более дорогую конфигурацию.

Использование кипящего слоя при сушке позволяет усилить испарение влаги, сократить продолжительность сушки и увеличить поверхность контакта между частицами материала и сушильным агентом. В качестве сушильного агента на производствах чаще всего применяют либо горячий воздух, либо топочные газы с добавлением воздуха. Различают несколько типов сушилок с псевдооживленным слоем: однокамерные, многокамерные, ступенчато-противоточные. Если возникает необходимость периодической сушки небольших количеств различных продуктов, то применяется периодически действующие сушилки.

Многокамерные (наибольшее распространение получили двухкамерные) сушилки более сложны по конструкции и эксплуатации и требуют больших расходов сушильного агента и электроэнергии. Данная конфигурация аппарата рациональна только при использовании для длительной сушки или для материалов, которым требуется регулировка температурного режима (которые важно не нагревать выше определённой температуры).

Ступенчато-противоточные сушилки применяются в случае, если важно сушить материал не горячим агентом, а более холодным. Это достигается за счёт противотока сушильного агента и материала, что также способствует более высокой степени насыщения газа влагой.

Однокамерные сушилки среди вышеперечисленных являются самой простой конструкцией, однако имеют один серьёзный недостаток – цилиндрический корпус не способен обеспечить равномерность сушки. Для устранения данной «слабости» применяется камера с расширяющимся кверху сечением. Подобное решение позволяет снизить скорость газов по мере их подъёма и уменьшить высоту камеры [2].

Для предотвращения слеживания и налипания материала внутри бункера в некоторых случаях устанавливается мешалка.

Одной из модификаций сушилки с псевдооживленным слоем является сушилка-гранулятор (СГ) периодического действия, конструкция которой представлена на рисунке 2. Главной особенностью и по совместительству преимуществом данной конструкции является встроенный в сушильную камеру рукавный фильтр, который позволяет уменьшить громоздкую конструкцию и повысить степень очистки сушильного агента.

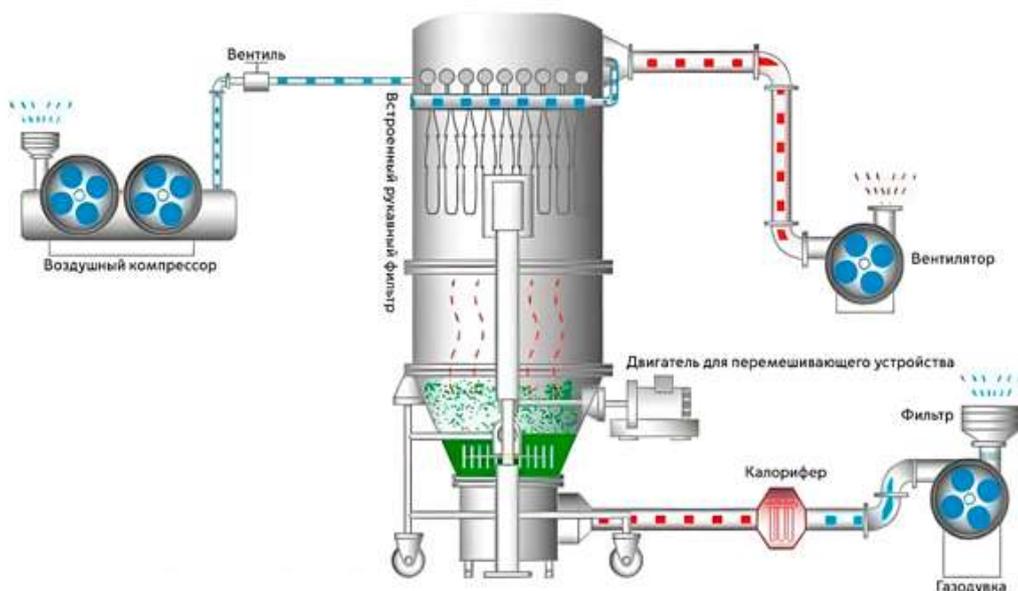


Рисунок 2. Схема сушилки с псевдооживленным слоем с встроенным рукавным фильтром

Продуктовая емкость, загруженная порошкообразным материалом, вдвигается в сушилку и материал «закипает» за счет подачи газодувкой подогретого воздуха под распределительную решетку. На материал подается (разбрызгиванием) связующий раствор. В результате кипения порошка со связующим раствором образуются гранулы и затем сохнут до необходимой влажности. Через время, определяемое технологией, достаточное для образования гранул и их высыхания, прекращается подача воздуха и камера выдвигается из сушилки и устанавливается другая камера. Полученный гранулят поступает на стадию таблетирования. Достоинствами такой установки являются дополнительное перемешивание материала, что обеспечивает равномерность сушки и размер гранулята.

Аэрофонтанные сушилки (рис. 3) в фармацевтической промышленности используются в случае, если частицы высушиваемого продукта крупные и равномерные по плотности, для сушки зернистых не слипающихся, а также для нестойких материалов, способных разлагаться при длительном температурном воздействии. Они отличаются высокой эффективностью, самой низкой стоимостью среди сравниваемых конструкций сушилок, высокой скоростью сушки и непродолжительным контактом материала с осушающим агентом, что и позволяет использовать для просушки термолabileльных материалов.

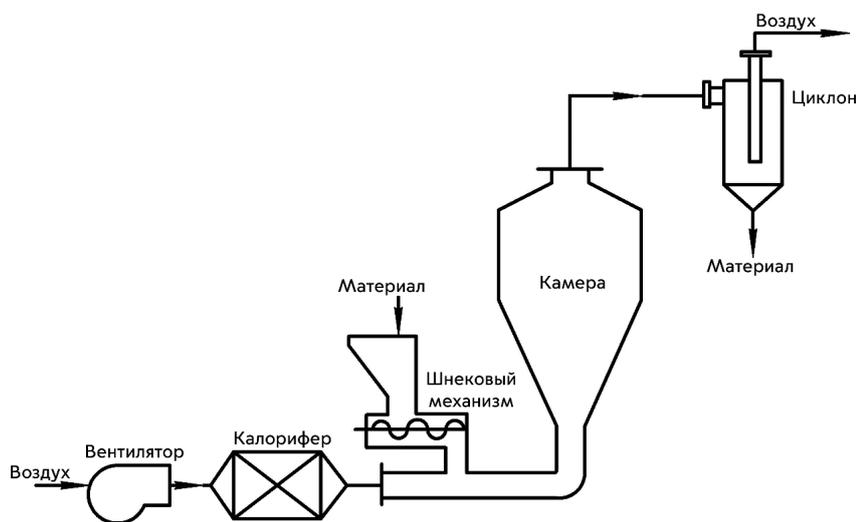


Рисунок 3. Схема аэрофонтанной сушилки

В данном виде сушилок частицы сухого продукта подхватываются осушающим агентом (горячим воздухом) и выносятся под воздействием газа из сушильной камеры с последующим улавливанием в циклоне.

Данный тип сушилки обладает высокой производительностью и работает по принципу прямого контакта высушиваемого материала с нагретым воздухом. В качестве недостатков можно привести неравномерность сушки и крупные габариты.

Самая распространённая по применению в фармацевтической промышленности конструкция состоит из загрузочной воронки, которая также имеет шнековый механизм, вентилятора, калорифера, сушильной камеры и циклона, но также встречаются и другие модели.

Принцип действия данного сушильного аппарата построен на том, что из-за конической формы камеры создаётся две скоростные зоны. Скорость газа внизу камеры превышает скорость осаждения крупных частиц, а сверху – меньше скорости осаждения самых мелких частиц. Таким образом достигается более организованная циркуляция частиц, находящихся в центре при подъёме и ближе к стенкам аппарата при спуске. Подобная циркуляция частиц позволяет более равномерно подвергнуть нагреву все размеры компонентов, находящихся в материале, так как более мелкие частицы поднимаются в область низких температур. Циркуляция материала происходит с частотой, которая зависит от скорости потока воздуха. В широкой части аппарата обычно создается режим кипения с условной скоростью газа по всему сечению  $W_k = (0,2 \div 0,5) \cdot W_v$ . На характер движения частиц влияет отношение максимального диаметра сушильной камеры к минимальному  $D \setminus d$ . С увеличением размеров аппаратов при одном и том же угле конусности отношение  $D \setminus d$  увеличивается. Обычно величину  $D \setminus d$  принимают в пределах от  $3 \div 5$  до 10. Аэрофонтанные сушилки используются для сушки таких препаратов как норсульфазол, анестезин, сульфадимезин [3].

В фармацевтической промышленности применяют для сушки термолабильных продуктов распылительные сушилки (рис. 4), так как высушивание идет быстро (сушка экстрактов лекарственных растений, ферментные препараты, растворы сахаров, кровезаменителей (белковых гидролизатов, поливинилпирролидона, некоторых синтетических лекарственных средств, обезвоживание растворов некоторых антибиотиков), а также используются для получения сухих порошкообразных или гранулированных материалов из суспензий и растворов. К их особенностям можно отнести практически мгновенную сушку материала (в среднем до 30 секунд), за такое время температура поверхности материала, несмотря на высокую температуру сушильного агента ( $180 \div 200 \text{ }^\circ\text{C}$ ), незначительно превышает температуру адиабатического испарения чистого растворителя. Вследствие этого процесс сушки происходит в мягких температурных условиях, что позволяет получить качественный порошкообразный продукт, хорошо растворимый и не требующий дальнейшего измельчения.

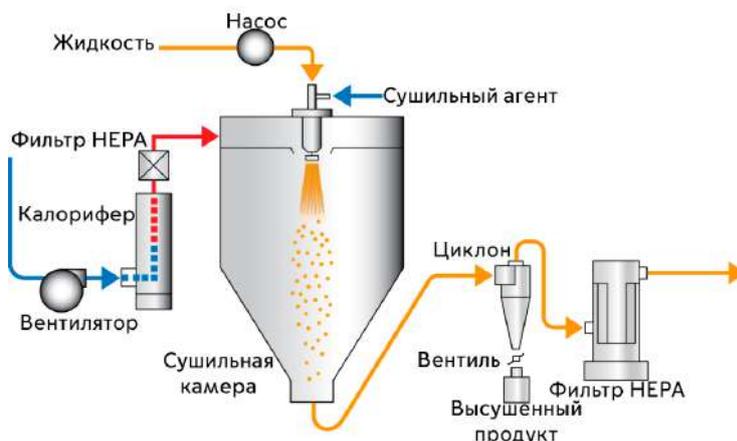


Рисунок 4. Схема распылительной сушилки

Оборудование для распылительной сушилки, как и любое другое, обладает недостатками, среди которых основными являются: громоздкость оборудования и, как следствие, дороговизна и высокое потребление электроэнергии.

Состоит распылительная сушилка из устройства для нагрева воздуха (калорифер), сушильной камеры, механизма для распыления, устройства для подачи и очистки сушильного агента и механизмов для отвода материала и воздуха. В качестве механизма для распыления могут выступать механические и пневматические форсунки, а также центробежные диски.

Распыление центробежными дисками осуществляется без давления и подходит для распыления суспензий и вязких жидкостей, однако требуется большой расход энергии.

Использование механических форсунок является более экономичным, но применяются только для жидкостей, не содержащих твёрдых взвесей, так как крайне чувствительны к засорению.

Применение пневматических форсунок также является дорогостоящим из-за большого расхода энергии, а также их недостатком является неоднородность распыления.

Распылительные сушилки могут работать по принципу прямотока, противотока и смешанного тока, но наибольшее распространение получил именно прямоток ввиду возможности проводить сушку при высоких температурах без перегрева материала.

Для более равномерного распределения сушильного агента в камере может использоваться ввод газа через штуцер, расположенный касательно к корпусу камеры или через ряд щелей по её окружности [4].

При подборе распылительной сушилки для конкретного материала важно учитывать расход испарённой влаги и сушильного агента, однако критическими параметрами станут размер частиц, влагосодержание начального и конечного продукта, а также биохимическая стабильность полученного порошка. Кроме того, в расчётах необходимо предусмотреть диаметр сушильной камеры больше диаметра распыла конкретной выбранной форсунки или дискового механизма во избежание налипания материала на стенки камеры. Ещё одним немаловажным фактором при проведении расчётов является высота сушильной камеры. Данный параметр зависит от времени пребывания капель в сушилке, которое необходимо для высушивания до требуемого уровня содержания влаги. Однако расчёт этой величины является сложным по причине изменения физических свойств, таких как изменение размера капель в процессе сушки [5].

Представленные в работе сушилки имеют индивидуальные конструкционные особенности и, как следствие, различное применение, которое зависит от требований, предъявляемых к качеству конечного продукта и его свойств. Каждый аппарат имеет как достоинства, так и недостатки, но тем не менее каждый из них используется для проведения процесса сушки при производстве лекарственных препаратов.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

61.01.85 Автоматизация и автоматизированные системы

## ЛИТЕРАТУРА

1. Автоматизация технологических процессов при переработке сырья растительного происхождения / Ю. А. Максименко [и др.] // Вестник АГТУ. Серия: Управление, вычислительная техника и информатика. 2014. № 3. с. 21 – 29.
2. Шишацкий Ю. И., Семенихин О. А., Замаев С. М. Сушилка с псевдооживленным слоем для термочувствительных сыпучих материалов: патент РФ 2196285 Заявл. № 2002104432/06, 18.02.2002. Оpubл. 10.01.2003. Бюл. № 1.
3. Аэрофонтанная сушилка: патент РФ 2306509 / О. С. Кочетов, М. О. Кочетова, Г. В. Львов, С. С. Кочетов, С. С. Кочетов. Заявл. № 2006114474/06, 28.04.2006. Оpubл. 20.09.2007. Бюл. № 26.
4. Распылительная сушилка: патент РФ 196162 / А. Д. Монашенко [и др.]. Заявл. № 2019114760, 13.05.2019. Оpubл. 18.02.2020. Бюл. № 5.
5. Максименко Ю. А., Теличкина Э. Р., Феклунова Ю. С. Совершенствование процесса распылительной сушки продуктов из сырья растительного происхождения // Первые международные Лыковские научные чтения, посвященные 105-летию академии А.В. Лыкова. Сборник научных статей, Москва, 22-23 сентября 2015 года. С. 165-168.

## SUMMARY

### PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THE SELECTION OF DRYERS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Svetlova L.A., 3<sup>rd</sup> student

Scientific supervisor: **Aleksandrova L.Y.**, Lecturer, Department of Processes and Apparatuses of Chemical Technology (ORCID: 0000-0002-4444-1030)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

**E-mail:** lidiya.svetlova@spcpcu.ru

Drying is the process of removing excess moisture from solid or liquid materials, resulting in a solid bulk solid (powder). In the pharmaceutical industry, this process is used quite often as a final manufacturing process. Like any other stage of production, drying is an important process, as the quality of the final product depends on it, and it requires specialized machines – dryers.

**Key words:** *aerofountain dryer, fluid bed dryer, spray dryer, machine.*

## REFERENCES

1. Automation of technological processes in the processing of raw materials of plant origin / Maksimenko Yu.A. [et al.] // Vestnik AGTU. Series: Management, computer engineering and computer science. 2014. N. 3. P. 21 – 29. (In Russ.)
2. Shishackij Yu. I., Semenihin O. A., Zamaev S. M. Fluidized bed dryer for heat-sensitive bulk materials: patent RUS 2196285. Appl. N 2002104432/06, 18.02.2002. Publ. 10.01.2003. Byul. N 1. (In Russ.)
3. Aero-fountain dryer: patent RUS N 2306509 / O. S. Kochetov, M. O. Kochetova, G. V. L'vov, S. S. Kochetov, S. S. Kochetov. Appl. N 2006114474/06, 28.04.2006. Publ. 20.09.2007. Byul. N 26. (In Russ.)
4. Spray dryer: patent RUS 196192 / A. D. Monashenko [et al.]. Appl. N 2019114760, 13.05.2019. Publ. 18.02.2020. Byul. N 5. (In Russ.)
5. Maksimenko Yu. A., Telichkina Eh. R., Feklunova Yu. S. Improvement of the spray drying process of products from raw materials of plant origin // The first international Lykov scientific readings dedicated to the 105th anniversary of the Academy A. V. Lykova. Collection of scientific articles, Moscow, September 22-23, 2015. P. 165-168.

УДК 661.123

### ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСТВОРИМОСТИ П-КУМАРОВОЙ КИСЛОТЫ КАК МОДЕЛЬНОЙ ПРИМЕСИ В ТЕХНОЛОГИИ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Степанов К.С., асп. 2 год обучения (ORCID: 0009-0000-5479-5257)

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: stepanov.konstantin@pharminnotech.com

Технологические подходы к получению очищенной глицирризиновой кислоты из корней солодки используют процесс перекристаллизации для очистки, но из-за низкой селективности этого процесса требуется его многократное повторение, что приводит к высоким потерям целевого вещества. Усовершенствование технологии через замену используемых растворителей на более селективные потребует экспериментально проверить большое количество чистых растворителей и их смесей. Чтобы сократить число опытов, необходимо смоделировать растворимость целевого вещества, примесей и, исходя из полученных данных, проверить наиболее перспективные растворителями. Поэтому в рамках данной работы с помощью термодинамической модели NRTL-SAC спрогнозирована растворимость п-кумаровой кислоты как модельной примеси в технологии глицирризиновой кислоты.

**Ключевые слова:** *п-кумаровая кислота, растворимость, экстракция, глицирризиновая кислота, очистка, кристаллизация, прогнозирование, моделирование.*

Наиболее распространенным этапом в технологиях очистки глицирризиновой кислоты из корней солодки является перекристаллизация благодаря простоте выполнения технологической процедуры и возможности промышленного производства большого количества продукта. Однако получение глицирризиновой кислоты высокой степени чистоты требует многократного повторения процедур растворения-кристаллизации и приводит к значительным потерям продукта. Чтобы преодолеть указанные недостатки, необходимо разрабатывать альтернативные подходы к выделению индивидуального вещества, которые должны обеспечивать высокую селективность этапов очистки, то есть достижение наиболее полного выделения целевого вещества с минимальным количеством примесей. Это может быть достигнуто через подбор растворителя и температуры процесса перекристаллизации.

Для успешного выбора условий селективного выделения необходимо ориентироваться на растворяющую способность жидкостей по отношению не только к целевому веществу, но и по отношению к примесям, которые можно получить из литературы и экспериментально. Однако зачастую литературные данные о растворимости биологически активных веществ ограничены только небольшим кругом растворителей и редко представлены точной количественной оценкой. Из-за недостатка сведений о растворимости подбор параметров очистки обычно основан на принципе проб и ошибок. Такой подход требует проведения большого количества опытов, чтобы определить подходящие условия выделения целевых веществ. Это приводит к высоким затратам ресурсов и времени на стадию разработки.

Чтобы уменьшить затраты и получить большой объем данных о растворимости целевых веществ и примесей, целесообразно применять термодинамическое моделирование растворимости. С его помощью рассчитывается растворимость в различных жидкостях и их смесях при разных температурах. Анализ полученных данных позволяет проводить дальнейшие экспериментальные исследования с наиболее перспективными растворителями, которые, исходя из результатов моделирования, должны приводить к желаемому результату. Одной из термодинамических моделей, которые позволяют решать подобные задачи, является модель NRTL-SAC. Она использует небольшой набор известных опытных данных о растворимости изучаемого вещества, для прогнозирования растворимости в различных системах.

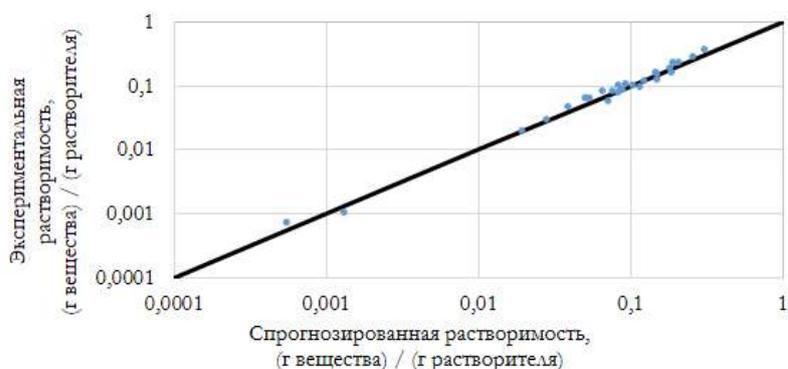
Корни солодки содержат большое количество компонентов, многие из которых не обладают близкими к глицирризиновой кислоте кислотно-основными свойствами и поэтому могут быть отделены от неё перекристаллизацией при изменении pH. Однако некоторые примеси обладают схожими кислотно-основными свойствами, а значит такая процедура очистки

не будет селективной и потребует многократных циклов перекристаллизации. Одними из таких примесей являются соединения, относящиеся к фенольным кислотам, в частности п-кумаровая кислота, идентифицированная в корнях солодки. Для оценки их свойств будем использовать п-кумаровую кислоту, как модельную фенольную кислоту, поскольку по этому соединению в литературе достаточно данных о растворимости для реализации полупрогностической термодинамической модели NRTL-SAC. Следует отметить, что растворимость п-кумаровой кислоты аналогична растворимости глицирризиновой кислоты. Оба вещества являются слабыми кислотами, растворимы в щелочных водных растворах, нерастворимы в холодной воде, углеводородах, растворимы в горячей воде, спиртах, ацетоне, ДМСО. Таким образом, задача выбора растворителя для очистки перекристаллизацией трудно решается без возможности количественно сравнить их растворимости.

В рамках данной работы поставлена следующая цель – оценить растворимость п-кумаровой кислоты, как модельной примеси глицирризиновой кислоты с помощью математического моделирования по методу NRTL-SAC. Для этого поставлены задачи: построить модель NRTL-SAC для п-кумаровой кислоты, оценить точность модели, спрогнозировать растворимость вещества в разных растворителях.

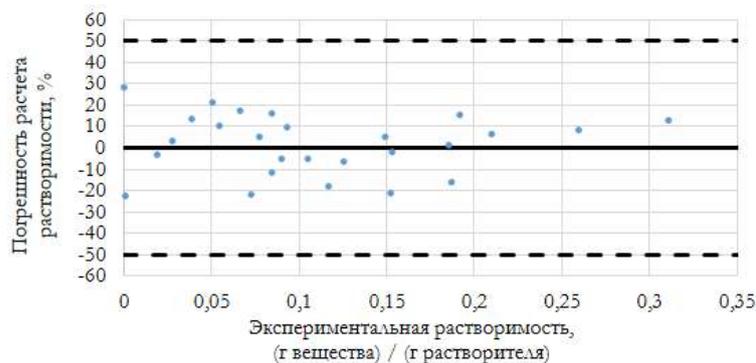
Использованный метод расчёта растворимости с помощью термодинамической модели NRTL-SAC описан в работе [1].

Для построения термодинамической модели NRTL-SAC для п-кумаровой кислоты в качестве входных данных применялись экспериментальные значения растворимости в метаноле, этаноле, пропаноле, изопропаноле, бутаноле, изобутаноле, ацетоне, этилацетате, метилацетате, метилэтилкетоне, трет-амиловом спирте и воде из [2, 3, 4]. Значения растворимости выбраны из диапазона температур от 25 до 45 °С. На рисунке 1 представлен график, на котором изображены литературные значения растворяющей способности жидкостей и полученные для них расчётные данные по модели NRTL-SAC. Точки на графике лежат близко к центральной линии, что означает сопоставимость экспериментальных и спрогнозированных значений.



**Рисунок 1. Сравнение экспериментальных данных растворимости, использованных для регрессии модели, и спрогнозированных по NRTL-SAC**

Чтобы оценить точность модели по входным данным, на рисунке 2 обозначены точки относительной погрешности рассчитанной растворимости для каждого экспериментального значения растворимости. Погрешность модели по входным данным находится в пределах 50 %, что означает достаточную точность построенной модели и её пригодность для прогноза растворяющей способности других жидкостей.



**Рисунок 2. Погрешность расчета растворимости для входных данных по модели NRTL-SAC**

На рисунке 3 представлена зависимость растворимости п-кумаровой кислоты (в мольных долях) от массовой доли этанола в водно-этанольной смеси. Сплошными линиями указаны спрогнозированные данные с помощью модели NRTL-SAC, а точками – экспериментальные значения из [2]. Модель хорошо описывает характер изменения растворимости: прогнозирует высокую растворимость при содержании спирта в смеси более 80 %, резкое снижение растворимости при уменьшении доли спирта с 80 % до 40 % и относительно низкую растворимость при доле этанола менее 30 %. Тем не менее, следует отметить отклонение величины спрогнозированной растворимости от экспериментальной и ожидать наличие подобных расхождений при моделировании других смесей растворителей.

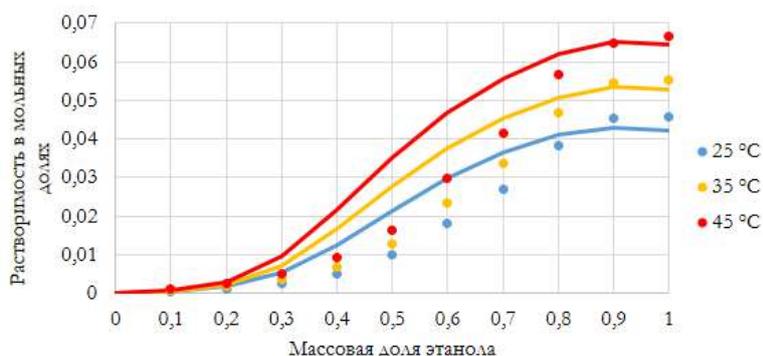


Рисунок 3. Зависимость растворимости п-кумаровой кислоты от доли этанола в водно-этанольной смеси

В таблице ниже представлены результаты моделирования растворимости п-кумаровой кислоты (в граммах вещества на литр растворителя) в некоторых растворителях при 25 °С, информация о которой не представлена в литературе. Из-за погрешности прогноза реальная растворимость будет отличаться от смоделированной, однако следует ожидать, что жидкости, которые по расчёту можно классифицировать как плохие или хорошие растворители, проявят соответствующие растворяющие способности на практике с сопоставимыми значениями растворимости п-кумаровой кислоты. Среди представленных в таблице растворителей гексан и хлороформ имеют относительно низкие растворяющие способности. Диметилсульфоксид, уксусная кислота, пиридин, пропионовая кислота и пропиленгликоль отнесены к жидкостям с высокой растворяющей способностью.

Таблица – Растворимость п-кумаровой кислоты при 25 °С

Растворитель	Спрогнозированная растворимость по NRTL-SAC, г/л
Диметилсульфоксид	362
Уксусная кислота	269
Пиридин	181
Пропионовая кислота	111
Пропиленгликоль	50,8
Гексанола	24,7
Глицерин	19,3
Октанола	13,0
Диэтиловый эфир	9,42
Дихлорметан	8,27
Хлороформ	2,28
Гексан	0,0038

Таким образом, в результате выполнения работы на основе экспериментальных литературных данных для п-кумаровой кислоты построена термодинамическая модель NRTL-SAC, точность модели охарактеризована как достаточно высокая для получения надёжных расчётных данных растворяющей способности, спрогнозирована и оценена растворимость п-кумаровой кислоты в различных растворителях.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств
- 61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

### ЛИТЕРАТУРА

1. Степанов К. С. [и др.]. Применение термодинамических моделей для прогнозирования растворимости биологически активных веществ // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023. Т. 12. N 4. С. 46-53. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1586
2. Ji W. [et al.]. Measurement and correlation of the solubility of p-coumaric acid in nine pure and water+ ethanol mixed solvents at temperatures from 293.15 to 333.15 K // Journal of Chemical & Engineering Data. 2016. Vol. 61(10). P. 3457-3465. DOI: 10.1021/acs.jced.6b00361
3. Vilas-Boas S. M. [et al.]. Solid-liquid phase equilibrium of trans-cinnamic acid, p-coumaric acid and ferulic acid in water and organic solvents: Experimental and modelling studies // Fluid Phase Equilibria. 2020. Vol. 521. P. 112747. DOI: 10.1016/j.fluid.2020.112747
4. Alevizou E. I., Voutsas E. C. Solubilities of p-coumaric and caffeic acid in ionic liquids and organic solvents // The Journal of Chemical Thermodynamics. 2013. Vol. 62. P. 69-78. DOI: 10.1016/j.jct.2013.02.013

## SUMMARY

### THERMODYNAMIC MODELING OF THE SOLUBILITY OF P-COUMARIC ACID AS A MODEL IMPURITY IN GLYCYRRHIZIC ACID TECHNOLOGY

Stepanov K.S., assistant, 2<sup>th</sup> year postgraduate (ORCID: 0009-0000-5479-5257)

Scientific adviser: Sorokin V.V., Ph.D., Head of the Department of Processes and Apparatuses 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:** stepanov.konstantin@pharminnotech.com

Technological approaches to obtaining purified glycyrrhizic acid from licorice roots use a recrystallization process for purification, but due to the low selectivity of this process, it requires repeated repetition, which leads to high losses of the target substance. Improving the technology by replacing the used solvents with more selective ones will require experimental testing of a large number of pure solvents and their mixtures. To reduce the number of experiments, it is necessary to model the solubility of the target substance, impurities and, based on the data obtained, test the most promising solvents. Therefore, within the framework of this work, using the NRTL-SAC thermodynamic model, the solubility of p-coumaric acid, as a model impurity in glycyrrhizic acid technology, was predicted.

**Key words:** *p-coumaric acid, solubility, extraction, glycyrrhizic acid, purification, crystallization, prediction, modeling.*

## REFERENCES

1. Stepanov K. S. [et al.]. Application of Thermodynamic Models to Predict the Solubility of Biologically Active Substances // Drug development & registration. 2023. Vol. 12(4). P. 46-53. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1586 (In Russ.)
2. Ji W. [et al.]. Measurement and correlation of the solubility of p-coumaric acid in nine pure and water+ ethanol mixed solvents at temperatures from 293.15 to 333.15 K // Journal of Chemical & Engineering Data. 2016. Vol. 61(10). P. 3457-3465. DOI: 10.1021/acs.jced.6b00361
3. Vilas-Boas S. M. [et al.]. Solid-liquid phase equilibrium of trans-cinnamic acid, p-coumaric acid and ferulic acid in water and organic solvents: Experimental and modelling studies // Fluid Phase Equilibria. 2020. Vol. 521. P. 112747. DOI: 10.1016/j.fluid.2020.112747
4. Alevizou E. I., Voutsas E. C. Solubilities of p-coumaric and caffeic acid in ionic liquids and organic solvents // The Journal of Chemical Thermodynamics. 2013. Vol. 62. P. 69-78. DOI: 10.1016/j.jct.2013.02.013

УДК 628.16

### СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ ВОДОПОДГОТОВКИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Суязова О.С., студ. 3 курса

Руководитель: Александрова Л.Ю., ст. преподаватель кафедры процессов и аппаратов химической технологии (ORCID: 0000-0002-4444-1030)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

**E-mail:** olga.suyazova@spcru.ru

Изучено влияние водоподготовки на фармацевтическом предприятии на качество готовой продукции, проведен литературный обзор современных методов водоподготовки, а также ее стадий и их составляющих. Выявлена наиболее рациональная схема водоподготовки.

**Ключевые слова:** *электродеионизатор, обратный осмос, вода очищенная, угольный фильтр, обезжелезивающий фильтр.*

Основой любого фармацевтического предприятия является водоподготовка. Она необходима для предварительной очистки водопроводной воды, поступающей на завод, которая в дальнейшем используется в производстве лекарственных средств. Процесс очистки воды один из трудоемких процессов, так как является многостадийным и по его окончании вода по качеству должна соответствовать государственным стандартам, а также требованиям GMP.

**Цель:** представить наиболее рациональную схему водоподготовки на фармацевтическом предприятии.

**Задача:** рассмотреть все процессы, которые необходимы для получения воды высокого качества.

На разных стадиях производственного процесса к воде предъявляются разные требования по ее чистоте, таким образом, существуют следующие типы воды: вода предварительной подготовки (далее ВПП), вода деминерализованная, вода очищенная (далее ВО), вода для инъекций (далее ВДИ). Требования к чистоте воды в соответствии с государственной фармакопеей РФ представлены в таблице [1,2].

Таблица – Фармакопейные требования к чистоте воды

	Вода очищенная	Вода для инъекций
Электропроводность	-	-
Тяжелые металлы	0,5 мг/л	0,5 мг/л
Нитраты	0,2 мг/л	0,2 мг/л
Общий органический углерод	<0,5 мг/л	<0,5 мг/л
Концентрация микроорганизмов	<100 КОЕ/мл	<100 КОЕ/мл
Сухой остаток	0,001 %	0,001 %

Соответственно, для достижения поставленных требований требуется ряд мероприятий, направленных на очистку воды. На рисунке представлена одна из возможных схем водоподготовки на фармацевтическом предприятии.



Рисунок. Блок-схема водоподготовки на фармацевтическом предприятии

### Предварительная подготовка воды

На первом этапе городская вода поступает на предприятие в контактную емкость, не проходя систему нагрева. Задача системы нагрева – поддерживать постоянную температуру питающей воды, около 20 °С. Нагрев выполняется с помощью пластинчатого теплообменника, в который подается промышленный пар под давлением 3 бар. Регулировка выполняется с помощью специального контура, работающего благодаря регулируемому клапану. На теплообменнике может открываться или закрываться байпасная линия, таким образом, на фильтры попадает вода для мойки без подогрева. Потом в зависимости от статуса клапана и текущего значения REDOX на датчике в воду впрыскивается NaClO, перед поступлением в контактную емкость, из которой вода подается с помощью насоса, запускаемого инвертером, в следующий фильтр обезжелезивания и угольный фильтр [3].

Следующая стадия обработки воды – обезжелезивание. Задача обезжелезивающего фильтра: извлечь железо и марганец, окисленные двуокисью марганца (MnO<sub>2</sub>), содержащейся в фильтре. Фильтр предназначен для удаления органических веществ и частиц размером более 80 мкм, содержащихся в воде. Для обезжелезивающего фильтра предусмотрен цикл мойки в течение заданного времени, чтобы вода проходила через весь слой MnO<sub>2</sub>, а не в каких-то определенных его местах. Для поддержания функционирования фильтра рекомендуется проводить обратную промывку минимум один раз в неделю. Для отслеживания качества работы фильтра после него установлена точка отбора проб.

Для корректного отбора проб необходимо сначала пропустить воду в течение 10 минут, затем промыть тару, в которую будут отбираться пробы анализируемой водой без использования каких-либо моющих и дезинфицирующих средств. После завершения подготовительных работ тонкой струей набрать воду под самую крышку, плотно ее закрыть и передать на анализ в аналитическую лабораторию. Предельно допустимая концентрация железа в воде составляет 0,3 мг/л.

После обезжелезивающего фильтра вода поступает на угольный фильтр. Функция угольного фильтра – сорбировать из потока остатки хлора, который может повредить осмотические мембраны, а также извлечь неорганические вещества, хлорсодержащие растворители и пестициды. Для угольного фильтра предусмотрен цикл мойки, ограниченный по времени (он запускается автоматически PLC согласно времени, заданному оператором), чтобы вода правильно проходила через угольные слои и не снижалось качество фильтрации.

Кроме того, для снижения количества микроорганизмов предусмотрен цикл санитизации горячей водой. Санитизация проводится при нагреве воды в колоннах до 80+85 °С с помощью пластинчатого теплообменника, в который подается промышленный пар под давлением 3 бар, посредством насоса осуществляется циркуляция воды в течение заданного времени. В конце цикла колонна охлаждается тем же пластинчатым теплообменником, оснащенный второй линией подачи захлажденной воды. Цикл охлаждения завершен, когда вода достигает температуры 15 °С. Оборудование оснащено одноходовой трубой для подачи на систему обратного осмоса. Вода в трубе не застаивается, поскольку из-за периодической промывки системы обратного осмоса оборудование сливает концентрат, после чего необходима подача свежей воды в напорную емкость, вследствие этого и осуществляется промывка. Качество работы фильтра контролируется, благодаря отбору проб до и после аппарата.

Существует еще ряд способов санитизации угольного фильтра, например, часто используется острый пар, но только в том случае, если материал корпуса фильтра и все входящие в него компоненты способны выдержать требуемые давление и температуру (обычно 121 °С и 0,3 МПа в течение двух часов). Обработка данным способом приводит к образованию мелких частиц активного угля, которые в дальнейшем удаляются путем обратной промывки фильтра с активным углем при его вводе в эксплуатацию.

### **Обратный осмос**

По прохождении обезжелезивающего и угольного фильтра вода направляется на обратный осмос, но перед этим она проходит через картриджный фильтр, со степенью фильтрации 10 мкм, который задерживает песчинки или угольную пыль, которая может случайно попасть (со временем гранулы  $MnO_2$  и угля могут стать меньше и проходить из колонн распределителей).

Далее вода попадает в емкость с ВПП, в отфильтрованную воду выпрыскивается ингибитор накипи (антискалант) для уменьшения осадка, снижения частоты очистки мембран и стабилизации широкого спектра сверхнасыщенных соляных растворов, что предотвращает образование осадка на поверхности мембран, а также образования биопленки.

Качественное удаление свободного хлора угольным фильтром из воды контролируется системой обратного осмоса с помощью анализатора REDOX (окислительно-восстановительный потенциал), он позволяет заранее установить проблему и не допустить попадание воды с хлором в систему обратного осмоса. Если значение REDOX неудовлетворительное, вода возвращается обратно в напорную емкость, расположенную перед обезжелезивающим и угольным фильтрами. Вода наполняет емкость ВПП, откуда всасывается насосом высокого давления, который подает ее на осмотические мембраны. Вода из мембран разделяется на два потока:

1. Концентрированный раствор, который частично восстанавливается с помощью дополнительной осмотической мембраны, после который выходит два потока:

а) концентрированный раствор, который попадает в систему восстановления со специальной мембраной, после чего вода возвращается в емкость для ВПП;

б) пермеат, который поступает в емкость для ВПП, благодаря чему восстанавливается.

2. Деминерализованная вода, которая в зависимости от уровня емкости наполняет ее или рециркулирует в емкость ВПП.

Качество деминерализованной воды измеряется датчиком проводимости и точкой отбора проб. Чтобы обеспечить качество фильтрации осмотическими мембранами, установка сконструирована для следующих процессов:

– химической очистки (выполняется с NaOH или HCl в зависимости от вида загрязнителя) осмотических мембран;

– химической санитизации (перекисью или надуксусной кислотой) осмотических мембран. Трубопровод, соединяющий систему с емкостью для хранения, химически очищается или санитизируется вместе с установкой. Для данной операции на линии рециркуляции к емкости ВПП установлен специальный дополнительный картриджный фильтр со степенью фильтрации 5 мкм.

Далее возможно два варианта получения ВО: пустить воду на вторую ступень обратного осмоса или пустить воду на электродеионизатор.

### **Вторая ступень обратного осмоса**

Задача системы обратного осмоса – снизить количество бактерий, общее количество растворенных твердых частиц и углекислого газа в умягченной воде для получения ВО. Вода наполняет питающую емкость, откуда всасывается насосом и подается под давлением на картриджный фильтр со степенью фильтрации 5 мкм, для частиц (выделяются при мойке кислотой или стандартной мойке), удаленных из химического раствора при санитизации оборудования. Для максимального снижения концентрации углекислого газа в воде выполняется выпрыск каустической соды перед насосом (насос смешивает химикат с водой). При этом остатки  $CO_2$  превращаются в карбонаты  $CO_3$ , которые удаляются из воды осмотическими мембранами в виде солей, таким образом, снижается проводимость пермеата. Выпрыск контролируется рН-метром [AE50-30].

Вода попадает в насос высокого давления, который подает ее на осмотические мембраны. Осмотическая вода, подаваемая на модуль EDI разделяется на два потока:

– концентрированный раствор, который сливается;

– вода очищенная.

Качество выходящей осмотической воды контролируется датчиком проводимости и датчиком температуры (встроенным в датчик проводимости), если один из параметров превышает аварийное значение, ВО сразу отправляется в питающую емкость. Проводимость измеряется без компенсации температуры. ВО из модуля RO, в зависимости от уровня, подается в емкость хранения или рециркулирует в питающий бак. Качество функционирования системы обратного осмоса контролируется при помощи отбора проб после устройства. Чтобы обеспечить качество фильтрации осмотическими мембранами, установка сконструирована для:

– химической очистки (выполняется с NaOH или HCl в зависимости от вида загрязнителя) осмотических мембран;

– химическая санитизация (перекисью или надуксусной кислотой) осмотических мембран. Трубопровод, соединяющий систему с емкостью для хранения, химически очищается или санитизируется вместе с установкой.

### **Электродеионизатор**

Вторым способом получения ВО является поступление деминерализованной воды после обратного осмоса на электродеионизатор. Пермеат поступает на электродеионизатор, в котором происходит очистка воды при помощи сразу трех процессов: ионного обмена, электролиза и регенерации. Благодаря процессу электродеионизации из воды удаляются ионизированные и ионизирующие загрязнения. Таким образом, на выходе с электродеионизатора вода по требованиям к ее чистоте соответствует ВО.

Далее ВО поступает в емкость хранения, откуда идет на потребителей, два из которых – это генерация чистого пара и дистилляция ВДИ.

Таким образом, водоподготовка на фармацевтическом предприятии является основополагающей стадией, требующей контроля качества. В зависимости от типа получаемой воды схема очистки может быть разной по количеству процессов, ступеней очистки, единиц основного и вспомогательного оборудования. Следует отметить, что необходимо контролировать критические параметры качества воды и работы используемого оборудования, с целью предотвращения нежелательных сбоях и обеспечения предприятия категориями воды фармацевтического назначения.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 62.01.85 Автоматизация и автоматизированные системы  
62.01.84 Энергоснабжение, водоснабжение и теплоснабжение

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ФС.2.2.0020.15 Вода очищенная // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3. 2015. URL: <https://pharmacopeia.ru/fs-2-2-0020-15-voda-ochishhennaya/> (Дата обращения: 12.02.2024).
2. ФС.2.2.0019.15 Вода для инъекций // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3. 2015 URL: <https://pharmacopeia.ru/fs-2-2-0019-15-voda-dlya-inektsij/> (Дата обращения: 12.02.2024).
3. Беликов С.Е. Водоподготовка: Справочник. Москва: Аква-Терм, 2007. 240 с.

#### SUMMARY

##### MODERN METHODS OF WATER TREATMENT AT A PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Suyazova O.S., 3<sup>rd</sup> year student

Scientific supervisor: **Aleksandrova L.Y.**, Lecturer, Department of Processes and Apparatuses of Chemical Technology (ORCID: 0000-0002-4444-1030)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

**E-mail:** olga.suyazova@spcpcu.ru

The influence of water treatment at a pharmaceutical enterprise on the quality of finished products has been studied, a literary review of modern methods of water treatment, as well as its stages and their components, has been conducted. The most rational scheme of water treatment has been identified.

**Key words:** *electrodeionizer, reverse osmosis, purified water, carbon filter, degreasing filter.*

#### REFERENCES

1. ПМ.2.2.0020.15 Purified water // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. Vol. 3. 2015. Available at: <https://pharmacopeia.ru/fs-2-2-0020-15-voda-ochishhennaya/> (Accessed: 02.12.2024). (In Russ.)
2. ПМ.2.2.0019.15 Water for injection // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. Vol. 3. 2015 Available at: <https://pharmacopeia.ru/fs-2-2-0019-15-voda-dlya-inektsij/> (Accessed: 02.12.2024). (In Russ.)
3. Belikov S.E. Water treatment: Handbook. Moscow: Aqua-Term, 2007. 240 p. (In Russ.)

УДК 66-02

#### ОБОРОТНОЕ ВОДОСНАБЖЕНИЕ. ГРАДИРНИ

Титова Е.К., студ. 3 курса, Михайлова А.А., студ. 3 курса

Руководитель: **Рубцова А.Н.**, канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0003-1687-1890)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** elisaveta.titova@spcpcu.ru

Градири являются важными компонентами в широком спектре отраслей промышленности и процессов, предназначенными для отвода избыточного тепла, выделяемого во время различных операций. Эффективное охлаждение воды или других теплоносителей имеет решающее значение для поддержания оптимальной производительности машин и оборудования. В связи с этим актуальным является комплексное исследование различных типов градирен, направленное на рассмотрение их функций и выявления преимуществ их применения. Рассмотрены основные системы работы градирен, в которых наиболее эффективно организован теплообмен. Сделан анализ классификации градирен, к которым относятся градирни башенные, вентиляторные и сухие. Кроме того, в этом исследовании наблюдается успешное применение различных типов градирен в таких отраслях, как энергетика, фармацевтическое производство и системы кондиционирования воздуха. В конечном счете, комплексное исследование различных типов градирен, направлено на то, чтобы предоставить инженерам, производственным специалистам и исследователям актуальную информацию для выбора наиболее подходящей конструкции градирни в соответствии с их потребностями.

**Ключевые слова:** *оборотное водоснабжение, градирни, компрессорные станции.*

Градири играют ключевую роль в процессе охлаждения оборотной воды, используемой в различных отраслях промышленности. Этот метод эффективен и экономичен, поскольку позволяет использовать окружающий воздух для охлаждения воды, что особенно важно в случаях, когда необходимо рассеять большое количество тепла.

Градири обеспечивают эффективный теплообмен благодаря большой поверхности контакта воды с воздухом, это способствует быстрому охлаждению оборотной воды и возвращению ее в технологический процесс. Это помогает поддерживать стабильную работу оборудования и повышает эффективность производственных процессов.

Применение градирен позволяет эффективно охлаждать циркуляционную воду без необходимости использования водоснабжения из внешних источников. Градири обладают компактным размером, что позволяет экономить промышленное пространство. Оросительные устройства играют важную роль в процессе охлаждения воды. Они разделяют воду на струи или капли, которые затем стекают по щитам градирни. Это увеличивает контакт воды с воздухом, что способствует более эффективному охлаждению.

Капельные градирни являются одним из наиболее распространенных типов градирен, применяемых для охлаждения больших объемов оборотной воды в промышленности. Они оснащены оросительными устройствами, состоящими из горизонтальных брусков, расположенных по высоте в несколько рядов. Капли воды движутся через эти бруски сверху вниз, контактируя с воздухом и тем самым охлаждаются. Различные варианты расположения брусков, такие как коридорное, шахматное или каскадное, позволяют оптимизировать процесс охлаждения.

Брызгальные градирни, в свою очередь, используют специальные сопла, с помощью которых распыляется вода. Вода охлаждается воздухом, движущимся над брызгальным устройством, и затем она собирается в особом приемнике [1]. Этот тип градирен также является эффективным способом охлаждения воды в промышленных процессах.

Пленочные градирни отличаются тем, что они имеют большую поверхность охлаждения благодаря тому, что вода стекает в виде пленок по щитам. Это снижает аэродинамическое сопротивление и позволяет более эффективно охлаждать воду.

**Башенные** градирни являются одним из наиболее распространенных способов охлаждения циркуляционной воды на ТЭЦ, они являются широко распространенным типом градирен, применяемых в промышленности для охлаждения больших объемов воды в оборотных системах. Они характеризуются высокой эффективностью и экономичностью, что делает их предпочтительным выбором на крупных промышленных предприятиях. Однако следует отметить, что башенные градирни способны обеспечить лишь умеренное охлаждение воды, обычно в пределах 5 °С... 10 °С. Принцип работы башенной градирни основан на процессе контактного охлаждения, при котором вода испаряется при контакте с воздухом, что приводит к поглощению тепла и, следовательно, охлаждению воды.

Корпус таких водоохлаждающих сооружений представляет собой высокую вытяжную башню (отсюда и название этого типа градирен), в них используется воздух естественной тяги, и не применяется дополнительное энергоемкое оборудование. Высота, размеры и форма башенных градирен могут варьировать, это зависит от требуемой производительности установки и климатических условий эксплуатации башни [2]. В основании градирни размещается резервуар (бассейн нужного объема), и для регулирования его уровня он оснащается дополнительно переливным трубопроводом. Именно в него поступает горячая вода, которая остужается до требуемой температуры. Преимущества: высокая эффективность при простоте эксплуатации и обслуживания, продолжительный срок службы, не требуется применять дополнительно электроэнергию. Недостатки: большие занимаемые площади под строительство и относительная дороговизна.

### Вентиляторные градирни

Вентиляторная градирня работает по принципу контакта охлаждаемой воды с потоками атмосферного воздуха, подаваемыми специальными вентиляторами (рис. 1). Эти устройства отличаются от традиционных башенных градирен тем, что они используют вентиляторы для усиления естественной тяги воздуха, создаваемой башней. Такие вентиляторные градирни обеспечивают более высокую производительность [3].

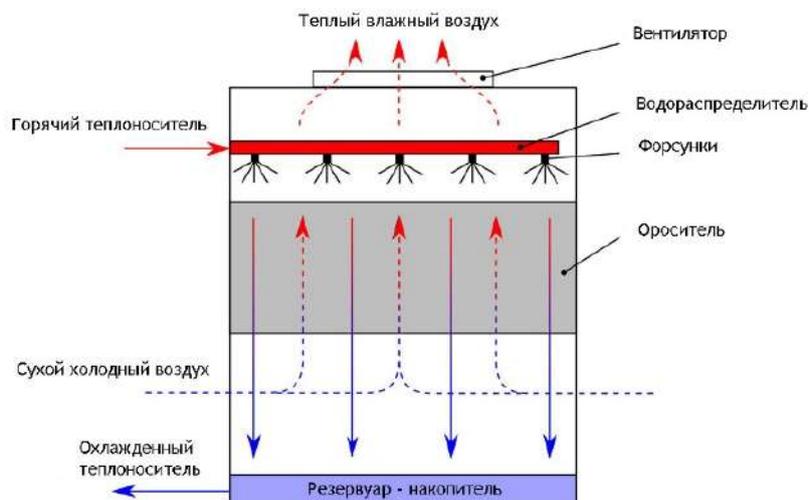


Рисунок 1. Схема работы вентиляторной градирни

В корпусе градирни имеются отдельные секции, и в них расположены автономные вентиляторы. При значительной скорости воздушного потока в вентиляторных градирнях возникает эффект каплеуноса воды. И для предотвращения этого явления применяются водоуловители в виде решеток-жалюзи. Это позволяет минимизировать потери охлаждаемой жидкости. Установка термодатчиков в вентиляционных градирнях для контроля температуры рабочей жидкости позволяют непрерывно отслеживать температуру жидкости и передавать эту информацию в систему управления. На основе данных, полученных с термодатчиков, система управления регулирует частоту вращения вентиляторов с целью поддержания оптимальной температуры жидкости. Так, например, при повышении температуры жидкости система автоматически увеличивает частоту вращения вентиляторов для усиления процесса испарения и охлаждения жидкости. Это позволяет поддерживать стабильные условия работы градирни и предотвращать перегрев системы. Такая автоматизация повышает эффективность установок [4]. В результате своей высокой эффективности, вентиляторные градирни стали популярными в различных производственных отраслях, включая фармацевтическую. Преимущества: невысокая стоимость строительства; эффективность охлаждения; небольшая площадь застройки. Недостатки: затраты на электроэнергию; повышенный каплеунос.

### Сухие градирни.

Сухие градирни способствуют снижению потребления воды за счет отсутствия прямого контакта жидкости с воздухом и ее испарения. Использование сухих градирен, или драйкулеров, особенно важно на предприятиях, где требуется экономия дорогостоящих жидких теплоносителей и пресной воды. В таких системах рабочая жидкость циркулирует в замкнутом пространстве труб теплообменника, который обдувается потоками воздуха для охлаждения [5-8].

Для ускорения процесса охлаждения в сухих градирнях используются мощные вентиляторы, которые создают напор, обеспечивают необходимый объем и скорость передвижения воздушных масс. Это позволяет увеличить эффективность охлаждения рабочей жидкости и снизить расход энергии на процесс охлаждения.

Поскольку вода не вступает в прямой контакт с воздухом и находится в герметичном теплообменнике, то ее потери практически исключаются (рис. 2). При этом жидкость не испаряется и не разбрызгивается, и объем жидкости на выходе из градирни остается таким же, как и на входе, радиаторы герметичны и защищены от загрязнения.

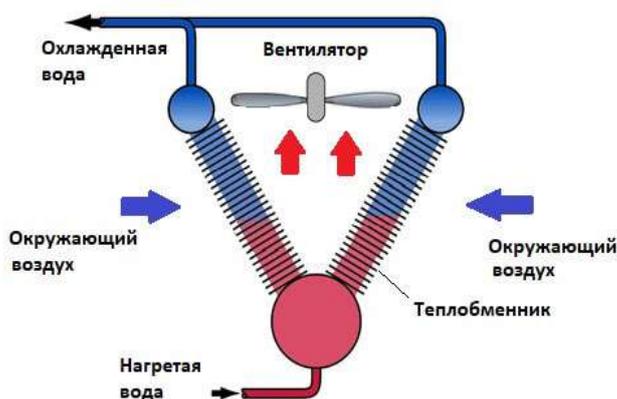


Рисунок 2. Схема работы сухой градирни

Изобретение инженером Форго алюминиевых радиаторных колонн для сухих градирен, выполненных из трубок диаметром 15 мм и реберных пластин толщиной 0,3 мм, действительно стало значимым достижением в области охлаждения рабочих жидкостей. Благодаря этому типу теплообменных радиаторов удалось обеспечить эффективное охлаждение рабочих жидкостей в сухих градирнях. Радиаторные колонны, установленные в окнах-воздуховодах сухих градирен, обеспечивают эффективное охлаждение рабочих жидкостей за счет интенсивного теплообмена между радиаторными колоннами и воздухом, обдувающим их.

Процесс охлаждения состоит из определенных этапов:

1. рабочая жидкость подается в трубки радиатора;
2. металлические ребра теплообменника и стенки трубок обдуваются атмосферным воздухом, его приток обеспечивают вентиляторы;
3. активная отдача тепла от носителя к обдуваемому радиатор воздуху происходит через металл;
4. охлажденная жидкость поступает из градирни.

Тот же принцип заложен в основе действия системы чиллер-фанкойл. При реализации этой схемы теплоноситель сначала направляется в градирню, где происходит начальная фаза его охлаждения, а затем уже поступает в теплообменное устройство чиллера. В нем жидкость охлаждается до заданной температуры.

Преимущества: значительная экономия теплоносителя, сохранение его чистоты, отсутствие внутри градирни коррозии. Недостатки: высокая стоимость, большие габариты, невысокая эффективность охлаждения (температура рабочей жидкости на выходе в среднем на 6 °С выше, чем температура воздуха); возможность замерзания жидкости в теплообменнике при минусовых температурах; необходимость энергозатрат. Возможностей драйкулера хватает, чтобы охладить теплоноситель не более, чем на 5 °С... 7 °С.

Своевременная фармацевтическая промышленность более всех остальных отраслей зависит от качества задействованного оборудования. Каждый из узлов линии по выпуску медицинских препаратов должен соответствовать требованиям

ГОСТов и отвечать запросам эффективности. Полная автоматизация и централизация производственного процесса говорит о необходимости применения современного программного обеспечения и надежных систем охлаждения, обеспечивающих бесперебойное функционирование каждого элемента производственной линии.

#### **Вентиляторные градирни на фармацевтическом предприятии**

Для производства лекарственных препаратов требуется использование разнообразного специального оборудования в зависимости от формы выпуска препарата. Это включает в себя жидкостные смесители, гомогенизаторы, дробилки, прессы, сушильные камеры и другое оборудование. Однако независимо от используемого оборудования производственный процесс начинается с подготовки сырья. Компоненты для лекарственных препаратов поставляются в виде порошка и подготавливаются на производственном участке. Они могут быть изготовлены в химической лаборатории предприятия или закуплены у сторонних производителей. Каждый компонент смешивается в необходимой пропорции и отправляется на следующий этап обработки. Для обеспечения охлаждения системы водоснабжения используются вентиляторные градирни. С помощью интенсивной работы вентиляторов и наличия поддона-накопителя, современные градирни способны обеспечивать необходимую рабочую температуру каждого элемента производственной линии по выпуску лекарственных препаратов. Важным условием для градирен, используемых на предприятиях фармацевтической отрасли, является наличие качественного антикоррозионного покрытия и возможность интеграции в централизованную систему датчиков.

#### **VR градирни NCT – для высокоточных производственных линий.**

Применение вентиляторных градирен отечественного производства на предприятиях, выпускающих лекарственные препараты, актуально по следующим причинам:

- градирни NCT собираются из качественных комплектующих и защищены инновационным антикоррозионным покрытием, не чувствительным к температуре, химическим жидкостям, ультрафиолету и т.д.;
- VR градирни комплектуются встроенным поддоном, что существенно экономит время и средства;
- наличие современного программного обеспечения и электронных датчиков, позволяет градирням NCT работать безупречно в условиях интенсивного производственного процесса.

Таким образом, градирни являются неотъемлемой частью многих промышленных предприятий, поскольку позволяют охлаждать большие объемы воды и отводить избыточное тепло на производстве в процессе изготовления продуктов. Для фармацевтического производства особенно подойдут модульные вентиляторные градирни открытого и закрытого типа с центробежными и осевыми вентиляторами.

### **ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ**

62.01.85 Автоматизация и автоматизированные системы

62.01.84 Энергоснабжение, водоснабжение и теплоснабжение

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Спиридонов А. В., Сафронова Е. В. Повышение энергоэффективности градирен завода «Полимир» ОАО «Нафтан» // Вестник Полоцкого государственного университета. Серия В, Промышленность. Прикладные науки. 2017. N 3. С. 120-125.
2. Сосновский С. К. Оптимальные параметры работы градирен // Технологический аудит и резервы производства. 2012. Т.5. N 1 (7). С. 5-6.
3. Лаптев А.Г., Ведьгаева И.А. Моделирование и модернизация промышленных градирен. // Теплообменные процессы и аппараты химической технологии: Межвузовский тематический сборник научных трудов, Казань 2002. Казань: КГТУ, 2002. С. 170-177.
4. Сафронова Е. В., Спиридонов А. В., Митинов А. В. Конструирование и расчет эффективных струйных аппаратов системы «жидкость–газ» // Вестник Полоцкого государственного университета. Серия В. Промышленность. Прикладные науки. 2016. N 3. С. 190-194.
5. Мильман О. О., Ананьев П. А. Сухие градирни и воздушно-конденсационные установки (обзор) // Теплоэнергетика. 2016. N 3. С. 3-14.
6. Лаптев А.Г., Ведьгаева И.А. Устройство и расчет промышленных градирен. Казань: КГТУ, 2004. 180 с.
7. Масагутов Д. Ф., Пушинов А. С., Трошкин О. А. Малогабаритные градирни для локальных систем оборотного водоснабжения компрессорных станций // Компрессорная техника и пневматика. 2011. N 2. С. 26-26.
8. Митрохин А. В. Обратное водоснабжение: практические основания и специфика зарубежного опыта // Вестник науки. 2020. Т. 3. N 3(24). С. 77-85.

### **SUMMARY**

#### **RECYCLING WATER SUPPLY. COOLING TOWERS**

**Titova E.K.**, 3<sup>rd</sup> year student, **Mikhailova A.A.**, 3<sup>rd</sup> year student

Supervisor: **Rubtsova L.N.**, Ph.D. pharm. Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0003-1687-1890)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** elisaveta.titova@spcpcu.ru

Cooling towers are important components in a wide range of industries and processes, designed to remove excess heat generated during various operations. Effective cooling of water or other heat transfer fluids is critical to maintaining optimal

performance of machinery and equipment. In this regard, a comprehensive study of various types of cooling towers, aimed at considering their functions and identifying the advantages of their use, is relevant. The main operating systems of cooling towers, in which heat exchange is most efficiently organized, are considered. An analysis is made of the classification of cooling towers, which include tower, fan and dry cooling towers. In addition, this study observed the successful application of various types of cooling towers in industries such as energy, pharmaceutical manufacturing and air conditioning. Ultimately, a comprehensive study of the various types of cooling towers aims to provide engineers, manufacturing professionals and researchers with relevant information to select the most appropriate cooling tower design to suit their needs.

**Key words:** *recycled water supply, cooling towers, compressor stations.*

## REFERENCES

1. Spiridonov A.V., Safronova E.V. Increasing the energy efficiency of cooling towers at the Polymir plant of OJSC Naftan // Bulletin of Polotsk State university. Ser. Industry. Applied Science. 2017. N 3. P. 120–125 (In Russ.)
2. Sosnovsky S. K. Optimal parameters of cooling towers // Technological audit and production reserves. 2012. Vol.5(1(7)). P. 5-6. (In Russ.)
3. Laptev A.G., Vedgaeva I.A. Modeling and modernization of industrial cooling towers. // Heat and mass transfer processes and apparatuses of chemical technology: Interuniversity thematic collection of scientific papers, Kazan 2002. Kazan: KSTU, 2002. P. 170-177. (In Russ.)
4. Safronova E. V., Spiridonov A. V., Mitinov A. V. Design and calculation of effective jet devices of the «liquid-gas» system // Bulletin of Polotsk State University. Series B. Industry. Applied Science. 2016. N 3. P. 190-194. (In Russ.)
5. Milman O. O., Ananyev P. A. Dry cooling towers and air-condensing units (review) // Thermal power engineering. 2016. N 3. P. 3-14. (In Russ.)
6. Laptev A.G., Vedgaeva I.A. Design and calculation of industrial cooling towers. Kazan: KSTU, 2004. 180 p. (In Russ.)
7. Masagutov D.F., Pushnov A.S., Troshkin O.A. Small-sized cooling towers for local circulating water supply systems of compressor stations // Compressor technology and pneumatics. 2011. N 2. P. 26-26. (In Russ.)
8. Mitrokhin A.V. Recycling water supply: practical grounds and specifics of foreign experience // Bulletin of Science. 2020. Vol. 3(3(24)). P. 77-85. (In Russ.)

УДК 62-1/-9

## ТОРЦЕВЫЕ УПЛОТНЕНИЯ В ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

**Фомин Н.В.**, студ. 2 курса, **Буденштейн Б.Г.**, студ. 2 курса

Научный руководитель: **Скорых В.А.**, к.т.н., доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** fomin.nikolaj@spcpcu.ru

В данной работе рассматривается вопрос применения торцевых уплотнений на предприятиях химической промышленности. Целью работы является ознакомление читателя с торцевыми уплотнениями. Описываются конструкционные особенности и принцип работы таких уплотнений. Указываются материалы, используемые для создания пар трения, дается классификация по конструкционным особенностям, отмечаются узлы применения.

**Ключевые слова:** *торцевые уплотнения, химическая промышленность, машиностроение.*

На промышленных предприятиях используется множество аппаратов, которые включают в свою конструкцию вращающиеся части. В таких механизмах необходимо обеспечивать герметичности узла соединения вала и корпуса аппарата. Для этого используют уплотнительные устройства различной конструкции. Их можно разделить на две большие группы: контактные и бесконтактные [1].

Бесконтактные, они же динамические, уплотнения – уплотнения, в которых обязательно есть зазор между сопрягаемыми деталями. Их основное назначение – защита рабочей полости и вала от частиц грязи, пыли и прочих внешних воздействий среды. Существенным недостатком этих конструкций является возможность утечки рабочей среды.

Контактные уплотнения имеют механический контакт между деталями, образующий герметичное соединение. К ним относятся манжетные, сальниковые и торцевые уплотнения. Наиболее эффективны и практичны торцевые уплотнения. Их преимуществами являются полная герметичность, длительный срок эксплуатации и отсутствие необходимости в периодическом обслуживании [1].

В аппаратах химико-фармацевтических предприятий, необходимость герметизации оборудования и предотвращения потерь реагентов, полупродуктов и продуктов синтеза или иных процессов выше, поскольку в производстве лекарств используется множество опасных и/или дорогостоящих веществ, среди которых: спирты, арены, эфиры, галогенированные углеводороды, альдегиды и кетоны. Таким образом, для обеспечения герметичных соединений вала и реакторов следует использовать торцевые уплотнения.

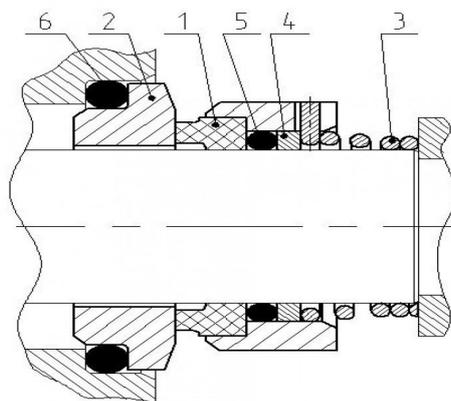
**Цель** – познакомить читателя с устройством, классификацией, применением торцевых уплотнений.

Для достижения цели поставлены следующие **задачи**:

- дать определение торцевым уплотнениям;
- разобрать конструктивные особенности и принцип работы уплотнений;
- описать основные материалы, используемые для изготовления торцевых уплотнений;
- классифицировать торцевые уплотнения по конструкции;
- указать основные узлы применения для данных уплотнений
- Торцевое (механическое) уплотнение – уплотнительный узел, предназначенный для герметизации узла соединения вала с аппаратом (насосом, мешалкой и т.п.).

*Конструктивное исполнение:*

Торцевое уплотнение состоит из двух колец, которые образуют пару трения [2],[3]. Одно из колец неподвижно закреплено на корпусе оборудования (контркольцо). Второе кольцо – подвижное (в осевом направлении), крепится на вал (рис. 1).



**Рисунок 1. Чертеж-схема торцевого уплотнения. 1 – вращающееся кольцо, 2 – неподвижное кольцо, 3 – пружина, 4 – нажимная шайба, 5,6 – резиновые уплотнительные кольца**

Следует отметить, что соприкасающиеся торцы уплотнения имеют очень точную обработку, что позволяет достичь отклонения от плоскости соприкосновения не более 1 мкм. Это обеспечивает минимальный технически возможный зазор между кольцами пары трения [2].

*Принцип работы:*

В конструкцию торцевого уплотнения входит упругий элемент, чаще всего пружина (поз. 3 на рис. 1). Она прижимает подвижное кольцо к контркольцу (поз. 2 на рис.1) и за счет создания контактного давления обеспечивает герметичность узла [4].

При вращении вала, в результате действия силы трения – кольца торцевого уплотнения нагреваются и увеличиваются в размерах (тепловое расширение). Данная деформация компенсируется сжатием/растяжением упругого элемента, и разгерметизации не происходит.

Также используются вторичные уплотнения (поз. 5 и 6 на рис.1) для дополнительной герметизации. Их устанавливают между кольцами, корпусом и валом. Для этих же целей возможно применение манжетных и сильфонных уплотнений [5].

*Материалы*

На выбор материала для изготовления торцевого уплотнения влияет множество факторов: давление рабочей среды, ее агрессивность и химическая активность, скорость вращения вала и так далее. По этой причине рациональный выбор необходимых материалов для изготовления деталей уплотнения осуществляется на основе расчетов, результатов предварительных испытаний и мирового опыта [4].

Для создания колец пары трения применяются такие материалы, как [6]:

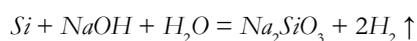
- графит и углеграфит;
- силицированный графит;
- оловянистая бронза;
- керамика (на основе  $Al_2O_3$ );
- карбид кремния и его композиции;
- нитрид кремния;
- карбид вольфрама.

*Графит и углеграфит*

Основными преимуществами графитных торцевых материалов является наличие эффекта «самосмазывания», высокая термостойчивость, а также сравнительная дешевизна. Для устранения пористости графитные детали торцевых уплотнений дополнительно пропитывают смолами. Это повышает их механическую прочность и теплопроводность. Однако, пропитка ограничивает область применения, вследствие сужения диапазона рабочих температур. Вместо смол можно использовать металлы (медь, никель), что еще больше повысит механическую прочность, но сильнее повлияет на рабочую температуру [6].

### *Силицированный графит*

Особого внимания заслуживает силицированный графит. Для получения таких уплотнителей кольца из графита дополнительно пропитывают жидким кремнием. Этот материал обладает сравнительно более низким коэффициентом трения, более устойчив к перепадам температур. Главным его недостатком является невозможность использования колец из силицированного графита при работе со щелочами, т.к. свободный кремний реагирует с гидроксидами (на примере с гидроксидом натрия) [6]:



### *Оловянистая бронза*

Иногда применяются специальные материалы, такие как оловянистая бронза. По сравнению с графитными, кольца из бронзы тверже, прочнее и обеспечивают лучший теплообмен с внешней средой за счет более высокой теплопроводности. Но они не обладают эффектом «самосмазывания», срок их эксплуатации ниже, из-за большей химической активности меди и олова. По ряду этих и некоторых других причин широкого распространения этот материал не получил [6].

### *Керамика (на основе $Al_2O_3$ )*

Керамика на основе оксида алюминия применяется с 1960-х годов. Достоинствами керамики являются твердость, стойкость к истиранию и изнашиванию, химическая устойчивость. Недостатком является плохая теплопроводность [6],[7].

### *Карбид кремния и его композиции*

Изначально, карбид кремния использовался как покрытие на графитовых деталях торцевых уплотнений. Однако, с получением формы реакционно-спеченного карбида кремния (ReSiC) стало возможным изготовление полноценных деталей (колец пар трения).

Наличие свободного кремния в структуре ReSiC определяет некоторые важные свойства карбида, а именно низкий коэффициент трения и низкую химическую устойчивость.

В начале 1980-х годов был разработан карбидокремниевый материал без свободного кремния (SSiC). Как и реакционно-спеченный карбид кремния, данный материал обладает высокой твердостью и теплостойкостью.

Также существуют карбидные композиции с включением свободного углерода. Такие материалы представляют собой смесь графита и ReSiC или чистого карбида кремния. Преимуществами такой карбидокремниевой композиции являются высокая теплопроводность и небольшой коэффициент трения [6].

Кольца, изготовленные из карбида кремния и его вариаций устойчивы к истиранию и коррозии. Чаще всего они используются для герметизации узлов дренажных насосов [7].

### *Нитрид кремния*

Отличительной особенностью нитрида кремния – повышенная устойчивость к образованию трещин в ходе эксплуатации. Это обеспечивает длительный срок службы уплотнений с кольцами, изготовленными из нитрида кремния, и гарантирует высокую надежность уплотнительного узла [4].

### *Карбид вольфрама*

Как и карбид кремния, карбид вольфрама сначала использовался в качестве покрытия на стальных деталях. В дальнейшем данный материала стал применяться для изготовления цельных колец пары трения. Такие кольца обладают высоким модулем упругости, теплопроводностью, износостойкостью, термостойкостью. Дополнительно можно отметить, что прочность деталей из карбида вольфрама примерно в 3-5 раз выше, чем деталей из карбида кремния и керамики [7].

В некоторых случаях возможно применение и специальных материалов. Например, оксидов металлов. Изготовление колец из оксидов – дорогостоящий процесс. Кроме того, такие пары трения чувствительны к ударным нагрузкам, высоким температурам и перепадам температур. Достоинствами «оксидных» колец являются невероятно высокая износостойкость и коррозионная устойчивость [8].

### *Виды торцевых уплотнений*

По конструкции, а точнее по количеству пар колец трения, существуют одинарные и двойные торцевые уплотнения.

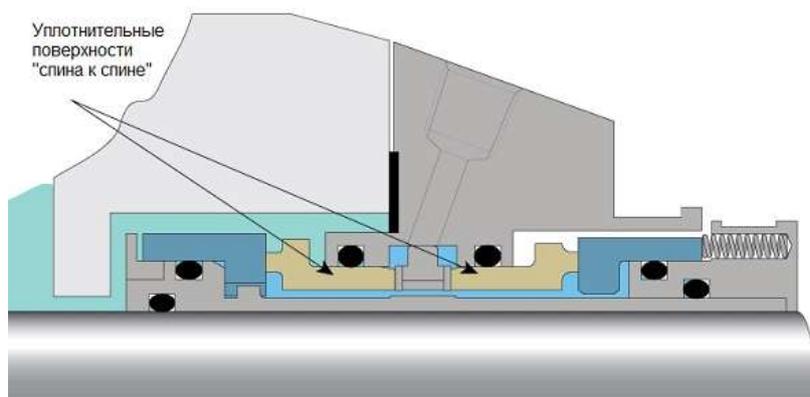
Одинарные уплотнения содержат в своем устройстве только одну пару колец трения. Основными преимуществами таких конструкций являются:

- простота изготовления и эксплуатации;
- дешевизна;
- надежность.

Наибольшее распространение получили двойные торцевые уплотнения. Они состоят из двух пар колец трения, что позволяет обеспечить высокую герметичность соединения и применяются в случаях, когда необходимо обеспечить надежную герметизацию узла для практически полного предотвращения утечки реагента, полуфабриката или продукта.

Следует отметить одну конструкционную особенность двойных торцевых уплотнений: в отличие от одинарных, в двойных уплотнениях существует «запирающая жидкость», которая изолирует рабочие поверхности колец пар трения от рабочей среды, т.е., помимо выской надежности и герметичности, двойные уплотнения имеют более длительный срок службы. В качестве «запирающей жидкости» может выступать вода, различные масла (на минеральной или синтетической основе) и другие жидкости [9].

В зависимости от взаимного расположения и крепления пар трения, двойные торцевые уплотнения делят на уплотнения типа «спина к спине» и уплотнения типа «тандем» [2].



**Рисунок 2. Двойное торцевое уплотнение типа «спина к спине»**

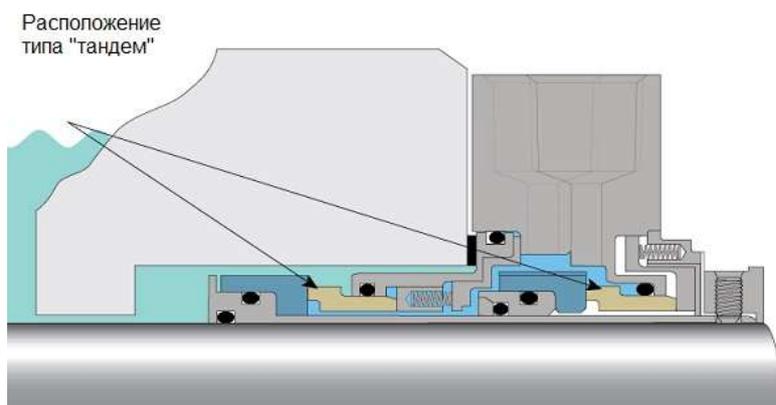
При конфигурации «спина к спине», уплотнения располагаются симметрично друг другу. Дополнительным условием является то, что «затворная жидкость» должна быть под давлением на 0,1-0,3 МПа больше, чем давление в камере аппарата. А это создает риск попадания «затворной жидкости» в рабочую среду при разуплотнении узла [9].

Преимущества конфигурации «спина к спине»:

- компактность;
- не подвержен фреттинг-износу.

Недостатки:

- ограничение по давлению «запирающей жидкости»;
- риск загрязнения рабочей среды «запирающей жидкостью» в случае поломки.



**Рисунок 3. Двойное торцевое уплотнение типа «тандем»**

В конструкции типа «тандем» два одинарных уплотнения ориентированы одинаково и расположены последовательно. Такая конфигурация применяется в условиях высокого давления рабочей среды. «Затворная жидкость», в большинстве случаев, находится под давлением, близком к атмосферному [9].

Преимущества конфигурации «тандем»:

- отсутствие риска утечки «затворной жидкости» в рабочую среду;
- высокая герметичность узла;
- нет особых ограничений по давлению «запирающей жидкости».

Недостатки:

- сложность конструкции;
- дороговизна;
- возможность попадания рабочей среды, содержащей загрязняющие вещества или абразивные частицы в конструкцию уплотнения при поломке.

*Узлы применения*

Торцевые уплотнения нашли широкое применение в промышленности. Они используются для герметизации:

1. узлов роторно-пульсационных аппаратов;
2. соединений в насосном оборудовании;
3. ввода мешалок в емкостных аппаратах.

Торцевые уплотнения являются надежным решением для герметизации узлов соединения вала и корпуса. Они обладают простой конструкцией, устойчивостью к высоким температурам, давлениям, агрессивным средам, отличаются долгим сроком службы и не требуют постоянного обслуживания.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

55.03.39 Уплотнения

55.39.37 Насосостроение

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Уплотнение вала. Контактные и бесконтактные уплотнения. // HighExpert. URL: [https://www.seals.highexpert.ru/publications/ms\\_woa\\_contact.html?ysclid=lseykph5fx565374616](https://www.seals.highexpert.ru/publications/ms_woa_contact.html?ysclid=lseykph5fx565374616) (Дата обращения: 12.02.24).
2. Торцевое уплотнение. Принцип работы. Стандарты и ГОСТ. // HighExpert. URL: [https://www.seals.highexpert.ru/publications/ms\\_how\\_work\\_standards.html](https://www.seals.highexpert.ru/publications/ms_how_work_standards.html) (Дата обращения: 12.02.24).
3. Ивахненко Ю. А., Варрик Н. М. Материалы для высокотемпературных уплотнений (обзор) // Труды ВИАМ. 2015. N 6. – С. 7-16
4. Голубев А.И. Торцевые уплотнения вращающихся валов. – 2-е изд. – Москва: Машиностроение, 1974. – 212 с.
5. Торцевые (механические) уплотнения для насосов // Zenova. URL: <https://zenova.ru/articles/torcevyje-mehaničeskije-uplotnenija-dlya-nasosov?ysclid=lsex4vhib303186285> (Дата обращения: 10.02.2024).
6. Торцевые уплотнения. Материалы колец пары трения. // HighExpert. URL: [https://www.seals.highexpert.ru/publications/ms\\_seal\\_rings\\_materials.html?ysclid=lsetny4gzk224613032](https://www.seals.highexpert.ru/publications/ms_seal_rings_materials.html?ysclid=lsetny4gzk224613032) (Дата обращения: 12.02.24).
7. Материалы торцевого уплотнения // ПТК «НОВАТОР». URL: <https://ptknovator.ru/katalog/torcevyje-uplotneniya-nasosov/materialy-torcevogo-uplotneniya/> (Дата обращения: 12.02.2024).
8. А.А. Скаскевич, В.А. Струк. Основы герметологии. – Гродно: ГРГУ, 2010. – 140 с.
9. Двойные торцевые уплотнения // Промхимтех. URL: <https://promhimtech.ru/product/tortsevyje-uplotneniya/dvoynye-tortsevyje-uplotneniya/> (Дата обращения: 12.02.2024).

## SUMMARY

### MECHANICAL SEALS IN THE CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Fomin N.V., 2<sup>nd</sup> year student, Budenshtein B.G., 2<sup>nd</sup> year student

Scientific adviser: Skorykh V.A., Ph.D., Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: [fomin.nikolaj@spcpu.ru](mailto:fomin.nikolaj@spcpu.ru)

This paper discusses the issue of using mechanical seals at chemical industry enterprises. The purpose of the work is to familiarize the reader with mechanical seals. The design features and operating principle of such seals are described. The materials used to create friction pairs are indicated, a classification is given according to design features, and application components are noted.

**Key words:** *mechanical seals, chemical industry, mechanical engineering.*

## REFERENCES

1. Shaft seal. Contact and non-contact seals. // HighExpert. Available at: [https://www.seals.highexpert.ru/publications/ms\\_woa\\_contact.html?ysclid=lseykph5fx565374616](https://www.seals.highexpert.ru/publications/ms_woa_contact.html?ysclid=lseykph5fx565374616) (Accessed: 12.02.24). (In Russ.)
2. Mechanical seal. The principle of operation. Standards and GOST. // HighExpert. Available at: [https://www.seals.highexpert.ru/publications/ms\\_how\\_work\\_standards.html](https://www.seals.highexpert.ru/publications/ms_how_work_standards.html) (Accessed: 02.12.24). (In Russ.)
3. Ivakhnenko Yu. A., Varrik N. M. Materials for high-temperature seals (review) // Proceedings of VIAM. 2015. N 6. P. 9-18. (In Russ.)
4. Golubev A.I. Mechanical seals of rotating shafts. – 2nd ed. – Moscow: Mashinostroenie, 1974. – 212 p.
5. Mechanical seals for pumps // zenova. Available at: <https://zenova.ru/articles/torcevyje-mehaničeskije-uplotnenija-dlya-nasosov?ysclid=lsex4vhib303186285> (Accessed: 10.02.2024). (In Russ.)
6. Mechanical seals. The materials of the friction pair rings. // HighExpert. Available at: [https://www.seals.highexpert.ru/publications/ms\\_seal\\_rings\\_materials.html?ysclid=lsetny4gzk224613032](https://www.seals.highexpert.ru/publications/ms_seal_rings_materials.html?ysclid=lsetny4gzk224613032) (Accessed: 12.02.2024). (In Russ.)
7. Materials of the mechanical seal // ПТК «INNOVATOR» Available at: <https://ptknovator.ru/katalog/torcevyje-uplotneniya-nasosov/materialy-torcevogo-uplotneniya/> (Accessed: 12.02.2024). (In Russ.)
8. А.А. Скаскевич, В.А. Струк Fundamentals of hermeology: Grodno: GRGU, 2010. – 140 p.
9. Double end seals // Promhimtech. Available at: <https://promhimtech.ru/product/tortsevyje-uplotneniya/dvoynye-tortsevyje-uplotneniya/> (Accessed: 12.02.2024). (In Russ.)

## О ДИЗАЙНЕ ПРОТОЧНОГО DIY-МИНИРЕАКТОРА ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ПРОЦЕССОВ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ХЛОРИРОВАНИЯ

Фридман Н.А., асп. 3 года обучения

Руководитель: Фридман И.А., док. техн. наук, профессор  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация  
E-mail: nikita.fridman@spcru.ru

Рассмотрены принципиальные структуры строения мини- и микрореакторов, разобрано строение каналов-капилляров микрореактора. Поднят вопрос о том, что из себя представляет миниреактор и предложено определение. В работе обсуждается возможность разработки DIY- (Do-It-Yourself, дословный перевод – сделай сам) прототипа миниреакторной установки для проведения процессов нуклеофильного хлорирования.

**Ключевые слова:** *фармацевтические субстанции, реакции нуклеофильного хлорирования, реакторы, микрореакторы, миниреакторы.*

В настоящий момент большое количество публикаций, исчерпывающих обзоров и патентов свидетельствуют о роли проточной химии в устойчивом синтезе для удовлетворения потребностей фармацевтической и не только промышленности. Последние десятилетия все больше и больше для этих целей используют, помимо классических химических реакторов, микрореакторы, но кроме них есть еще один класс, который несправедливо не затронут, такой как миниреакторы. В свою очередь стоит дополнить, что сейчас этот класс реакторов еще не совсем сформирован и точного определения, что же такое миниреактор попросту нет, хотя потенциально, такой класс реакторов может содержать плюсы микрореакторов, при этом всем его производительность будет больше. Отсюда вытекает **цель** работы – сформировать понятие о том, что из себя может представлять миниреактор и для чего его можно использовать.

Очень важным аспектом применения любой реакторной техники, построение (синтез) аппаратурных схем реакторных установок [1]. Следует отметить, что в принципе эту структуру аппаратурных схем можно представить несколькими блоками:

1. Блок входной, блок приемки и временного хранения исходных реагентов, растворителей, катализаторов и технологических газов;
2. Блок первичного дозирования и приготовления рабочих растворов смесей (дисперсий) и технологических газов;
3. Блок сосредоточенного или распределенного дозирования входящих продуктов в реактор. Реактор с блоками внутреннего теплообмена, слияния и разделения потоков;
4. Блоки внешней теплообменности, разделения и рециркуляции продуктов.

Замечание: при общности такой принципиальной структуры конкретные схемы разнообразны как по топологии, так и по применяемому оборудованию. С этих позиций мы и анализируем существующие схемы.

С наших позиций более простым объектом представляются микрореакторы, на сегодня все микрореакторы, с точки зрения гидроаэродинамики, представляют собой каналы-капилляры круглого или некруглого, приближенного к квадрату, поперечного сечения, характеризующиеся эквивалентным диаметром  $D_{экв}$  от 0,5 до 2 мм, как правило, относительная длина капилляра превышает  $D_{экв}$  в 100 и более раз ( $L/D$  больше или равно 100).

В большинстве источников фигурируют два основных вида микрореакторов, пластинчатые микрореакторы «чипы» и «Т-образные», по большей части они очень похожи, но «Т-образные» применяются для капельной микрофлюидики [2]. Основными составляющими любого микрореактора, являются: система подачи жидких компонентов, например шприцевые, перистальтические либо нагнетательные насосы [3, 4]; микрореакторная пластина с различной геометрией каналов, которые разделены на два типа: каналы миксерной зоны и каналы реакторной зоны. Миксерная зона важна для дестабилизации потоков, длина и вид миксерной зоны может меняться в зависимости от реакции и присутствующих в ней разных фаз. В реакционной зоне, происходит непосредственно сама химическая реакция [5]. Системы нагрева или охлаждения, может быть представлена по-разному, как в виде пластинчато-модульной системы, рубашки, электронагревателем [6] и с помощью микроволновых волн [7]. По имеющимся экспериментальным данным с точки зрения характеристик явлений переноса, микрореакторы являются диффузионными реакторами вытеснения.

Основой любого микрореактора, являются геометрические каналы, представляющие собой или плоскую спираль архимеда, или плоскую змейку, или объемную спираль (пружину). Следует отметить, что каналы типа плоской спирали и объемной спирали после прохождения зоны смешения и зоны стабилизации потока создают течения с регулярным профилем, при этом следует отметить, что в этих каналах проявляется кориолисово ускорение, обеспечивающее дополнительное кольцевое перемешивание текущей струи. Каналы типа плоской змейки являются иррегулярными, хотя здесь существует два типа изгибов: плоский змеевик с круглыми переходами и квадратными со скругленными углами эквивалентным радиусом 5-10  $D_{экв}$ , как показали исследования, змеевиковый тип канала является оптимальным для получения максимального выхода, длину и количество поворотов (колен) данного канала можно варьировать, что особенно важно для реакций со сложной кинетикой [5]. Также в зоне искривления канала (колена) возникает кориолисово ускорение. Геометрия профиля канала в микрореакторах определяет эффективность процесса. Небольшие (микрометровые) размеры канала не позволяют достичь турбулентного режима, следовательно диффузия играет ключевую роль в перемешивании фаз. Изменение геометрии канала влияет на температуру, давление и перемешивание фаз в процессе [5]. Исследование

влияния расходов жидкостей на эффективность смешения в микрочипе змеевикового типа показало, что ключевую роль играют области изгибов микрореактора, где наблюдается большой локальный перепад давления и высокие значения чисел Рейнольдса и Дина. Уменьшение длины микроканалов в микрореакторе может снизить перепад давлений без ухудшения эффективности смешения, что повысит его энергоэффективность. Также с увеличением расхода жидкости требуется меньше микроканалов для поддержания постоянного режима смешения, что также снизит перепад давлений и улучшит энергоэффективность микрореактора [8].

В данной работе мы рассматриваем термин «миниреактор» как некое устройство для проведения типовых химических реакций, структурные элементы которого могут достигать миллиметровых размеров, в то время как «микрореактор» – устройство, структурные элементы которого могут достигать микрометровых размеров.

Тем не менее любая аппаратная установка тем рентабельнее, чем больше процессов на ней можно провести, варьируя технологические параметры процесса, а также меняя конфигурацию самой схемы. Говоря о микрореакторной технике, следует отметить, что в ней можно провести реакции нуклеофильного хлорирования; есть целый перечень АФС, в стадии производства которых присутствует данная реакция и все процессы осуществляются либо в сходных по свойствам растворителях (ДХЭ, толуол, бензол), либо в избытке реагента, при этом диапазон температур сходен, как правило, не выше 120 °С: Сарколизин, Допан, Пирроксан, Хлоракон, Бутироксан, Амиказол, Сибазон, Пиримидант, Димедрол, Амедин, Хлорозил, Циклозил, Бензацин, Метацин, Хлорбутин, Бромизовал, Бромизовалериановый эфир, Бендамустин, Цистамин и Цигерол. Это наглядно указывает на принципиальные сходства процессов и, следовательно, на возможность проведения их в одном и том же аппарате [9]. Можно предположить, что проведение сходных по механизму процессов (с достаточным эффектом по выходу) в миниреакторах возможно, учитывая, что миниреактор представляет собой увеличенную версию микрореактора со своими возможными особенностями, о проведении реакции нуклеофильного хлорирования данного перечня АФС уже есть статьи [9, 10, 11].

Говоря о разработке дизайна DIY прототипа миниреактора – он будет схожим с микрореактором, в свою очередь, предполагаем шприцевые насосы, Т-образный смеситель и реакционную камеру, состоящую из змеевика в рубашке. Как показали эксперименты – вполне возможно создать работающий микрореактор, используя при сборке готовые детали, находящиеся в широком доступе, либо детали, произведенные с использованием метода 3D-печати, а также open-source продуктов как в области программного, так и аппаратного обеспечения [2].

Таким образом, в результате проделанной работы было выдвинуто определение термину «миниреактор», сформирована цель его использования и предложен конструктивный дизайн DIY прототипа.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

61.45.31 Органические синтетические лекарственные вещества

## ЛИТЕРАТУРА

1. ОСТ 64-02-003-2002. Стандарт отрасли Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения. Москва: Министерство промышленности, науки и технологий, 2002. 83 с.
2. Подушов М. А. Разработка DIY-установки для капельной микрофлюидики // Научное приборостроение. 2023. Т. 33. N 3. С. 3-26.
3. Iakovlev A. P., Erofeev A. S., Gorelkin P. V. Novel pumping methods for microfluidic devices: a comprehensive review // Biosensors. 2022. Vol. 12(11). P. 956. DOI: 10.3390/bios12110956
4. Mavrogianis N. [et al.]. Microfluidics made easy: a robust low-cost constant pressure flow controller for engineers and cell biologists // Biomicrofluidics. 2016. Vol. 10(3). DOI: 10.1063/1.4950753
5. Шишанов М. В. [и др.]. Моделирование проточных микрореакторов // Современные наукоемкие технологии. Региональное приложение. 2023. N 3 (75). С. 97-106.
6. Kunz U., Turek T. Flow through reactors for organic chemistry: directly electrically heated tubular mini reactors as an enabling technology for organic synthesis // Beilstein Journal of Organic Chemistry. 2009. Vol. 5(1). P. 70. DOI: 10.3762/bjoc.5.70
7. Ребров Е. В. Микроволновой органический синтез в микроструктурированных реакторах // Российский химический журнал. 2011. Т. 55. N 2. С. 34-42.
8. Лобасов А. С., Минаков А. В. Численное исследование смешения двух жидкостей в змеевиковом проточном микрореакторе // Физика водных растворов: Сборник трудов VI всероссийской конференции, Москва, 13-15 ноября 2023 года. Москва: Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, 2023. С. 71.
9. Фридман Н. А. Возможности осуществления процессов нуклеофильного хлорирования в проточных микрореакторах // Молодая фармация – потенциал будущего: итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием. Сборник материалов конференции, Санкт-Петербург, 01 марта – 11 2023 года. – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. С. 50-55.
10. Молдавский А. Л. [и др.]. Новые подходы к совершенствованию микрореакторного синтеза бендамустина // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. Т. 9. N 1. С. 13-17. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-13-17

11. Молдавский А. Л., Юраков А. М., Лалаев Б. Ю. Разработка технологии получения субстанции «бендамустина гидрохлорид» в проточном микрореакторе // Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии: Сборник докладов Пятой Междисциплинарной конференции и Фармакологии, 15-18 сентября 2019 года/ Под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. Москва: Издательство «Перо», 2019. С. 188.

## SUMMARY

### ABOUT THE DESIGN OF A FLOW-THROUGH DIY MINI-REACTOR FOR THE IMPLEMENTATION OF NUCLEOPHILIC CHLORINATION PROCESSES

Fridman N.A., 3<sup>rd</sup> year PhD student

Academic advisors: Fridman I.A., Doctor of Tech. Sciences, Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

E-mail: nikita.fridman@spcpcu.ru

The basic structures of the structure of mini- and microreactors are considered, the structure of the channels-capillaries of the microreactor is analyzed. The question of what a mini reactor is is raised and a definition is proposed. The paper discusses the possibility of developing a DIY (Do-It-Yourself) prototype of a mini reactor plant for conducting nucleophilic chlorination processes.

**Key words:** *pharmaceutical substances, nucleophilic chlorination reactions, reactors, microreactors, minireactors.*

## REFERENCES

1. OST 64-02-003-2002. Industry standard Medical industry products. Technological production regulations. Contents, procedure for development, coordination and approval. Moscow: Ministry of Industry, Science and Technology, 2002. 83 с. (In Russ.)
2. Poldushov M.A. Razrabotka DIY-ustanovki dlya kapel'noj mikrofluidiki // Nauchnoe priborostroenie. 2023. Vol. 33(3). P. 3-26. (In Russ.)
3. Iakovlev A. P., Erofeev A. S., Gorelkin P. V. Novel pumping methods for microfluidic devices: a comprehensive review // Biosensors. 2022. Vol. 12(11). P. 956. DOI: 10.3390/bios12110956
4. Mavrogiannis N. [et al.]. Microfluidics made easy: a robust low-cost constant pressure flow controller for engineers and cell biologists // Biomicrofluidics. 2016. Vol. 10(3). DOI: 10.1063/1.4950753
5. Shishanov M. V. [et al.]. Simulation of flow microreactors // Modern science-intensive technologies. Regional application. 2023. N 3(75). P. 97-106. (In Russ.)
6. Kunz U., Turek T. Flow through reactors for organic chemistry: directly electrically heated tubular mini reactors as an enabling technology for organic synthesis // Beilstein Journal of Organic Chemistry. 2009. Vol. 5(1). P. 70. DOI: 10.3762/bjoc.5.70
7. Rebrov E. V. Mikrovolnovej organicheskiy sintez v mikrostrukturirovannykh reaktorah // Rossijskiy himicheskiy zhurnal. 2011. T. 55. N 2. P. 34-42. (In Russ.)
8. Lobasov A. S., Minakov A. V. Numerical study of the mixing of two liquids in a coil flow microreactor // Physics of aqueous solutions: Collection of proceedings of the VI All-Russian Conference, Moscow, November 13-15, 2023. Moscow: Institute of General Physics named after. A.M. Prokhorov Russian Academy of Sciences, 2023. P. 71. (In Russ.)
9. Fridman N. A. Possibilities of implementing nucleophilic chlorination processes in flow microreactors // Young pharmacy – the potential of the future: results of the competitive program of scientific works of the XIII All-Russian scientific conference of schoolchildren, students and graduate students with international participation. Collection of conference materials, St. Petersburg, March 01 – 11, 2023. – St. Petersburg: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. P. 50-55. (In Russ.)
10. Moldavsky A. L. [et al.]. New approaches to improving bendamustine microractor synthesis. Drug development & registration. 2020. Vol. 9(1). P. 13–17. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-13-17 (In Russ.)
11. Moldavsky A. L., Yurakov A. M., Lalaev B. Yu. Development of technology for obtaining the substance «bendamustine hydrochloride» in a flow microreactor // Molecular and biological aspects of chemistry, pharmaceuticals and pharmacology: Collection of reports of the Fifth Interdisciplinary Conference and Pharmacology, September 15-18, 2019 / Edited by K.V. Kudryavtsev and E.M. Panina. Moscow: Pero Publishing House, 2019. P. 188 (In Russ.)

## РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ И ПРОВЕРКА НА ПРОЧНОСТЬ ХИМИЧЕСКОГО АППАРАТА С ПЕРЕМЕШИВАЮЩИМ УСТРОЙСТВОМ В ВИРТУАЛЬНОЙ СРЕДЕ

Цветкова Е.О., студ. 2 курса

Руководители: Недосекова Т.С., кандидат технических наук, доцент кафедры процессов и аппаратов химической технологии, Скорых В.А., кандидат технических 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: cvetkova.elizaveta@spcru.ru

В данной работе рассмотрены способы построения цифровой модели и расчет прочностных характеристик перемешивающего устройства аппаратов фармацевтической промышленности средствами системы автоматизированного проектирования КОМПАС, что позволяет существенно ускорить процесс прочностного расчета и конструирования перемешивающих устройств, оптимизировать использование материалов при минимальных затратах.

**Ключевые слова:** прочностной расчет, мешалка, перемешивающее устройство, 3D модель.

Перемешивающие устройства применяются для гомогенизации смесей и используются на всех фармацевтических предприятиях. Главным компонентом перемешивающего устройства является мешалка. Для нормальной работы аппарата мешалка должна сохранять свои конструктивные особенности и прочностные показатели в течение всего периода эксплуатации аппарата. Расчет прочности – процесс достаточно долгий и трудоемкий, для сокращения времени, требуемого на расчеты, применяют системы автоматизированного проектирования (САПР) [1].

**Целью и задачами** данной работы является проверка достоверности расчета прочности в виртуальной среде САПР КОМПАС-3D по построенной цифровой модели.

Мешалка аппарата – это сборочный узел, состоящий из трех элементов: собственно мешалки, вала и шпонки, соединяющей вал и мешалку. Согласно заданию и ГОСТ 20680–86 был проведен теоретический расчет аппарата с перемешивающим устройством с подбором элементов конструкции – трёхлопастной мешалки [2], устанавливаемой на валу диаметром 60 мм, построена цифровая модель и рассмотрены две модификации – со стандартной и нестандартной ступицей (рис. 1).

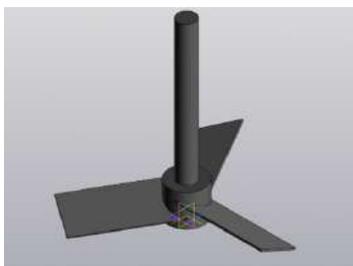


Рисунок 1. Трёхлопастная мешалка, цифровая модель

Для проверки теоретических расчетов проводилось исследование в приложении АРМ-FEM для КОМПАС-3D, предназначенном для выполнения прочностных расчетов твердотельных моделей [3] и визуализации результатов этих расчетов.

В состав АРМ-FEM входят инструменты подготовки деталей и сборок к расчёту, задания граничных условий и нагрузок, а также встроенные генераторы конечно-элементной сетки (как с постоянным, так и с переменным шагом) и постпроцессор. Этот функциональный набор позволяет смоделировать твердотельный объект и комплексно проанализировать поведение расчётной модели при различных воздействиях с точки зрения статике, собственных частот, устойчивости и теплового нагружения.

### Расчет прочности в АРМ FEM.

Процесс расчета прочности в АРМ-FEM включает в себя:

- подготовка модели: задание закреплений, задание нагрузок, задание совпадающих поверхностей;
- разбиение и расчет: генерация конечно-элементной сетки (КЭ-сетки), настройки параметров расчета, выполнение прочностного расчета;
- вывод результатов: вывод цветowych карт результатов, реакции в опорах, генерация файла-отчета.

В качестве материала для изготовления элементов мешалки была выбрана конструкционная низколегированная сталь 09Г2С ГОСТ 19281-2014, применяемая для сортового и листового проката.

### Характеристики материала, требуемые для расчета прочности модели:

Модуль упругости нормальный – 200000 Н/мм<sup>2</sup>

Коэффициент Пуассона – 0,3

Плотность – 7,85 кг/мм<sup>3</sup>

Температурный коэффициент линейного расширения – 1,2e-05 1/°C

Теплопроводность – 5,5e-05 Вт/(°C\*мм)

Удельная теплоемкость – 462 Дж/(кг\*°С)  
 Предел прочности при сжатии – 410 Н/мм<sup>2</sup>  
 Предел прочности (временное сопротивление) – 500 Н/мм<sup>2</sup>  
 Предел текучести – 256 Н/мм<sup>2</sup>  
 Предел выносливости при растяжении – 186 Н/мм<sup>2</sup>  
 Предел выносливости при кручении – 137 Н/мм<sup>2</sup>

**Подготовка модели.**

**Задание закрепления объектов производится в панели «Закрепления».**

Для расчета прочности мешалки фиксируем основание вала мешалки в роторе с помощью «Закрепления по нормали».

**Задание нагрузок производится в панели «Нагрузки».**

Согласно исходным данным, мы задаем давление 1,09 Н/мм<sup>2</sup>, действующее на поверхность мешалки. Команда «Давление» позволяет задать равномерно распределенное давление, воздействующее по нормали к поверхностям трехмерной модели.

С помощью команды «Линейное ускорение» задаем линейное ускорение вдоль оси Z величиной 9,81 м/с<sup>2</sup>, эквивалентное ускорению свободного падения для объекта.

Команда «Распределенный момент» позволяет приложить равномерный момент по площади к поверхности трехмерной модели, либо по длине к ребру. По результатам расчетов прикладываем к основанию вала распределенный момент Mz величиной 62276 Н\*мм.

С помощью команды «Температура» задаем всем поверхностям температуру 68 °С.

Команда «Гидростатическое давление» прикладывает к поверхности или ребру объекта гидростатическое давление. Задаем плотность жидкости 979840000 кг/мм<sup>3</sup> и выбираем поверхности, на которые жидкость оказывает давление.

**Задание совпадающих поверхностей** производим с помощью функции «Автопоиск» во вкладке «Закрепления» с помощью инструмента «Совпадающие поверхности». Выбираем тип контакта «Скользящий контакт», так как мы рассматриваем соединение шпонкой.

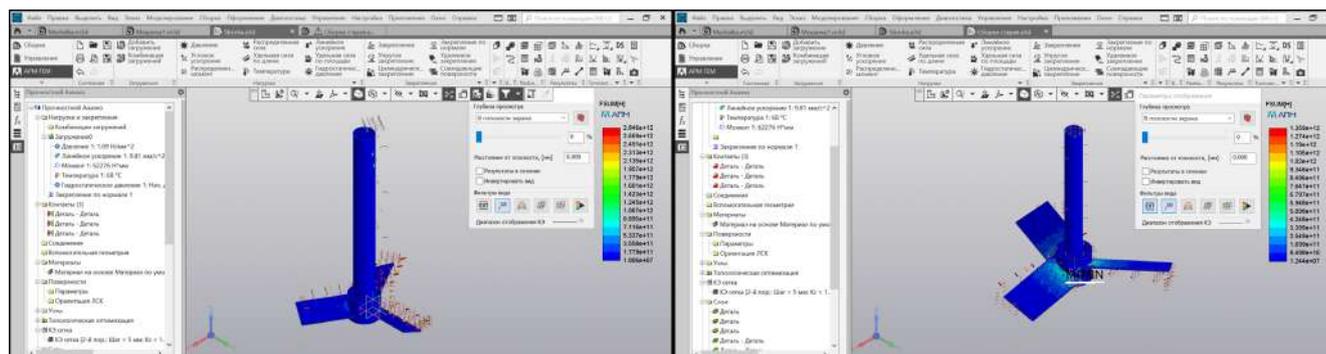


Рисунок 2. Карта нагрузок: слева – мешалки с нестандартной ступицей; справа – мешалки со стандартной ступицей

**Разбиение и расчет.**

Генерация конечно-элементной сетки производится с помощью инструмента «Генерация КЭ сетки» в панели «Разбиение и расчет». Генерация сетки конечных элементов – это разбиение анализируемого объекта на множество одинаковых многогранников, для каждого из которых затем рассчитывается непосредственное воздействие нагрузки и других элементов.

Параметры КЭ сетки, используемой для разбиения моделей:

Наименование	Значение
Тип элементов	10-узловые тетраэдры
Максимальная длина стороны элементов, мм	5
Максимальный коэффициент сгущения на поверхности	1,2
Коэффициент разряжения в объеме	1
Количество конечных элементов	74044
Количество узлов	133453

Результат разбиения моделей – рис. 3, для мешалки с нестандартной ступицей сетка строится аналогично.

Далее в панели разбиение выбираем команду «Расчет» и производим расчет прочности для комбинации загружений, заданных ранее.

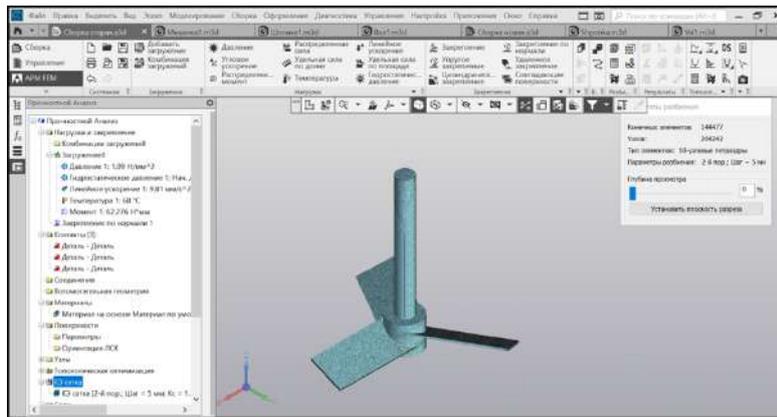


Рисунок 3. Сгенерированная расчетная сетка конечных элементов для мешалки со стандартной ступицей

### Результаты расчетов.

В панели «Результаты» используем команду «Карта результатов». Команда «Карта Результатов» вызывает диалоговое окно для выбора результатов расчета и дальнейшего их просмотра. В поле *Тип результатов* выбирается тип результатов для построения карты, к которым относятся: напряжения, нагрузки, перемещения, коэффициент запаса, главные напряжения, усталость, полные деформации и главные напряжения в векторной форме.

Для наших моделей мы рассмотрели карты напряжений, нагрузок и перемещений.

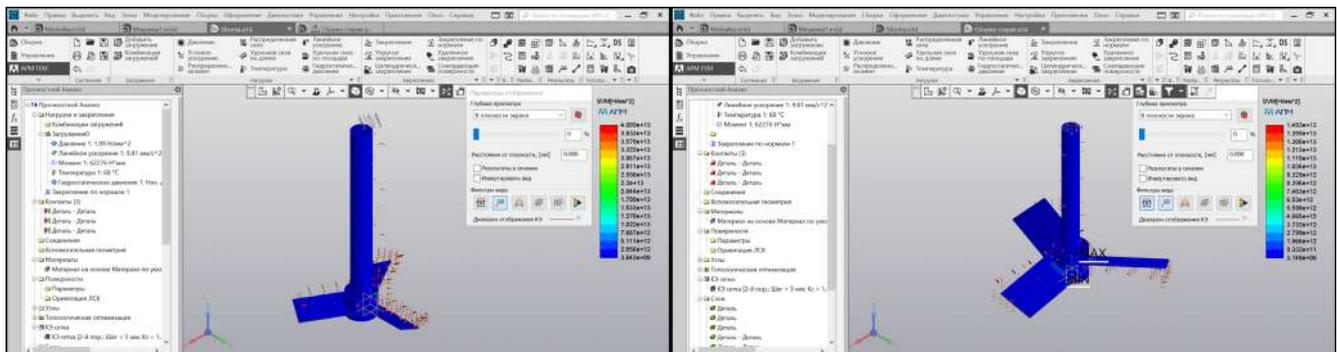


Рисунок 4. Карта напряжений: слева – мешалки с нестандартной ступицей; справа – мешалки со стандартной ступицей

На картах напряжений видно, что обе модели практически не испытывают напряжения. Максимальное напряжение наблюдается в области крепления лопастей мешалки к ступице.

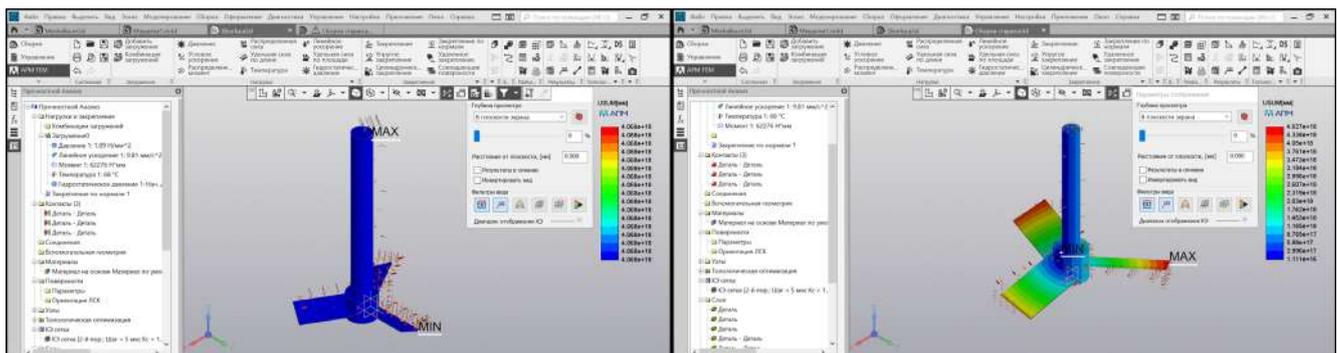


Рисунок 5. Карта деформаций: слева – мешалки с нестандартной ступицей; справа – мешалки со стандартной ступицей

На полученных картах (рис. 4, 5) видно, что мешалка с нестандартной ступицей подвергается минимальным нагрузкам, тогда как лопасти мешалки со стандартной ступицей подвергаются видимым нагрузкам у оснований лопастей. Здесь мы видим, что мешалка с нестандартной ступицей практически не деформируется. У мешалки со стандартной ступицей можно заметить существенную деформацию лопастей, можно сделать вывод, что в данных условиях, они не обладают достаточной жесткостью.

Как и предсказывала теоретическая модель, вал мешалки прошел проверку на виброустойчивость и не подвергся прогибу под действием центробежных сил.

На основании полученных данных можно сделать следующие **ВЫВОДЫ**:

Библиотека ANSYS-FEM программы КОМПАС-3D может быть использована для проведения прочностных расчетов для аппаратов фармацевтической промышленности.

Расчеты прочности, проведенные в программе КОМПАС-3D, относительно быстрые, точные и информативные, что позволяет оперативно проверять и изменять модель аппарата на всех этапах проектирования.

Использование одной виртуальной среды системы автоматизированного проектирования КОМПАС с встроенными приложениями позволяет существенно ускорить и оптимизировать процесс прочностного расчета, конструирования перемешивающих устройств, а также создания необходимой для изготовления документации.

Поведение 3D модели соответствует поведению теоретической модели мешалки, однако для построения теоретической модели собственно мешалки необходимы дальнейшие исследования.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

81.14.13 Методы проектирования и конструирования

61.13.00 Процессы и аппараты химической технологии

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Биткина Е.Е., Федоров Н.А. Функциональные возможности модуля АРМ FEM в КОМПАС-3D. // Научное и техническое обеспечение АПК, состояние и перспективы развития: Сборник трудов IX Международной научно-практической конференции, посвященной 105-летию ФГБОУ ВО Омский ГАУ – Омск, 27 апреля 2023. Омск: Изд-во ФГБОУ ВО Омский ГАУ, 2023. С. 420-423.

2. АТК 24.201.17-90. Мешалки. Типы, параметры, основные размеры, конструкции. Министерство тяжелого машиностроения СССР, 1991. 7 с.

3. ГОСТ 2.052-2021. Электронная модель изделия. Москва: Стандартинформ, 2021. 2 с.

#### SUMMARY

#### DEVELOPMENT OF A MODEL AND STRENGTH TESTING OF A CHEMICAL APPARATUS WITH A MIXING DEVICE IN A VIRTUAL ENVIRONMENT

**Tsvetkova E.O.**, 2<sup>nd</sup> year student

Scientific supervisors: **Nedosekova T.S.**, cand. of Technical Sciences, docent of the department of processes and devices of chemical technology,

**Skorykh V.A.**, cand. of Technical Sciences, docent of the department of processes and devices of chemical technology

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

**E-mail:** cvetkova.elizaveta@spcpu.ru

In this article the methods of constructing a digital model and calculating the strength characteristics of a mixing device of pharmaceutical industry devices by means of the «КОМПАС» computer-aided design system are considered, which allows significantly speeding up the process of strength calculation and design of mixing devices, optimizing the use of materials at minimal cost.

**Key words:** *strength calculation, mixer, mixing device, 3D model.*

#### REFERENCES

1. Bitkina E.E., Fedorov N.A. Functional capabilities of the APM FEM module in «КОМПАС-3D» // Scientific and technical support of the agro-industrial complex, state and prospects of development: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference dedicated to the 105th anniversary of the Omsk State Agrarian University – Omsk, April 27, 2023. Omsk: Publishing house of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Agrarian University, 2023. P. 420-423. (In Russ.)

2. АТК 24.201.17-90. Stirrers. Types, parameters, basic dimensions, designs. Ministry of Heavy Engineering of the USSR, 1991. 7 с. (In Russ.)

3. GOST 2.052-2021. Electronic product model. Moscow: Standardinform, 2021. 2 с. (In Russ.)



**ОРГАНИЗАЦИОННО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ  
И ПРАВОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ РОССИЙСКОЙ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ  
И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ ГРИППОМ, ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

Алексеева А.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Симакова Е.К.**, кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация  
**E-mail:** anna.alekseeva@spspu.ru

Данная статья посвящена анализу заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом, динамике вакцинации против гриппа в Российской Федерации в период с 2018 г. по 2022 г. Приведены основные показатели заболеваемости гриппом, количество зарегистрированных случаев острых респираторных вирусных инфекций и количество вакцинированных человек против гриппа. Проиллюстрирована динамика заболеваемости гриппом.

**Ключевые слова:** анализ заболеваемости, грипп, инфекция, ОРВИ, COVID-19, вирусы, вакцинация.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп представляют собой наиболее часто встречающиеся заболевания у людей. В Российской Федерации (РФ) более 90 % всех регистрируемых инфекционных болезней составляют острые респираторные вирусные инфекции, в том числе грипп, доля которого составляет 5–15 % всех острых респираторных вирусных инфекций. По данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации ежегодно около 30 млн случаев заболеваний ОРВИ, включая грипп, регистрируют во всех субъектах РФ [1].

Инфекции передаются воздушно-капельным путем, особенно при кашле, чихании или разговоре с зараженным человеком, а также через контакт с инфицированными поверхностями. ОРВИ и грипп могут привести к различной степени тяжести заболевания, от легкой простуды до более серьезных осложнений. Именно поэтому важно проводить систематический мониторинг и анализ заболеваемости этими инфекциями.

**Цель и задачи** данной работы – проанализировать заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом, отследить динамику вакцинации против гриппа в Российской Федерации в период с 2018 г. по 2022 г.

За последние три столетия произошло по меньшей мере 10 глобальных пандемий гриппа, 3 из них – в прошлом веке, в том числе «испанка» 1918–1919 гг.

Эпидемиологический анализ заболеваемости населения России гриппом и острыми респираторно-вирусными инфекциями проводится регулярно в рамках мониторинга общественного здоровья. Для этого собираются данные о количестве заболевших, распространении вирусов, возрастных и географических особенностях заболеваемости, а также эффективности вакцинации. Эти данные используются для оценки эпидемиологической ситуации, прогнозирования распространения заболеваний и разработки мер по их предотвращению и контролю, а также для общественного просвещения и улучшения гигиенических условий.

Из анализа Государственных докладов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ» в 2018–2022 годах следует, что:

1. Суммарное число заболевших гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями в сезон 2017–2018 гг. составило 565 824 случая (в т. ч. гриппом – 1 988 случаев), что на 3,9 % меньше заболеваемости в сезон 2016–2017 гг. Заболеваемость гриппом в 2018 году составила 26,33 на 100 тыс. населения, что ниже на 24,5 % заболеваемости 2017 года (34,86 на 100 тыс.), а детского населения – 113,90 на 100 тыс. населения для возрастной группы 1–2 года и 93,91 на 100 тыс. населения – у детей 3–6 лет. В преддверии эпидемического сезона 2018–2019 гг. против гриппа привито около 70,9 млн человек, что составило 49 % от численности населения страны, в том числе 17,88 млн детей (около 61 % от численности детского населения) [4].

2. В 2019 году отмечалось незначительное снижение заболеваемости ОРВИ в сравнении с двумя предшествующими годами, показатель заболеваемости составил 20355 на 100 тыс. населения, переболело 20,4 % населения страны (зарегистрировано 29 млн случаев). Заболеваемость гриппом в 2019 году составила 37,31 на 100 тыс. населения. Заболеваемость гриппом детского населения составила 95,92 на 100 тыс. населения, у возрастной группы 1–2 года – 176,64 на 100 тыс. населения, у детей 3–6 лет – 131,28 на 100 тыс. населения. В результате подготовки к эпидемическому сезону 2019–2020 гг. против гриппа привито около 72 млн человек, что составило 49,1 % от численности населения страны, в том числе 18,36 млн детей [5].

3. В 2020 году отмечался значительный рост заболеваемости ОРВИ в сравнении с предыдущим годом (на 11,5 %) и среднесезонным значением – на 8,8 % (2019 г. – 20354,99 на 100 тыс. населения), показатель заболеваемости составил 22710,99 на 100 тыс. населения. Переболело 22,7 % населения страны (зарегистрировано 33,3 млн случаев). Резкий рост заболеваемости ОРВИ объясняется тем, что в 2020 году случаи COVID-19 с клиническими проявлениями ОРВИ были включены в государственное статистическое наблюдение вместе с другими случаями ОРВИ. С начала 2021 года COVID-19 учитывается отдельно. Заболеваемость гриппом в 2020 году составила 35,07 на 100 тыс. населения, что ниже показателя прошлого года на 6 %, среднего многолетнего показателя (2010–2019 гг.) 52,55 на 100 тыс. населения на 33,3 %. Заболеваемость гриппом детского населения составила 92,97 на 100 тыс. населения, у возрастной группы 1–2 года – 144,08 на 100 тыс. населения, у детей 3–6 лет – 113,43 на 100 тыс. населения. В результате

подготовки к эпидемическому сезону 2020–2021 гг. привито против гриппа более 85,89 млн человек, что составило 59 % от численности населения страны, в том числе привито более 19,62 млн детей [6].

4. В начале 2021 года заболеваемость гриппом была низкой, и случаи обнаружения вирусов гриппа были единичными. Это было связано с эффективными противоэпидемическими мерами, направленными на предотвращение распространения COVID-19, которые активно принимались как в России, так и в других странах мира. Заболеваемость гриппом в 2021 г. составила 14,96 на 100 тыс. населения, что ниже показателя прошлого года более чем в 2,3 раза. В Российской Федерации зарегистрировано 38,44 млн случаев острых инфекций верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (ОРВИ), что составляет 75,8 % от числа всех инфекционных и паразитарных болезней, выявленных в 2021 г. Охват прививками против гриппа населения Российской Федерации в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. составил 47,3 % (привито 69 122430 человек), что ниже показателя за предыдущий год на 19,5 % [7].

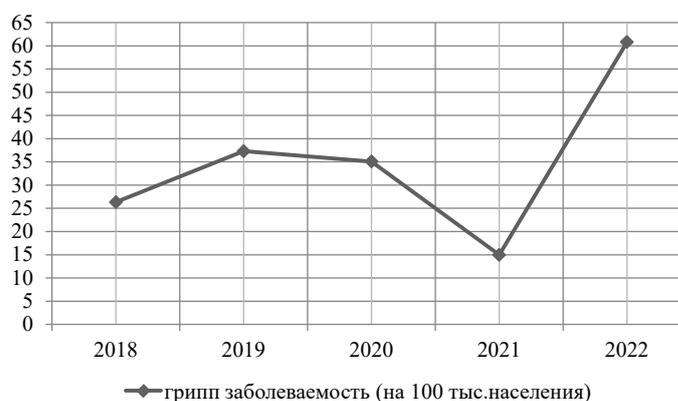
5. За 2022 год в Российской Федерации было зарегистрировано 42,4 млн случаев острых инфекций верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (ОРВИ), показатель заболеваемости составил 29059,21 на 100 тыс. населения. В сравнении с предыдущим 2021 годом отмечен рост заболеваемости ОРВИ на 10,7 %. Заболеваемость гриппом в 2022 г. составила 60,80 на 100 тыс. населения, что выше показателя прошлого года в 4 раза (2021 г. – 14,96 на 100 тыс. населения). Заболеваемость гриппом детского населения регистрировалась на уровне 165,8 на 100 тыс., что в 2,9 раза выше данного показателя за 2021 г. (56,9 на 100 тыс. населения). Во время подготовки к эпидемическому сезону гриппа 2022–2023 гг. в Российской Федерации было вакцинировано против гриппа 77 504115 человек, охват прививками против гриппа населения Российской Федерации составил 52,8 %, что выше показателя за предыдущий год на 12,2 % [8].

В таблице представлены численность населения, показатели заболеваемости гриппом на 100 тыс. населения, количество зарегистрированных случаев ОРВИ и количество вакцинированных человек против гриппа в период с 2018 г. по 2022 гг.

**Таблица – Заболеваемость ОРВИ и гриппом в Российской Федерации (РФ) в 2018-2022 гг.**

№	Год	Численность населения	Показатель заболеваемости гриппом на 100 тыс. населения	Зарегистрировано случаев ОРВИ, млн	Вакцинировано против гриппа, млн человек
1	2	3	4	5	6
1	2018	146 880 432	26,33	30,81	70,9
2	2019	146 780 720	37,31	29,00	72,0
3	2020	146 748 590	35,07	33,30	85,89
4	2021	147 182 123	14,96	38,44	69,1
5	2022	146 980 061	60,80	42,40	77,5

На рисунке приводится динамика заболеваемости гриппом (на 100 тыс. населения).



**Рисунок. Динамика заболеваемости гриппом (на 100 тыс. населения)**

В результате проделанной работы можно сделать вывод, что 2018 г. заболеваемость гриппом отражает снижение на 24,5 % по сравнению с 2017 годом. Представители Минздрава отметили, что повышение уровня вакцинации среди населения в Российской Федерации сыграло важную роль в улучшении ситуации.

В 2020 году отмечалось снижение заболеваемости гриппом, что означает уменьшение на 6 % по сравнению с 2019 годом. Многие эксперты отметили, что распространение вирусов гриппа снизилось из-за пандемии, которая началась в южном полушарии в 2020 году.

В начале 2021 года заболеваемость гриппом находилась на уровне межэпидемии, и вирусы гриппа выявлялись в отдельных случаях. Это было обусловлено активными мерами по предотвращению распространения возбудителя COVID-19, которые были приняты в России и в других странах мира.

В 2022 году показатель заболеваемости гриппом превышает показатель прошлого года более чем в 4 раза. Во время эпидемического сезона 2021–2022 гг. были выявлены особенности, связанные с активностью вирусов гриппа на фоне распространения нового коронавируса SARS-CoV-2 (его вариантов Delta и Omicron).

Таким образом, эпидемиологический анализ заболеваемости населения России гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями позволяет выявить основные факторы, способствующие распространению инфекций, выявить проблемные моменты, определить наиболее уязвимые группы населения и разработать эффективные стратегии по их контролю и предотвращению.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.33.43 Эпидемиология

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ющук Н.Д., Хадарцев О.С. Профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций с учетом особенностей их эпидемического процесса (материалы для подготовки лекции) // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2018. № 2 (25). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-grippa-i-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infektsiy-s-uchetom-osobennosti-ih-epidemicheskogo-protssesa-materialy-dlya> (дата обращения: 26.01.2024).
2. Бурашникова И.П., Вайтович М.А., Шрейдер И.В., Крива А.С., Усков П.А., Михайлова О.А., Логиновских Н.В. Эпидемиологический надзор за инфекциями верхних и нижних дыхательных путей в Омской области // Национальные приоритеты России. 2017. № 4 (26). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskij-nadzor-za-infektsiyami-verhnih-i-nizhnih-dyhatelnyh-putej-v-omskoj-oblasti> (дата обращения: 26.01.2024).
3. Кареткина Г.Н. Грипп, ОРВИ: проблемы профилактики и лечения // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2015. № 4 (13). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gripp-orvi-problemy-profilaktiki-i-lecheniya> (дата обращения: 27.01.2024).
4. О санитарно-эпидемиологического обстановке в Российской Федерации: гос. доклад за 2018 г. // Москва : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2019. 267 с.
5. О санитарно-эпидемиологического обстановке в Российской Федерации: гос. доклад за 2019 г. // Москва : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2020. 298 с.
6. О санитарно-эпидемиологического обстановке в Российской Федерации: гос. доклад за 2020 г. // Москва : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2021. 255 с.
7. О санитарно-эпидемиологического обстановке в Российской Федерации: гос. доклад за 2021 г. // Москва : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2022. 340 с.
8. О санитарно-эпидемиологического обстановке в Российской Федерации : гос. доклад за 2022 г. // Москва : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023. 368 с.

## SUMMARY

### PROMOTION SYSTEM OF ANTIVIRAL DRUGS UNDER MODERN CONDITIONS

Alekseeva A.A., 2<sup>st</sup> year master student

Adviser: **Simakova E.K.**, Candidate of Economics Sciences, Associate Professor of Economics and Management department  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation  
**E-mail:** [anna.alekseeva@spcpcu.ru](mailto:anna.alekseeva@spcpcu.ru)

This article is devoted to the analysis of the incidence of acute respiratory viral infections and influenza, the dynamics of vaccination against influenza in the Russian Federation in the period from 2018 to 2022. The main indicators of influenza incidence, the number of registered cases of acute respiratory viral infections and the number of people vaccinated against influenza were carried out. The dynamics of influenza incidence is illustrated.

**Key words:** *morbidity analysis, influenza, infection, SARS, COVID-19, viruses, vaccination.*

## REFERENCES

1. Yushchuk N.D., Khadartsev O.S. Prevention of influenza and acute respiratory viral infections, taking into account the peculiarities of their epidemic process (materials for preparing the lecture) // Infectious diseases: News. Opinions. Education. 2018. No. 2 (25). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-grippa-i-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infektsiy-s-uchetom-osobennosti-ih-epidemicheskogo-protssesa-materialy-dlya> (date of access: 26.01.2024). (In Russ).
2. Burashnikova I.P., Vaitovich M.A., Shreider I.V., Kriva A.S., Uskov P.A., Mikhailova O.A., Loginovskikh N.V. Epidemiological surveillance of upper and lower respiratory tract infections in the Omsk region // National priorities of Russia. 2017. No. 4 (26). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskij-nadzor-za-infektsiyami-verhnih-i-nizhnih-dyhatelnyh-putej-v-omskoj-oblasti> (date of access: 26.01.2024). (In Russ).
3. Karetkina G.N. Influenza, ARVI: problems of prevention and treatment // Infectious diseases: News. Opinions. Education. 2015. No. 4 (13). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gripp-orvi-problemy-profilaktiki-i-lecheniya> (date of access: 26.01.2024). (In Russ).
4. On the sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation: state report for 2018 // Moscow : Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2019. 267 p.

5. On the sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation: state. report for 2019 // Moscow : Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2020. 298 p.
6. On the sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation: state. report for 2020 // Moscow : Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2021. 255 p.
7. On the sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation: state. report for 2021 // Moscow : Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2022. 340 p.
8. On the sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation: state. report for 2022 // Moscow : Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2023. 368 p.

УДК 338.2

## ВЛИЯНИЕ ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОФСЕТНЫХ КОНТРАКТОВ НА КОНКУРЕНТНЫЕ ПОЗИЦИИ РОССИЙСКИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ НА ЛОКАЛЬНОМ РЫНКЕ

Алешечкина Ю.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Трофимова Е.О.**, доктор фармацевтических наук, профессор (ORCID: 0000-0002-4940-9953)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** yuliya.aleshechkina@spspu.ru

Цель исследования состояла в оценке влияния заключения контрактов со встречными инвестиционными обязательствами, или офсетных контрактов, на конкурентные рыночные позиции на примере компании «Биокад» в государственном сегменте рынка Москвы. Исследование базировалось на данных Единой информационной системы в сфере госзакупок (ЕИС) и баз данных DSM Group. В рамках теоретического исследования выделены ключевые индикаторы для оценки конкурентных рыночных позиций: объем продаж и доля рынка в динамике. Результаты исследования показали, что после начала поставок по заключенному офсетному контракту по 18 МНН в 2022 г. компания «Биокад» показала опережающие темпы роста по сравнению с общими продажами (в упаковках +13 % против -17 %, в рублях +47 % против +9 %). Доля продукции «Биокад» увеличилась в структуре продаж как в большинстве сегментов МНН, так и на всем рынке госзакупок (по сравнению с предыдущим годом почти на 20 п.п. до 70 % и 69 % соответственно). В целом, заключение офсетного контракта способствовало укреплению конкурентных рыночных позиций компании «Биокад» на московском рынке, что свидетельствует об эффективности этого инструмента для поддержки отечественных производителей.

**Ключевые слова:** *офсетные контракты, контракты со встречными инвестиционными обязательствами, государственные закупки, лекарственные препараты, фармацевтический рынок Москвы, фармацевтическое производство, конкурентные рыночные позиции.*

Механизм заключения контрактов со встречными инвестиционными обязательствами (далее – офсетные контракты) стал применяться в России сравнительно недавно, после внесения поправок в 2016 г. в Федеральный закон от 5.04.2013 г. «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» № 44-ФЗ. Офсетный контракт представляет собой соглашение о поставках товаров, работ или услуг на длительный срок, при котором возникают встречные инвестиционные обязательства поставщика, заключающиеся в строительстве новых или модернизации действующих производств данного товара на территории одного из субъектов Российской Федерации. Срок, на который заключается контракт, должен охватывать период до 10 лет, включая инвестиционную фазу и фазу поставок готовой продукции. Контракт может быть заключен исключительно с российским юридическим лицом, поставки товара – только российского происхождения. Определение поставщика происходит через электронный конкурс для каждого контракта. Минимальная сумма инвестиций составляет 100 млн рублей, 400 млн рублей – при совместном контракте с несколькими субъектами Российской Федерации.

Офсетные контракты представляют собой инструмент с высоким потенциалом решения важных социально-экономических задач. Ключевой из них является обеспечение доступности социально значимых товаров и услуг, в фармацевтической сфере – лекарственных препаратов, относящихся к перечню ЖНВЛП. Для регионов офсетные контракты обеспечивают стабильность долгосрочных поставок и оптимизацию затрат на реализацию возмещаемых программ лекарственного обеспечения за счет масштабирования закупок. Дополнительно офсетные контракты выполняют функцию поддержки развития промышленного производства и локализации выпуска стратегически значимой продукции на территории Российской Федерации. Они способствуют привлечению инвестиций в различные регионы страны, способствуют созданию новых рабочих мест и увеличению налоговых поступлений в региональные бюджеты.

Фармацевтическая промышленность лидирует среди остальных отраслей экономики по заключению офсетных контрактов. Так, по данным на конец февраля 2023 года в России было проведено 13 конкурсов на заключение офсетных контрактов, и в 9 случаях объектами закупок стали лекарственные препараты. Основная доля от общего объема инвестиционных обязательств (78,6 %) по офсетным контрактам также связана именно с фармацевтической отраслью [1].

Первый офсетный контракт был заключен в 2017 г. правительством Москвы с компанией «Биокад». Суть контракта заключалась в закупке препаратов для лечения онкологических и аутоиммунных заболеваний по 22 МНН в пероральных и инъекционных лекарственных формах. Инвестиционные обязательства со стороны «Биокада» составили 3 млрд рублей, а сумма закупок 13,6 млрд рублей. Поставки в рамках данного офсетного контракта на московский рынок начались в 2021 г. Однако в середине 2023 года контракт подвергся изменениям в части номенклатуры, объемов и стоимости поставок (контракт предусматривал такую возможность). В результате обязательства московского правительства по закупкам перед компанией были сокращены до 8,45 млрд рублей, а перечень МНН – до 18 позиций. Внесенные в контракт изменения выглядят закономерными, поскольку от момента заключения контракта до выпуска первой продукции проходит много времени, за которое меняются подходы к лечению и потребность в препаратах, что, в частности, показала пандемия COVID-19.

В настоящее время актуальной задачей является оценка эффективности использования офсетных контрактов как инструмента поддержки российских фармацевтических производителей. Одним из методических подходов решения такого рода задач является оценка изменения конкурентных позиций компаний.

Цель исследования заключалась в оценке изменения конкурентных позиций компании-инвестора на региональном фармацевтическом рынке в связи с заключением офсетного контракта (на примере компании «Биокад» на московском рынке).

Основными задачами данного исследования являлись:

- изучение теоретических аспектов анализа конкурентных позиций, выделение критериев для оценки конкурентных рыночных позиций;
- оценка конкурентных позиций компании «Биокад» на московском рынке госзакупок в целом и в отдельных сегментах МНН, являющихся предметом офсетного контракта, включая период до и после начала поставок.

Теоретическая часть исследования выполнена на основе научных публикаций, посвященных вопросам изучения признаков и индикаторов конкурентных позиций субъектов экономической деятельности.

В практической части исследования использованы данные официального сайта Единой информационной системы в сфере закупок (ЕИС) о проведении конкурсов и заключенных контрактах на поставки товаров со встречными инвестиционными обязательствами. Конкурентные рыночные позиции компании «Биокад» изучались на основании баз данных DSM Group с результатами мониторинга продаж лекарственных препаратов в натуральном (упаковки) и стоимостном (рубли, оптовые цены) выражении на рынке Москвы в 2018-2022 гг. Учитывали поставки в государственном сегменте рынка, финансируемые из федерального и регионального бюджетов, а также средств ОМС.

Обзор научных публикаций показал, что в современных исследованиях наблюдается разнообразие и неоднозначность в подходах к определению понятия конкурентной позиции (в отношении субъектов экономической деятельности). Но несмотря на определенные расхождения между авторами различных концепций, все они приходят к согласию в том, что конкурентная позиция представляет собой положение компании относительно её конкурентов [2, 3, 4]. В целом, под конкурентной позицией понимается определенное положение компании по отношению к субъектам конкурентного окружения, которое формируется исходя из комплекса позиций этой компании, образующихся в процессе конкуренции.

В результате проведенного обзора можно выделить следующие характерные признаки конкурентной позиции как экономической категории:

- совокупность позиций компании относительно конкурентов;
- имеется фиксированное для определенного времени положение;
- формируется в процессе осуществления конкурентных действий;
- приобретение конкурентной позиции воздействует на изменение уровня конкурентоспособности и формирует новые возможности для последующих конкурентных действий;
- относительная величина, измеряется качественно и количественно;
- отражает конкурентные преимущества.

На практике определение конкурентных позиций компаний может проводиться с использованием комплекса индикаторов:

1. Объем продаж и его динамика.

Измерение объема продаж и его динамики позволяет оценить эффективность продаж компании и ее способность удерживать или увеличивать данный объем.

2. Доля рынка и ее динамика.

Определение доли рынка компании относительно конкурентов помогает оценить ее позицию на рынке и конкурентоспособность.

3. Масштабы производства.

Анализ масштабов производства позволяет определить экономии масштаба, которые могут влиять на конкурентоспособность компании.

4. Инвестиционная активность.

Изучение инвестиционной активности компании дает представление о ее стратегии развития, инновационных подходах и способности к адаптации.

## 5. Финансовые показатели.

Оценка финансовых показателей, таких как прибыль, рентабельность, оборачиваемость активов и долгосрочная устойчивость, дает понимание финансового состояния компании.

В данном исследовании использованы следующие индикаторы для оценки конкурентных рыночных позиций: объем продаж и доля рынка в динамике.

Корректировка офсетного контракта, подписанного правительством Москвы с компанией «Биокад», в отношении номенклатуры и объемов поставок лекарственных препаратов была связана с изменением схем лечения ряда заболеваний, а также включением некоторых видов терапии в ОМС или федеральные программы. Мэрия отказалась от закупок МНН *эверолимус* (антидепрессант, используемый при трансплантации), *эрлотиниб* (противоопухолевое средство), *финголимод* (лечение рассеянного склероза), *бозентан* (лечение легочной гипертензии). Изменения коснулись не только перечня, но и стоимости товаров. Так, например, в допсоглашении закупочная цена на онкологический препарат *темозоломид* оказалась сниженной вдвое.

Оценка конкурентных рыночных позиций компании «Биокад» была проведена на основании следующих МНН, включенных в офсетный контракт: противоопухолевых препаратов (*темозоломид*, *доцетаксел*, *карбоплатин*, *паклитаксел*, *бендамустин*, *гемцитабин*, *пеметрексед*, *гефитиниб*, *капецитабин*, *бевацизумаб*, *трастузумаб*, *ритуксимаб*), иммунодепрессантов (*инфликсимаб*, *адалимумаб*, *терифлуномид*), препарата для лечения заболеваний костей (*золедроновая кислота*), иммуномодулятора (*филграстим*) и противорвотного препарата (*гранисетрон*) (далее – перечень 18 МНН).

Поставки большинства препаратов из данного перечня формально начались в 2021 г., но выраженный характер они начали носить только в 2022 г. По МНН *гефитиниб* и *капецитабин* начало поставок запланировано в 2024 г.

Динамика общего объема поставок по перечню 18 МНН в государственном сегменте московского рынка, включая поставки продукции компании «Биокад», представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Государственные закупки по перечню 18 МНН в г. Москва**

	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Объем закупок, млн рублей</b>					
Итого	7024,0	7277,0	5285,9	5334,6	5816,7
в т.ч. ЗАО «Биокад»	3630,3 (51,7 %)	3783,7 (52,0 %)	3154,0 (59,7 %)	2731,7 (49,4 %)	4020,9 (69,1 %)
<b>Объем закупок, тыс. упаковка</b>					
Итого	707,5	1029,7	884,7	941,1	782,5
в т.ч. ЗАО «Биокад»	345,1 (48,8 %)	415,2 (40,3 %)	466,4 (52,7 %)	483,5 (51,4 %)	546,6 (69,8 %)

В период 2018–2021 годов, еще до начала активных поставок по офсетному контракту, компания «Биокад» отставала по темпам роста от всего рынка 18 МНН в натуральных показателях: среднегодовое увеличение закупок составило 31 % и 12 % соответственно. В стоимостном выражении динамика поставок продукции «Биокад» соответствовала общему отрицательному тренду, обусловленному снижением закупочных цен. Среднегодовое сокращение закупок в рублях как в целом, так и в случае продукции «Биокад» составило 9 %.

После начала поставок по офсетному контракту ситуация изменилась. В натуральном выражении рост поставок препаратов «Биокад» в 2022 г. по отношению к предыдущему году составил 13 %, тогда как все закупки по 18 МНН снизились на 17 %. В стоимостном выражении поставки «Биокад» увеличились на 47 %, а в целом по 18 МНН – только на 9 %. Доля компании «Биокад» при этом в общей структуре закупок по 18 МНН в упаковках по сравнению с 2021 г. увеличилась с 51 % до 70 %, в рублях – с 49 % до 69 % (табл. 1). Этот рост напрямую связан с сокращением продаж у конкурентов, что свидетельствует о преимуществах компании «Биокад» как поставщика товаров по офсетному контракту для региональных программ лекарственного обеспечения.

Большинство препаратов, относящиеся к перечню 18 МНН, уже были зарегистрированы компанией «Биокад» до заключения контракта в 2017 г. Исключениями являются препараты с МНН *гефитиниб*, зарегистрированные в 2021 г., *пеметрексед* – в 2020 г., *адалимумаб* – в 2019 г., а также *бендамустин* и *инфликсимаб* – в 2018 г.

На рисунке 1 показана структура закупок препаратов ЗАО «Биокад» по 18 МНН в 2022 г. В стоимостном выражении более 60 % всех продаж приходится на долю противоопухолевых препаратов, первых разработок компании на основе моноклональных антител, – «Авебра Биокад» (*бевацизумаб*), «Гертикад» (*трастузумаб*) и «Ацеллбиа» (*ритуксимаб*), зарегистрированных компанией 10 лет назад. В натуральном выражении более половины общих продаж составляют три МНН: противоопухолевые средства *карбоплатин* и *бевацизумаб*, а также иммуномодулятор «Лейкостим» (*филграстим*). Это препараты, которые в течение уже многих лет, еще до поставок по офсетному контракту, занимали лидирующие позиции в структуре продажах компании на московском рынке госзакупок.

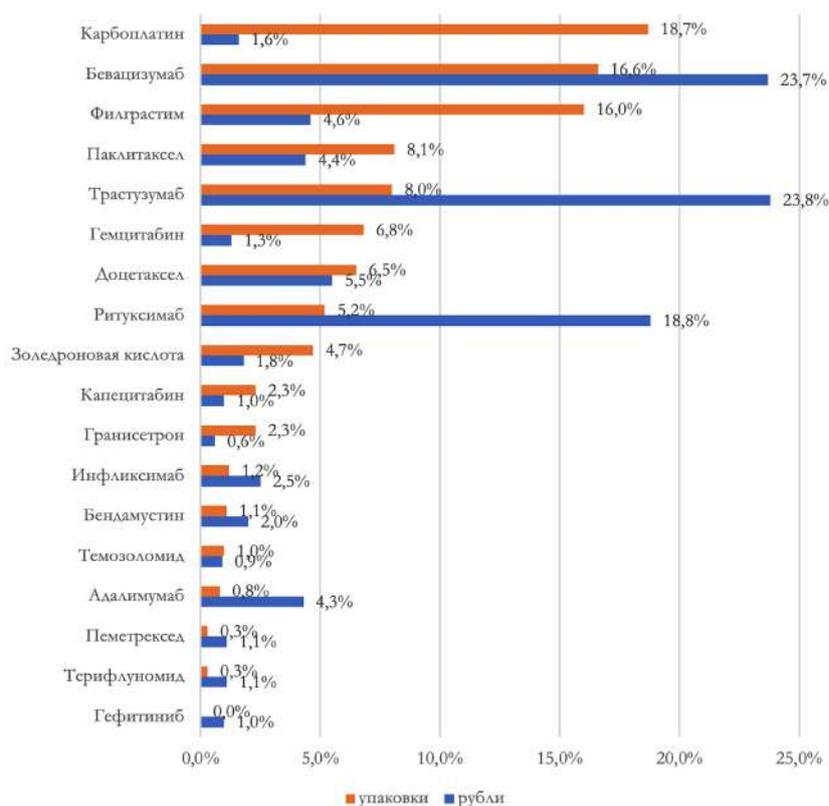


Рисунок 1. Структура государственных закупок продукции компании «Биокад» по 18 МНН в г. Москва, 2022 г.

В таблице 2 показана динамика доли препаратов «Биокад» в структуре сегментов МНН. Начало поставок по офсетному контракту в подавляющем большинстве случаев привело к расширению доли компании на рынке отдельных групп МНН. Однако наиболее заметно это было в тех сегментах, где поставки препаратов «Биокад» на старте были невелики. В тех же случаях, когда доля изначально превышала 80 %, расширение могло быть незначительным или даже речь шла о небольшом ее сокращении (*бевацизумаб*).

Сравнение данных рисунка 1 и таблицы 2 позволяет прийти к заключению, что основную долю в структуре продаж компании как в натуральном, так и стоимостном выражении составляют препараты, занимающие доминирующие позиции в своих сегментах МНН.

В результате начала закупок по офсетному контракту примерно половину рынка своих групп МНН заняли противоопухолевые препараты из группы таксанов – препараты «Таксакад» (*паклитаксел*) и «Новотакс» (*доцетаксел*), что позволило им вместе составить 10 % всех продаж компании в стоимостном выражении (рис. 1). В отличие от этих препаратов иммунодепрессант «Далибра» (*адалимумаб*), который занимает примерно 4 % в структуре продаж компании в рублях, после начала поставок по офсетным контрактам показал значительное сокращение позиций в своем сегменте МНН (табл. 2). Это свидетельствует о том, что аналогичные препараты других производителей более активно наращивали продажи в рамках других госпрограмм.

Противоопухолевые препараты «Валкира» (*гефитиниб*) и «Капецитабин» компании «Биокад», поставки которых по офсетному контракту еще не начались, имеют значительные перспективы по расширению своих позиций, хотя последний из них уже и по итогам 2022 г. занял примерно 30 % рынка МНН.

Таблица 2 – Доля компании «Биокад» в структуре государственных закупок г. Москва по 18 МНН, включенных в офсетный контракт

МНН	Упаковки (%)			Рубли (%)		
	2018	2020	2022	2018	2020	2022
Карбоплатин	10,3	58,9	82,3	15,3	63,4	67,0
Бевацизумаб	98,8	98,2	96,1	96,8	97,2	91,5
Филграстим	78,1	84,4	91,8	54,5	52,3	74,3
Паклитаксел	47,7	23,0	51,3	49,2	27,8	59,7
Трастузумаб	97,0	73,3	91,1	96,6	72,2	86,7
Гемцитабин	37,8	15,3	69,1	36,3	17,5	66,7
Доцетаксел	55,0	23,4	48,4	58,1	23,6	53,3

МНН	Упаковки (%)			Рубли (%)		
	2018	2020	2022	2018	2020	2022
Ригтуксимаб	47,6	58,1	67,9	72,9	76,6	86,3
Золедроновая кислота	26,0	14,7	85,2	25,0	14,7	72,8
Капецитабин	0,0	11,4	28,5	0,0	10,4	30,1
Гранисетрон	93,0	84,5	82,5	92,5	69,5	73,1
Инфликсимаб	9,3	44,9	60,0	3,7	60,0	53,0
Бендамустин	0,0	94,1	46,8	0,0	33,6	64,3
Темозоломид	4,4	12,1	47,6	4,1	28,9	64,0
Адалimumаб	0,0	62,3	34,1	0,0	45,7	31,9
Пеметрексед	0,4	0,0	10,0	0,1	0,0	23,5
Терифлуномид	0,0	32,9	15,7	0,0	32,9	17,4
Гефитиниб	0,0	0,0	5,1	0,0	0,0	9,7

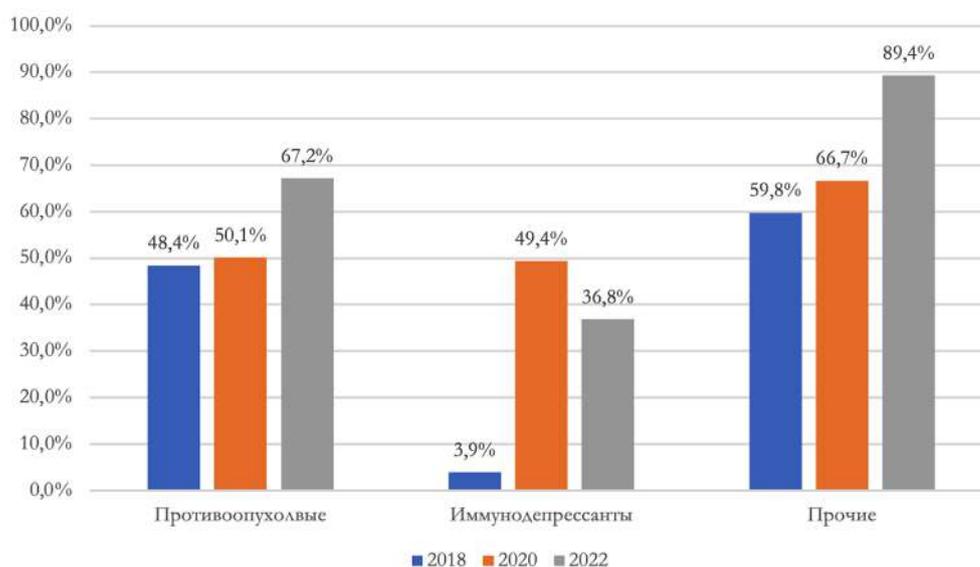


Рисунок 2. Динамика долей компании «Биокад» по группам препаратов, входящих в перечень 18 МНН, в натуральном выражении

Таким образом, в результате теоретических исследований были определены ключевые показатели для оценки конкурентных рыночных позиций, а именно: объем продаж и доля рынка в динамике. На примере компании «Биокад» показано, что заключение контрактов со встречными инвестиционными обязательствами в первые годы поставок способствует заметно более высоким темпам роста продаж продукции компании по сравнению с общими тенденциями, расширению ее доли как в структуре большинства сегментов МНН, являющихся объектом офсетного контракта, так и на всем рынке госзакупок в Москве. Следовательно, можно сделать вывод о положительном влиянии заключения офсетных контрактов на конкурентные рыночные позиции компаний и об эффективности этого механизма поддержки локальных производителей.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.71.47 Экономика здравоохранения и социального обеспечения

06.56.21 Рыночная структура. Концентрация. Конкуренция. Предпринимательство

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алешечкина Ю.А. Анализ использования офсетных контрактов в системе госзакупок лекарственных препаратов в России // Молодая фармация – потенциал будущего: Сборник материалов XIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 01.03.23 – 11.04.23 / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург: СПХФУ. 2023. С. 388-391.
2. Рубин Ю. Б. Конкурентные позиции участников рынка в конкурентной среде // Современная конкуренция. 2014. № 2. С. 121-143.
3. Рубин Ю. Б. Конкуренция: упорядоченное взаимодействие в профессиональном бизнесе. Москва: Маркет ДС, 2006. 2-е изд. 458 с.
4. Бабошин А.В. Конкурентное позиционирование: как нейтрализовать или использовать конкурента. Москва: Маркет ДС, 2011. 120 с.

## SUMMARY

### OFFSET CONTRACTS INFLUENCE ON COMPETITIVE POSITIONS OF THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS IN THE LOCAL MARKET

Aleshechkina Y.A., 2<sup>nd</sup> year master student

Adviser: Trofimova E.O., Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0002-4940-9953)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** yuliya.aleshechkina@spcpu.ru

The purpose of the study was to assess the impact of concluding contracts with counter investment obligations, or offset contracts, on competitive market positions using the example of the company «Biocad» in the state segment of the Moscow market. The study was based on data from the Unified Information System in the Field of Public Procurement (UIS) and DSM Group databases. Within the framework of theoretical research, key indicators for assessing competitive market positions were identified: sales volume and market share in dynamics. The results of the study showed that in 2022 after the start of deliveries under the concluded offset contract for 18 INN, «Biocad» showed faster growth rates compared to total sales (in units +13 % vs. -17%, in rubles +47 % vs. +9 %). The share of «Biocad» products increased in the sales structure both in most INN segments and in the entire public procurement market (by almost 20 percentage points compared to the previous year to 70 % and 69 %, respectively). In general, the conclusion of the offset contract helped to strengthen the competitive market position of «Biocad» in the Moscow market, which indicates the effectiveness of this tool to support domestic manufacturers.

**Key words:** *offset contracts, contracts with counter investment obligations, public procurement, medicines, pharmaceutical market in Moscow, pharmaceutical production, competitive market positions.*

## REFERENCES

1. Aleshechkina Y.A. Analysis of the use of offset contracts in the system of public procurement of medicines in Russia // Young pharmacy – the potential of the future: A collection of materials of the XIII All-Russian scientific conference of students and postgraduates with international participation, St. Petersburg, 01.03.23 – 11.04.23 / St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. – St. Petersburg: SPCPU, 2023. P. 388-391. (In Russ)
2. Rubin Y. B. Competitive positions of market participants in a competitive environment // *Sovremennaya konkurentsia*. 2014. No. 2. P. 121-143. (In Russ)
3. Rubin Y. B. Competition: orderly interaction in professional business. Moscow: Market DS, 2006. 2nd ed. 458 p. (In Russ)
4. Baboshin, A.V. Competitive positioning: how to neutralize or use a competitor. Moscow: Market DS, 2011. 120 p. (In Russ)

УДК 339.138;616-039.42

### МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РОССИЙСКОГО РЫНКА ОРФАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Антоненков В.С., маг. 2 года обучения (ORCID: 0009-0004-3529-7745)

Руководитель: Дельви́г-Каменская Т.Ю., кандидат фармацевтических наук,  
доцент кафедры экономики и управления (ORCID: 0000-0003-0407-0404)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** antonenkov.vadim@spcpu.ru

На примере федеральной программы «14 высокочатратных нозологий» проведено исследование российского рынка лекарственных препаратов для лечения редких заболеваний. При изучении материалов, непосредственно относящихся к теме проводимого исследования, были выявлены проблемы наиболее актуальные и критичные в текущее время. Конкретизация найденных проблем, выявление причин их возникновения, а также изучение их влияния на рынок орфанных препаратов является основой для проведения дальнейших исследований. Определён список препаратов, применяемых при лечении редких заболеваний из списка 14 высокочатратных нозологий (ВЗН). Выявлены проблемы с финансированием закупок по госпрограммам лечения пациентов, страдающих редкими заболеваниями, низкая степень импортозамещения, а также риски для данного сегмента рынка лекарственных препаратов (ЛП), связанные с проведением специальной военной операции (СВО).

**Ключевые слова:** *орфанные нозологии, лекарственный препарат, рынок, развитие, исследование, терапия, маркетинг.*

Редкие заболевания, также известные как орфанные, представляют собой уникальную проблему для медицины и здравоохранения. Эти заболевания поражают небольшое количество людей и часто остаются без должного внимания из-за своей редкости. Однако, несмотря на свою редкость, данные заболевания могут оказывать значительное влияние на жизнь пациентов и их семей. Выявление таких орфанных заболеваний неизбежно, как и поиск необходимой терапии.

Для лечения редких заболеваний используются высокочатратные и технологически уникальные ЛП. С каждым годом число пациентов, страдающих орфанными нозологиями, растёт, в связи с чем происходит углубление проблем в данном сегменте рынка ЛП. Исследования рынка орфанных заболеваний проводится с целью оценки его текущего состояния, поиска актуальных и критических проблем, а также способов их решения для дальнейшего динамического развития данного сегмента рынка. Для проведения исследования необходимо изучить литературные источники об орфанных заболеваниях, выделить и структурировать важную для исследования информацию, а также провести анализ данных аналитических компаний, занимающихся исследованием фармацевтического рынка.

Части проблем удаётся избежать благодаря тщательной проработке разрабатываемых законов и нормативной документации. Но избежать их появления в процессе реализации программ, направленных на помощь пациентам с орфанными заболеваниями, является невозможным. Мир меняется ежедневно: только вчера все цепочки поставок, источники финансирования и прочее казались стабильными и надёжными, но в один момент всё резко меняется и приходится перестраивать все механизмы. И только, зная проблему, досконально понимая её «структуру», можно найти наиболее оптимальное решение.

«Орфанные заболевания – патологии, встречающиеся с незначительной частотой, относятся к хронически прогрессирующим и приводящим пациентов к инвалидности или летальному исходу» [1]. «Во всём мире принято относить заболевание в категорию редких, основываясь на частоте заболеваемости населения. В Российской Федерации процедуру отнесения заболевания к данной категории регламентирует Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ. Редкими (орфанными) заболеваниями являются заболевания, которые имеют распространённость не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения» [2].

В Российской Федерации созданы специальные программы по льготному обеспечению ЛП пациентов, страдающих редкими заболеваниями. Наиболее широкомасштабная и важная – «Программа ВЗН». «Программа ВЗН – федеральная программа обеспечения ЛП пациентов с высокочатратными нозологиями за счет средств федерального бюджета. С 01 января 2019 года в программу включены ещё 5 заболеваний, а с января 2020 года – ещё 2 заболевания, таким образом на данный момент в программу входит всего 14 нозологий» [3]. Перечень ЛП для лечения данных заболеваний составлен по МНН и Приложению № 3 к Распоряжению Правительства Российской Федерации (РФ) от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 06.10.2022) «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» и включает в себя 47 наименований.

**Таблица 1 – Лекарственные препараты для лечения заболеваний из списка «14 ВЗН»**

ВЗН МНН 2022	Нозология	Группа ЛП
антиингибиторный коагулянтный комплекс	Гемофилия	Гемостатические средства
мороктоког альфа	Гемофилия	Гемостатические средства
нонаког альфа	Гемофилия	Гемостатические средства
октоког альфа	Гемофилия	Гемостатические средства
симоктоког альфа	Гемофилия	Гемостатические средства
фактор свертывания крови VIII	Гемофилия	Гемостатические средства
фактор свертывания крови VIII+фактор Виллебранда	Гемофилия	Гемостатические средства
фактор свертывания крови IX	Гемофилия	Гемостатические средства
эптаког альфа (активированный)	Гемофилия	Гемостатические средства
эфмороктоког альфа	Гемофилия (включен в 2022 г.)	Гемостатические средства
эмицизумаб	Гемофилия	Гемостатические средства
дорназа альфа	Муковисцидоз	Противокашлевые препараты и средства для лечения простудных заболеваний
соматропин	Гипофизарный нанизм	Гормоны гипофиза и гипоталамуса и их аналоги
велаглоцераза альфа	Болезнь Гоше	Другие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ
нимглоцераза	Болезнь Гоше	Другие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ
талиглоцераза альфа	Болезнь Гоше	Другие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ



ВЗН МНН 2022	Нозология	Группа ЛП
леналидомид	ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (хронический миелоидный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема, множественная миелома, фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома, мелкоклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома, мелкоклеточная с расщепленными ядрами (диффузная) неходжкинская лимфома, крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома, иммунобластная (диффузная) неходжкинская лимфома, другие типы диффузных неходжкинских лимфом, диффузная неходжкинская лимфома неуточненная, другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы, хронический лимфоцитарный лейкоз)	Иммунодепрессанты
помалидомид	ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (хронический миелоидный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема, множественная миелома, фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома, мелкоклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома, мелкоклеточная с расщепленными ядрами (диффузная) неходжкинская лимфома, крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома, иммунобластная (диффузная) неходжкинская лимфома, другие типы диффузных неходжкинских лимфом, диффузная неходжкинская лимфома неуточненная, другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы, хронический лимфоцитарный лейкоз) (включен в 2022 г.)	Иммунодепрессанты
интерферон бета-1a	Рассеянный склероз	Иммуностимуляторы
интерферон бета-1b	Рассеянный склероз	Иммуностимуляторы
пэгинтерферон бета-1a	Рассеянный склероз	Иммуностимуляторы
глатирамера ацетат	Рассеянный склероз	Иммуностимуляторы
алемтузумаб	Рассеянный склероз	Иммунодепрессанты
натализумаб	Рассеянный склероз	Иммунодепрессанты
окрелизумаб	Рассеянный склероз	Иммунодепрессанты
терифлуномид	Рассеянный склероз	Иммунодепрессанты
кладрибин	Рассеянный склероз (включен в 2022 г.)	Иммунодепрессанты
микфенолата мофетил	После трансплантации органов и (или) тканей	Иммунодепрессанты
микфеноловая кислотаэверолимус	После трансплантации органов и (или) тканей	Иммунодепрессанты
такролимус	После трансплантации органов и (или) тканей	Иммунодепрессанты
циклоспорин	После трансплантации органов и (или) тканей	Иммунодепрессанты
экулизумаб	Гемолитико-уремический синдром	Иммунодепрессанты
адалIMUMаb	Артрит с системным началом	Иммунодепрессанты
этанерцепт	Артрит с системным началом	Иммунодепрессанты
канакинумаб	Артрит с системным началом	Иммунодепрессанты
тоцилизумаб	Артрит с системным началом	Иммунодепрессанты
ларонидаза	Мукополисахаридоз I типа	Другие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ
идурсульфаз	Мукополисахаридоз II типа	Другие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ
идурсульфаз бета	Мукополисахаридоз II типа	Другие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ
галсульфаз	Мукополисахаридоз VI типа	Другие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ
циклоспорин	Апластическая анемия неуточненная	Иммунодепрессанты
эптаког альфа (активированный)	Наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта – Прауэра)	Гемостатические средства

Становится очевидно, что список препаратов для лечения 14 нозологий достаточно обширен. Каждый препарат является дорогостоящим, это обусловлено тем, что их производство является высокочрезвычайно затратным, как в части технологии, так и по стоимости сырья. Согласно Государственному реестру предельных отпускных цен [4]: лекарственный препарат «Октофактор» производства АО «Эс Джи Биотех», Россия, имеет предельную отпускную цену 21000,00 руб. Лекарственный препарат Лемтрада компании ООО «Нанолек», Россия, предельная отпускная цена 242906,60 руб. В связи с высокими ценами в данном сегменте рынка для реализации программы «14 ВЗН» необходимо привлечение большого объёма финансовых средств.

К сожалению, последние годы констатируется дефицит бюджета данной госпрограммы. «Минздрав, а затем подведомственное ему ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» (ФЦПиЛО) стали все раньше и раньше объявлять аукционы по закупке препаратов на следующий год, чтобы удовлетворить потребность текущего. Такое заимствование, естественно, накапливалось. По данным ФКУ, озвученным в сентябре нынешнего года на выставке «Биотехмед», потребность в препаратах по сформированным регионами заявкам достигла в 2021 году почти 73 млрд рублей, а из федерального бюджета на госпрограмму было выделено всего 64 млрд. Правительству пришлось в срочном порядке специальным траншем закрывать дефицит в 8,9 млрд рублей. В 2022 году разрыв усилился. Суммарная стоимость обязательств «14 ВЗН» в связи с расширением количества пациентов и лекарственной номенклатуры выросла на 13 млрд рублей (плюс 17,8 %). Таким образом, официально признанный дефицит достиг 19 млрд рублей, при том, что бюджет программы на 2022 год, по отношению к предыдущему, был увеличен всего на 2,6 млрд. И на 2023 год поднятие прежней планки, замершей на отметке 66,9 млрд рублей, пока не запланировано. Чтобы закрыть текущую потребность, ФКУ ФЦПиЛО принялось закупать препараты для «14 ВЗН» за счет бюджетов 2023-2024 годов еще с апреля, полностью исчерпав к этому времени выделенные на 2022-й ресурсы» [5].

**Таблица 2 – Долговая роспись закупки препаратов по программе «14 ВЗН», состоявшиеся в 2021-2022 годах и произведенные за счёт бюджетов 2022-2024 годов, млн руб.**

МНН	2022 год	2023 год	2024 год
экулизумаб	5707,5	2853,7	-
эмицизумаб	4 462,5	1958,3	-
интерферон бета-1а	4350,4	1877,5	1877,5
окрелизумаб	4299,9	5314	-
ларатумаб	3846,8	4031,5	-
идурсульфаз	3524,8	1762,3	-
натализумаб	2930,7	2930,7	-
интерферон бета-1б	2891,5	1340,3	-
фактор свертывания крови VIII	2516,3	3541,6	-
фактор свертывания крови VII + фактор Вилле-бранда	2389,5	1017	-
антиингибиторный коагулянтный комплекс	2356,4	823,3	-
пэгинтерферон бета-1а	2077,9	1038,8	-
октоког альфа	2041,2	3897	-
мороктоког альфа	1660,7	3321,4	-
эптаког альфа (активированный)	1576,3	788,5	-
галсульфаз	1518,2	759,2	-
такролимус	1490,0	1425,2	1360,2
дорназа альфа	1449,5	764,9	-
ритуксимаб	1405,8	2616	1318,7
терифлуномид	1389,3	5,9	5,9
канакинумаб	1322,7	661,3	661,3
фактор свертывания крови IX	1156,2	1156,2	-
имиглюцераза	935,2	467,6	-
глатирамера ацетат	840,4	420,1	420,1
кладрибин	784,1	1369,8	718
помалидомид	756,2	1416,4	717,4
симиктоког альфа	695,9	820,3	-
ларонидаза	694	346,9	-
иксазомиб	590,8	1135,3	-
велаглуцераза альфа	581,1	290,5	-

МНН	2022 год	2023 год	2024 год
алемтузумаб	550,7	277,4	-
миклофеноловая кислота	465,6	240,5	-
нонаког альфа	395,8	196,7	-
бортезомиб	390,9	196,8	-
тоцилизумаб	371,7	220,4	185,9
эфмороктоког альфа	326,9	646,6	324
идурсульфата бета	324	161,9	-
эверолимус	281,7	281,7	-
иматиниб	239,6	118,6	-
соматропин	188,8	94,4	-
циклоsporин	106,8	49,3	-
миклофенолата мофетил	58,1	27,6	-
флударабин	57,3	35,4	-
этанерцепт	18	8,6	4,8
адалимумаб	15,5	7,9	5,8
талиглуцераза альфа	1,9	-	-
леналидомид	8212,2	2176,8	2176,8
Общий итог	74247,3	54892,№	9776,4

«Предполагалось, что после передачи финансирования терапии орфанных заболеваний на федеральный уровень регионы направят высвобожденные средства на улучшение лекарственной обеспеченности орфанных пациентов. Однако этого не произошло: уровень обеспеченности остался в 2020 году на уровне 2018 года и составил 58 % от числа включенных в федеральный регистр пациентов» [6].

Также трудности в обеспечении ЛП пациентов с редкими заболеваниями создает дефицит лекарственных препаратов на рынке. Это связано с тем, что малое количество компаний готово инвестировать в разработку и дорогостоящее производство данных ЛП.

Данное предположение подтверждается путём проведения анализ рынка орфанных препаратов. Согласно рубрике-тору клинических рекомендаций составлен список наиболее значимых ЛП в терапии нозологий, входящих в федеральную программу 14 ВЗН:

**Таблица 3 – Наиболее значимые ЛП в терапии 14 ВЗН**

№	Заболевание по МКБ-10	Лекарственное средство
1	Болезнь Гоше	Имиглюцераза, велаглюцераза альфа
2	Гемофилия	Эмицизумаб, факторы свертывания крови
3	Гипофизарный нанизм	Соматропин
4	Злокачественные новообразования	Даратумумаб, Иксазомиб
5	Муковисцидоз	Дорназа альфа
6	Рассеянный склероз	Сампэгинтерферон бета-1а, Интерферон бета-1b, глатирамера ацетат
7	Трансплантация органов и тканей	Циклоспарин, Гидрокортизон, Кортизон
8	Гемолитико-уремический синдром (Болезнь Гассера)	Пентоксифиллин, Аминофиллин
9	Мукополисахаридоз	Ларонидаза
10	Юношеский артрит	Тоцилизумаб, Канакинумаб
11	Апластическая анемия неуточнённая	Иммуноглобулин антигипоцитарный, элтромбопаг
12	Наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта – Прауэра)	Фактор свертывания крови VII, Фибриноген человеческий/ тромбин человеческий, Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]

Используя данные DSM Group составлены графики, отражающие объём и динамику рынка орфанных препаратов за 2012-2022 годы.

Первыми рассмотрены данные показатели в денежном выражении:

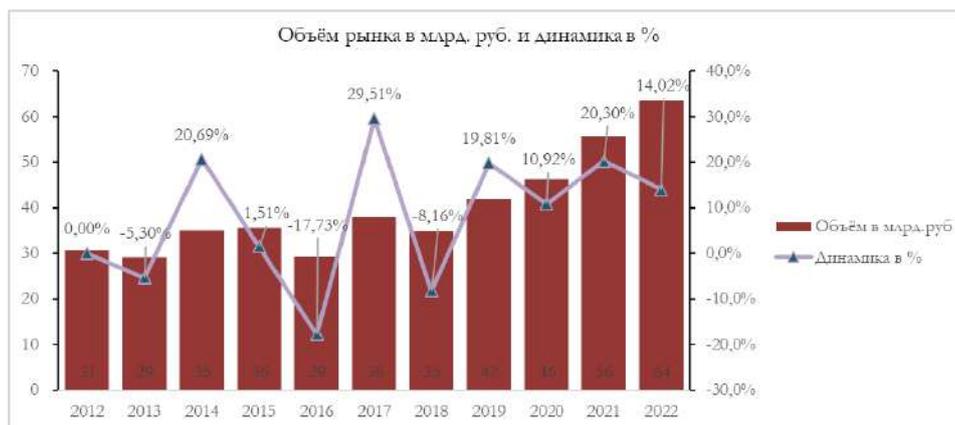


Рисунок 1. График объём и динамика рынка в денежном выражении

Анализируя данные, видно, что до 2018 года рынок орфанных препаратов находился в состоянии «турбулентности» с достаточно большой амплитудой, динамика в период 2012-2018 годов менялась от отрицательной к положительной. Однако в общем за этот же период объём рынка вырос с 30 до 34 млрд руб. Далее на анализируемом периоде рынок имеет исключительно положительную динамику с различным темпом роста и в период 2019-2022 годов вырос практически в 2 раза до значения 63,6 млрд руб.

Далее рассмотрены те же показатели в натуральном выражении:



Рисунок 2. График объём и динамика рынка в натуральном выражении

Проанализировав данные, видно, что с 2012 по 2019 год рынок имел объём по упаковкам в диапазоне 25-30 млн упаковок, и несмотря на снижение в 2016 году имел в основном положительную динамику. Однако в 2020 году произошло сильное падение объёма рынка, и он показал отрицательную динамику в -25,83 %, это связано с пандемией COVID-19, что затруднило поставки зарубежных производителей, после этого падения рынок так и не смог восстановиться до прежних значений и демонстрирует самые низкие показатели в 2022 по сравнению с остальными годами. Это также связано с внешнеполитическими событиями, происходящими в мире.

Таким образом, рынок орфанных препаратов хоть и показывает рост объёма в денежном эквиваленте и имеет стабильную положительную динамику, однако снижение объёма рынка в натуральном выражении свидетельствует о том, что увеличение объёма в деньгах происходит из-за повышения цен на ЛП, а не ростом предложения на рынке. Это сигнализирует об опасности и возможности возникновения проблемы доступа орфанных ЛП для пациентов.

Проблемы в секторе «орфана» вызваны также тем, что большинство фармацевтических компаний ставит перед собой цель разработки дженериковых препаратов, нацеленных на более широкий спектр пациентов и соответственно обеспечивающих большую прибыль. Конечно, разработки инновационных орфанных ЛП проводятся, но крайне медленно, с низкой интенсивностью, а также с большими затруднениями, которые касаются поиска инновационной молекулы, синтеза или же разработки технологии производства готовой лекарственной формы. А многие разработки становятся буквально невозможными из-за патентной защиты уже существующих ЛП. Важным функциональным инструментом в сфере преодоления проблем отечественных орфанных препаратов, а именно: патентной защиты многих продуктов зарубежных компаний, является выдача правительством РФ принудительных лицензий отечественным компаниям. С такими лицензиями российские фармацевтические производители получают законную возможность для производства препаратов, находящихся под патентной защитой. Так, к примеру, в конце 2023 года «Герофарм» и «Промомед» получили принудительные лицензии

для производства препаратов с активной фармацевтической субстанцией (АФС) семаглутид без согласия датской компании Novo Nordisk. В связи с этим, рынок орфанных препаратов также может рассчитывать на похожие шаги от правительства в случае возникновения угрозы безопасности государства в области обеспечения ЛП особо уязвимых групп населения.

Путь к увеличению темпов и объёма разработок – это увеличение финансирования научной деятельности специализированных центров, привлечение молодых и перспективных учёных именно к данному направлению. Также важное значение имеет предоставление налоговых льгот фармацевтическим компаниям, направляющим определённую фиксированную государством долю от своей прибыли на разработку таких препаратов, это станет хорошим стимулом к скорейшей положительной динамике существующей проблемы. Положительным примером является выделение государством компании «Активный компонент» льготного кредита на расширение производственного комплекса. «Активный компонент» будет выпускать фарм субстанции для препаратов, 35 из которых входят в Перечень ЖНВЛП. Основная нозология – цитостатики, также онкологические, противодиабетические, антигистаминные, сердечно-сосудистые, противовирусные, орфанные препараты, препараты для лечения ВИЧ, НПВС и другие группы ЖНВЛП [7].

В связи с мировой обстановкой, которая ежедневно меняется и довольно трудно предсказуема, существует риск нарушения поставок зарубежных ЛП. Если обратиться к государственному реестру лекарственных средств (ГРЛС), то предельно ясно, что большинство производителей ЛП для пациентов с редкими заболеваниями – это иностранные компании. Риск ухода данных компаний с российского рынка продолжает быть очень высоким, а их уход приведёт к нарушению поставок данных ЛП. Выстраивание системы, которая в полной мере сможет обеспечить безопасность и устойчивость лекарственного обеспечения граждан РФ, является одним из приоритетных направлений в сфере здравоохранения. Немаловажное значение имеет не только поставка готовых лекарственных средств (далее ГЛС), но и АФС, а также вспомогательных веществ. Многие цепочки поставок были полностью нарушены с февраля 2022 года, в данный момент отечественная фармацевтическая отрасль продолжает динамически развиваться и переориентироваться под влиянием сложившихся условий. Имея полученный опыт, необходимо продолжать искать новых поставщиков и учитывать все риски.

Нельзя забывать о существующих проблемах, пусть даже они касаются и малого процента населения. Если не обращать на них внимание и не искать решения, они будут только ухудшаться. Высказанные тезисы станут основой для проведения дальнейшего анализа орфанного сегмента рынка ЛП РФ, а также поиска решения выявленных проблем в ходе исследования.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 06.00.00 Экономика и экономические науки
- 06.81.55 Сбыт продукции, маркетинг
- 76.01.00 Общие вопросы медицины и здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Юрочкин, Д. С., Голант, З. М., Наркевич, И. А. Развитие рынка лекарственных средств, применяемых для лечения редких (орфанных) заболеваний // Ремедум. 2019. № 9. С. 6-12. DOI: 10.21518/1561-5936-2019-09-6-12.
2. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп.) // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (дата обращения 07.02.24).
3. Программа ВЗН: Высокозатратные нозологии // PharmComplex@Россия URL: <https://pharmcompass.com/articles/programma-visokozatratnie-nozologii-vzn> (дата обращения 07.02.24).
4. Государственный реестр лекарственных средств URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/-PriceLims.aspx> (дата обращения 07.02.24).
5. Орфан-зона: как и почему госпрограмма «14 ВЗН» делится подопечными с госфондом «Круг добра» // Vademecum URL: [https://vademec.ru/article/orfan-zona-kak-i-pochemu-gosprog-ramma-14-vzn-delitsya-podopechnymi\\_s\\_gosfondom\\_krug\\_dobra/](https://vademec.ru/article/orfan-zona-kak-i-pochemu-gosprog-ramma-14-vzn-delitsya-podopechnymi_s_gosfondom_krug_dobra/) (дата обращения 07.02.24).
6. Правительство сократит финансирование программы «14 ВЗН» // Vademecum URL: <https://vademec.ru/news/2020/09/18/pravitelstvo-sokratit-finansirovanie-programmy-14-vzn/> (дата обращения 07.02.24).
7. «Активному компоненту» одобрили льготный кредит в 2,9 млрд руб. для производства // Фармацевтический вестник URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Aktivnomu-komponentu-odobrili-lgotnyi-kredit-v-2-9-mlrd-rub-dlya-proizvodstva.html> (дата обращения 07.02.24).

## SUMMARY

### MARKETING RESEARCH OF THE RUSSIAN ORPHAN DRUG MARKET

Antononkov V.S., 2<sup>nd</sup> year master student (ORCID: 0009-0004-3529-7745)

Adviser: **Delvig-Kamenskaya T.Yu.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of Department of Economics and Management (ORCID: 0000-0003-0407-0404)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** antononkov.vadim@spcpu.ru

The study examines the Russian market of pharmaceuticals for the treatment of rare diseases based on the example of the federal program «14 High-Cost Nosologies». Analysis of materials directly related to the research topic revealed the most relevant

and critical issues at present. Specifying these problems, identifying their causes, and studying their impact on the orphan drug market serve as the basis for further research. A list of drugs used in the treatment of rare diseases from the «14 High-Cost Nosologies» (14 HCN) list was compiled. Issues identified include problems with financing purchases under state programs for treating patients with rare diseases, low levels of import substitution, and risks for this segment of the pharmaceutical market associated with conducting a special military operation.

**Key words:** *orphan nosologies, pharmaceutical preparation, market, development, research, therapy, marketing.*

## REFERENCES

1. Yurochkin, D. S., Golant, Z. M., Narkevich, I. A. Development of the market of medicines used for the treatment of rare (orphan) diseases // *Remedium*. 2019. No. 9. PP. 6-12. DOI: 10.21518/1561-5936-2019-09-6-12. (In Russ).
2. Federal Law No. 323-FL dated 11/21/2011 «On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation» (with amendments and additions) // *Consultant Plus*. URL: [https://www.consult-tant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](https://www.consult-tant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (Accessed: 07.02.2024). (In Russ).
3. VZN program: High-cost nosologies // *PharmComplex* ® Russia URL: <https://pharmcompass.com/articles/program-ma-visokozatratnie-nozologii-vzn> (Accessed: 07.02.2024). (In Russ).
4. The State Register of Medicines URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/-PriceLims.aspx> (Accessed: 07.02.2024). (In Russ).
5. Orphan zone: how and why the state program «14 HCN» shares wards with the state fund «Circle of Goodness» // *Vademecum* URL: [https://vademec.ru/article/orfan-zona-kak-i-pochemu-gosprog-ramma-14-vzn-delitsya-podopechnymi\\_s\\_gosfondom\\_-krug\\_dobra](https://vademec.ru/article/orfan-zona-kak-i-pochemu-gosprog-ramma-14-vzn-delitsya-podopechnymi_s_gosfondom_-krug_dobra) (Accessed: 07.02.2024). (In Russ).
6. The government will reduce funding for the «14 HCN» program // *Vademecum* URL: <https://vademec.ru/news/2020/09/18/pravitelstvo-sokratit-finansirovanie-programmy-14-vzn> (Accessed: 07.02.2024). (In Russ).
7. The «Active component» was approved a concessional loan of 2.9 billion rubles for production // *Farmaceuticheskiy vestnik* URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Aktivnomu-komponentu-odobrili-lgotnyi-kredit-v-2-9-mlrd-rub-dlya-proizvodstva.html7> (Accessed: 07.02.2024). (In Russ).

УДК 338.45

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНКУРЕНТНЫХ КОСМЕТИЧЕСКИХ ЭНЗИМНЫХ ПУДР

Байбикова А.Н., маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0003-1589-7789)

Руководитель: Дельви́г-Каменская Т.Ю., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры экономики и управления (ORCID: 0000-0003-0407-0404)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** adelina.bajbikova@spcru.ru

В данной работе рассматриваются конкурентные бренды косметических энзимных пудр, а именно продукция Южной Кореи (Elizabetha, By Wishtrend), России (Natura Siberica, ARAVIA Professional), Беларуси (Bielita). В ходе анализа сравниваются свойства продукции, влияние на кожу, состав, стоимость энзимных пудр, преимущества и недостатки продукции.

**Ключевые слова:** *косметические бренды, энзимная пудра, ферменты, папаин, российская и зарубежная косметика.*

Косметика, как и любая другая индустрия потребительских товаров и услуг, следует последним тенденциям, стараясь удержать своих покупателей. В последнее десятилетие новым трендом стала натуральность. Производители изменяют технологию получения косметических средств, внося в состав все больше натуральных природных компонентов, исключая химически синтезированные вещества. Такая косметика способствует сохранению здоровья кожи, волос и ногтей [1]. Энзимные пудры являются новым трендовым косметическим средством среди уходовой косметики. В привычном понимании пудра – это декоративная косметика, функцией которой является маскировка несовершенств, а также придание матового эффекта кожи. Корейские бренды перехватывают внимание потребителей, используя необычные технологии изготовления косметической продукции, а также натуральные компоненты в их составе [2]. Энзимные пудры обеспечивают деликатное очищение кожи за счет отсутствия твердых и грубых компонентов, как например, в скрабах. Многообразие ферментов, содержащихся во фруктах, овощах и растениях, придает производимым пудрам широкий спектр свойств, что объясняется природной активностью энзимов. Наиболее популярными ферментами, используемыми при создании энзимной пудры, являются папаин, сорбаин, лизоцим и бромелайн. Необходимо заметить, что помимо фермента, который является активным действующим компонентом пудры, в составе имеется матрица. Матрица необходима для иммобилизации энзима на ее поверхности. Таким образом, фермент сохраняет свою специфическую активность и остается стабильным при хранении. Применяемая матрица может растворяться в воде при нанесении, превращаясь в пену, или же может сохранить свою твердую структуру, действуя как пилинг. Второй вариант применим как для домашнего ухода, так и для лечения кожи в косметическом салоне. Такой метод называется броссаж или брашпинг. Используются вращающиеся насадки для удаления поверхностных слоев кожи. Механическое воздействие на механосенсорные нервные проводники в коже приводит к активации рефлекторных реакций сосудов, что способствует стимуляции процессов ремоделирования коллагена и пролиферации клеток эпидермиса. Это приводит к улучшению

состояния кожи, ее текстуры и цвета, повышению упругости и питательности. Улучшение кровоснабжения дермы также усиливает способность кожи впитывать различные косметические средства.

На кафедре Биотехнологии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета студенты участвуют в работе по изучению свойств янтарной пудры, а именно ее применимости в качестве сорбента для иммобилизации биологически активных веществ [3, 4]. Проводятся эксперименты, где выявляется зависимость емкости сорбции от размеров фракции янтарной пудры. Иммобилизующими агентами являются гидролитические ферменты, а именно липаза, амилаза, протеаза. Данные ферменты были выбраны исходя из благоприятных свойств, оказываемых на кожные покровы. Для исследования брали субстанции, получаемые из органов крупного рогатого скота. Однако гидролитические ферменты можно синтезировать при помощи микроорганизмов и грибов. Таким образом, полученные ферменты не имеют угрозы наличия TSE и BSE (трансмиссивная губчатая энцефалопатия и губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота соответственно).

**Целью** данной работы является анализ популярных брендов косметических энзимных пудр. **Задачами** анализа является сравнение:

- стоимости косметических энзимных пудр;
- состава энзимных пудр;
- свойств косметических энзимных пудр;
- преимуществ и недостатков энзимных пудр.

*Elizavessa Milky Piggy Hell-Pore Clean Up (Южная Корея)*

Компания Elizavessa – южнокорейский производитель косметических продуктов, известный своими инновационными формулами и уходовыми средствами для кожи. Основана в 2011 году и стала популярной благодаря своим уникальным продуктам, таким как карбонатные пузырьковые маски, коллагеновые маски для лица, альгинатные маски и другие продукты для ухода за кожей. Elizavessa известна своими яркими упаковками и необычными ингредиентами, такими как уголь, золото, жемчуг и другие. Компания стремится предложить потребителям эффективные и инновационные продукты для ухода за кожей.

Гипоаллергенная энзимная пудра, основным компонентом которой является фермент папаин, получаемый из папайи. Пудра подходит для очищения кожи от макияжа, обладает матирующими свойствами. По словам производителя, пудра применима для чувствительной кожи, оказывает регенерирующее действие и устраняет раздражения, подходит для всех типов кожи. Средство обладает низким уровнем pH 5,5, обеспечивая кислотно-щелочной баланс кожи. Стоимость продукта 1789 рублей.

#### **Преимущества продукта:**

- Бережное очищение, нейтрализует вредное воздействие проточной воды;
- Большой флакон, следовательно большое количество средства;
- Обладает противовоспалительным и регенерирующим действием.

#### **Недостатки продукта:**

- Резкий запах;
- Сушит кожу при первом применении;
- В составе содержится SLS (лаурилсульфат натрия).

*By Wishtrend Green Tea & Enzyme Powder Wash (Южная Корея)*

Компания By Wishtrend – это южнокорейский бренд косметики, принадлежащий крупному розничному магазину красоты Wishtrend. By Wishtrend специализируется на разработке продуктов для ухода за кожей лица, которые сочетают в себе инновационные формулы и натуральные ингредиенты. Бренд By Wishtrend пользуется популярностью благодаря своим эффективным средствам для увлажнения, очищения, укрепления и восстановления кожи. Продукты By Wishtrend разрабатываются с учетом потребностей различных типов кожи и проблем, таких как акне, пигментация, сухость и другие. Бренд активно использует ингредиенты высокого качества, такие как витамины, альфа- и бета-гидроксикислоты, пептиды, ретинол и другие, чтобы обеспечить максимальный уход за кожей. By Wishtrend также известен своими продуктами для ухода за волосами и телом.

Данная энзимная пудра в своем составе содержит папаин и экстракт зеленого чая, который препятствует появлению раздражений и воспалений. Продукт проникает в поры, вытягивает загрязнения, выравнивает тон кожи, покровы становятся мягкими и эластичными. В составе пудры присутствуют только натуральные компоненты, без красителей, силиконов и отдушек. Матрицей для фермента является крахмал, который в дополнении выполняет функцию абсорбции кожного себума. Важным компонентом, обеспечивающим восстанавливающие свойства, является гиалуроновая кислота, которая обладает омолаживающим действием, выравнивает внешние покровы эпидермиса, восстанавливает водный обмен в эпителиальных клетках. Стоимость продукта 3900 рублей.

#### **Преимущества продукта:**

- Сбалансированный натуральный состав;
- Экономный расход средства;
- Качественный продукт от известного корейского бренда.

#### **Недостатки продукта:**

- Крупные фракции пудры.

*Natura Siberica Vitamin C Daily Peeling Foaming Powder (Россия)*

Natura Siberica – это российский бренд натуральной косметики, который специализируется на использовании органических ингредиентов, собранных в экологически чистых регионах Сибири. Компания Natura Siberica была основана в 2008 году и стала первым российским брендом, сертифицированным по международному стандарту ICEA. Продукция

Natura Siberica включает широкий ассортимент средств для ухода за кожей лица, телом и волосами, а также декоративную косметику. Бренд использует природные компоненты, такие как травы, ягоды, масла и экстракты растений, чтобы создавать продукты высокого качества, которые помогают улучшить состояние кожи и волос. Natura Siberica известна своим уникальным подходом к использованию сибирских растений и трав, которые обладают ценными свойствами для ухода за кожей и волосами. Бренд активно поддерживает принципы экологической устойчивости и заботы о природе, используя натуральные ингредиенты и упаковку, которая легко поддается переработке. Natura Siberica пользуется популярностью как в России, так и за ее пределами благодаря своей натуральной и эффективной косметике, которая сочетает в себе традиции использования растений и современные технологии.

Пудра состоит исключительно из натуральных компонентов: витамин С, салициловая кислота, картофельный крахмал, корень сибирского женьшеня, масло облепихи и НВА-кислоты. Средство мягко удаляет оставшийся макияж, освобождает поры и придает коже здоровый вид и сияние. Масло облепихи восстанавливает эластичность и упругость, способствует регенерации клеток. НВА-кислоты регулируют выработку кожного сала и минимизируют воспалительные процессы. По словам производителя пудра содержит высокое содержание витамина С, который стимулирует выработку собственного коллагена, поддерживая красоту и молодость кожи. Стоимость продукта 475 рублей.

**Преимущества продукта:**

- Мягкое очищение;
- Не провоцирует сухость после применения;
- Небольшой расход средства.

**Недостатки продукта:**

- Не обнаружено.

*ARAVIA Professional (Россия)*

Aravia Professional – это российский производитель профессиональной косметики для ухода за кожей лица и телом. Компания Aravia Professional была основана в 2007 году и за время своего существования стала одним из лидеров на рынке профессиональной косметики в России. Продукция Aravia Professional включает широкий ассортимент средств для ухода за кожей различных типов, а также профессиональные продукты для салонного ухода. Бренд использует передовые технологии и инновационные формулы, чтобы создавать эффективные средства, которые помогают улучшить состояние кожи. Aravia Professional известна своими высококачественными продуктами, которые разрабатываются с учетом потребностей современных потребителей. Компания активно следит за последними тенденциями в индустрии красоты и постоянно совершенствует свои формулы, чтобы предлагать клиентам наилучшие решения для ухода за кожей. Aravia Professional также уделяет внимание экологической устойчивости и этичным принципам производства, стремясь создавать продукцию, которая безопасна для окружающей среды. Компания пользуется популярностью среди профессионалов индустрии красоты и широкого круга потребителей благодаря своей надежности, качеству и инновационным подходам к разработке косметических средств.

Линейка энзимных пудр, в состав которых, помимо привычного папаина, входят азелаиновая, гликолевая и молочная кислота, аллантоин, масло оливы и кукурузы. Помимо очищающего действия, данные энзимные пудры устраняют гиперкератоз, помогает справиться с повышенной пигментацией кожи. Пудра деликатно воздействует на внешний эпителий и применима для чувствительной кожи. Ферменты папайи глубоко очищают кожу, удаляют белковые загрязнения, остатки жира и нейтрализует токсины. Может применяться в качестве профессионального и домашнего ухода. Стоимость линейки продукции от 1100 до 1256 рублей.

**Преимущества продукта:**

- Аккуратное очищение;
- Улучшение тона кожи;
- Подходит для любого типа кожи.

**Недостатки продукта:**

- Не рекомендуется для ежедневного применения.

*Bielita Минеральное очищение (Беларусь)*

Bielita – это белорусская компания, специализирующаяся на производстве косметики для ухода за кожей лица и телом. Она была основана в 1991 году и с тех пор стала одним из крупнейших производителей косметических средств в Беларуси. Продукция Bielita включает широкий ассортимент средств для ухода за различными типами кожи, а также для различных возрастных категорий. Компания выпускает кремы, маски, сыворотки, гели и другие продукты для ухода за кожей, которые разработаны с использованием передовых технологий и натуральных ингредиентов. Bielita известна своими инновационными подходами к созданию косметических средств, а также стремлением к высокому качеству продукции. Компания активно следит за последними тенденциями в индустрии красоты и постоянно совершенствует свои формулы, чтобы предлагать клиентам эффективные решения для ухода за кожей. Bielita также уделяет внимание экологической устойчивости и безопасности продукции, используя натуральные ингредиенты и следя за экологическими стандартами производства. Компания пользуется популярностью как на внутреннем, так и на международном рынке благодаря своей надежности, качеству и разнообразию продукции для ухода за кожей.

В состав данной пудры входит фермент папаин, который эффективно удаляет с поверхности кожи любые загрязнения и шелушения, выравнивает текстуру, делая эпидермис гладким и нежным. Матрицей для фермента является древесный белый уголь. Он адсорбирует кожный себум и токсины, тем самым гарантирует полную очистку кожи. По словам производителя данный продукт подходит для проблемной кожи. Стоимость продукции 615 рублей.

**Преимущества продукта:**

- Деликатное очищение;

- Экономичный расход;
  - Приятный запах.
- Недостатки продукта:
- Подсушивает кожу.

Ниже представлена таблица сравнения рассматриваемых косметических брендов, производящих популярные энзимные пудры Южной Кореи, России и Беларуси.

**Таблица – Сравнение популярных брендов энзимных пудр**

Продукт	Elizavecca (Южная Корея)	By Wishtrend (Южная Корея)	Natura Siberica (Россия)	ARAVIA (Россия)	Bielita (Беларусь)
Эффект	Матирование, снятие воспалений	Сужение пор, тонизирование	Повышение упругости, сужение пор	Отбеливание, отшелушивание	Матирование, отшелушивание
Активный ингредиент	Папаин	Папаин	Корень сибирского женьшеня	Папаин	Папаин
Дополнительные ингредиенты	Аллантоин, кукурузный крахмал	Зеленый чай, кукурузный крахмал, гиалуроновая кислота	Витамин С, салициловая кислота, комплекс экстрактов	Оливковое масло	Древесный белый уголь
Форма выпуска	Порошок	Порошок	Порошок	Крем	Порошок
Тип кожи	Для всех типов	Для всех типов кожи	Для всех типов кожи	Для всех типов	Для всех типов кожи
Потребности кожи	Акне	Акне	Проблемная	Акне	Проблемная
Стоимость, руб.	1789	3900	475	1100 – 1256	615

Сравнительный анализ популярных брендов-производителей энзимных пудр показал, что большей популярностью пользуются пудры корейского производства. Главным недостатком можно назвать высокую стоимость продукции. Российские аналоги в свою очередь не уступают по качеству. В составе больше натуральных ингредиентов, которые вносят дополнительные свойства к функциям энзимной пудры. Также средства можно приобрести по доступной цене.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.71.00 Отраслевая структура экономики

## ЛИТЕРАТУРА

1. Минина О. А. Перспективные технологии в индустрии красоты // Лёгкая промышленность и сфера сервиса: проблемы и перспективы: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Омск, 24.11.20 – 25.11.20 / Омский государственный технический университет. – Омск: ОГТУ. 2020. С. 110-114.
2. Сафронова П. Н. Феномен кавани в корейском упаковочном дизайне // Молодежный вестник Санкт-Петербургского государственного института культуры. 2020. № 1. С. 49-52.
3. Сергеева Е. О. Использование отходов янтарной промышленности для создания лечебной косметики // Молодая фармация – потенциал будущего: Сборник материалов XII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14.03.22 – 18.04.22 / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург: СПХФУ. 2022. С. 577-581.
4. Байбикова А. Н. Применение фармакопейного метода для изучения активности липаз из различных источников // Молодая фармация – потенциал будущего: Сборник материалов XIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 01.03.23 – 11.04.23 / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург: СПХФУ. 2023. С. 689-692.

## SUMMARY

### COMPARATIVE ANALYSIS OF THE MARKET FOR COSMETIC ENZYME POWDERS

**Baibikova A.N.**, 1<sup>st</sup> year master student (ORCID: 0009-0003-1589-7789)

Adviser: **Delvig-Kamenskaya T.Yu.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of Department of Economics and Management (ORCID: 0000-0003-0407-0404)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** adelina.bajbikova@spcpu.ru

This paper examines competitive brands of cosmetic enzyme powders, namely products from South Korea (Elizavecca, By Wishtrend), Russia (Natura Siberica, ARAVIA Professional), Belarus (Bielita). The analysis compares the properties of the products, the effect on the skin, the composition, the cost of enzyme powders, the advantages and disadvantages of the products.

**Key words:** *cosmetic brands, enzyme powder, enzymes, papain, Russian and foreign cosmetics.*

## REFERENCES

1. Minina O. A. Promising technologies in the beauty industry // Light industry and service sector: problems and prospects: A collection of materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation, Omsk, 24.11.20 – 25.11.20 / Omsk State Technical University. – Omsk: OGTU, 2020. PP. 110-114. (In Russ).
2. Safronova P. N. The phenomenon of kawaii in Korean packaging design // Youth Bulletin of the St. Petersburg State Institute of Culture. 2020. No. 1. PP. 49-52. (In Russ).
3. Sergeeva E. O. Use of waste from the amber industry to create medicinal cosmetics // 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, 14.03.22 – 18.04.22 / St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. – St. Petersburg: SPCPU, 2022. PP. 577-581.
4. Baybikova A. N. Application of the pharmacopoeial method for studying the activity of lipases from various sources // Young pharmacy – the potential of the future: A collection of materials of the XIII All-Russian scientific conference of students and postgraduates with international participation, St. Petersburg, 01.03.23 – 11.04.23 / St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. – St. Petersburg: SPCPU, 2023. PP. 689-692.

УДК 615.273.53

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНКУРЕНТНЫХ ПРЕИМУЩЕСТВ И ПРОБЛЕМ ПРОИЗВОДСТВА АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Белова В.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Гришина М.Г.**, кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления  
(ORCID: 0000-0002-1267-7081)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** vlada.belova@spcpu.ru

В данной статье проведен сравнительный анализ конкурентных преимуществ и проблем производства антикоагулянтов. Были рассмотрены и проанализированы конкурентные преимущества препаратов Ривароксабан, Дабигатран этексилат, Аликсабан и Варфарин, относящиеся к группе антикоагулянтных препаратов, а также рассмотрены проблемы их производства, связанные с патентованием. В результате исследования было выявлено, что новые пероральные антикоагулянты обладают более высокими конкурентными преимуществами, однако следует учитывать такие факторы, как стоимость, противопоказания и влияние патентной защиты при принятии решений в сфере здравоохранения.

**Ключевые слова:** *ривароксабан, дабигатран этексилат, аликсабан, варфарин, патент, антикоагулянт.*

В современном мире фармацевтическая промышленность имеет значительное влияние на сферу здравоохранения в России. В связи с высокой распространенностью и рекордной смертностью от заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также распространением Covid19 все более актуальной становится проблема производства антикоагулянтных средств. Необходимость в использовании более современных и удобных в применении антикоагулянтов возрастает, в то время как патентные права ограничивают производство таких препаратов. В данной статье рассматриваются конкурентные преимущества основных антикоагулянтов, а также проблемы, отягощающие их производство.

**Целью** настоящего исследования является проведение сравнительного анализа конкурентных преимуществ и проблем производства антикоагулянтов.

В соответствии с целью ставятся следующие **задачи**:

- провести конкурентный анализ преимуществ препаратов Ривароксабан, Дабигатран этексилат, Аликсабан и Варфарин;
- проанализировать проблемы производства данных препаратов.

Антикоагулянты уменьшают свертываемость крови, предотвращая образование новых тромбов и снижая риск отслойки существующего тромба.

Данная группа препаратов занимает основное место в лечении тромбозов, а также их профилактики.

Самыми распространенными антикоагулянтными препаратами, назначаемыми при ССЗ, являются Ривароксабан (Ксарелто), Дабигатрана этексилат (Прадакса), Аликсабан (Эликвис) и Варфарин.

Ривароксабан под торговым наименованием «Ксарелто» занимает первое место в рейтинге продаж препаратов на всем фармацевтическом рынке (рис.).

Изменение ранга	Бренд	Доля, руб.	Прирост, руб
1	КСАРЕЛТО	1,20%	11,9%
-1	АРБИДОЛ	1,16%	-8,9%
0	ЭЛИКВИС	1,07%	15,8%
3	ДЕТРАЛЕКС	0,67%	18,0%
-1	ИНГАВИРИН	0,63%	-1,9%
2	ТЕРАФЛЮ	0,60%	10,4%
-2	НУРОФЕН	0,60%	-1,3%
-2	ГЕПТРАЛ	0,57%	-4,4%
1	МЕКСИДОЛ	0,54%	7,8%
-1	ПЕНТАЛГИН	0,52%	2,1%
0	КАРДИОМАГНИЛ	0,48%	3,3%
4	НИМЕСИЛ	0,48%	14,5%
32	ЭДАРБИ	0,48%	81,6%
0	КОНКОР	0,47%	7,3%
19	ФЕМОСТОН	0,47%	58,3%

Рисунок. ТОП-15 брендов за 2022 г.

По данным DSM Group объем продаж выбранных препаратов выглядят следующим образом, таблица 1 [1].

Таблица 1 – Объем продаж в упаковках

Название препарата	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Ривароксабан (Ксарелто)	8 744 849	9 610 343	18 542 064	13 181 897	4 698 049
Дабигатрана-этексилат (Прадакса)	2 758 035	2 928 789	1 935 202	2 052 873	963 305
Апиксабан (Эликвис)	7 316 838	8 427 010	27 556 774	27 261 576	11 302 919
Варфарин	5 552 216	5 578 833	5 537 632	3 790 975	1 961 826

Продажи препаратов Ривароксабан и Апиксабан выросли в несколько раз в 2021 году, что объясняется высоким спросом во время распространения Covid19 и пандемии, а также сопутствующими осложнениями на сердечно-сосудистую систему. В настоящее время наблюдается спад продаж Ривароксабана по сравнению с 2021 годом. Объем продаж Апиксабана с 2021 года остается на прежнем уровне. Продажи Дабигатрана этексилата в последние годы держатся примерно на одном уровне, в то время как продажи Варфарина падают, начиная с 2021 года, что связано с применением более новых и удобных антикоагулянтов.

Таблица 2 – Объем продаж в рублях

Название препарата	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Ривароксабан (Ксарелто)	26 552 187 261	34 030 629 649	70 314 325 964	56 716 115 268	23 052 476 354
Дабигатрана-этексилат (Прадакса)	9 110 850 717	9 399 806 000	6 323 948 705	6 676 496 379	2 980 010 961
Апиксабан (Эликвис)	12 292 070 596	13 969 862 580	41 022 926 235	39 233 692 040	18 290 773 328
Варфарин	713 698 132	727 530 466	700 248 287	537 153 356	537 153 356

В стоимостном объеме продаж наблюдаются те же закономерности роста и спада, что и в натуральном: резкий скачок продаж Ривароксабана и Апиксабана в 2021 году, снижение продаж Варфарина и Ривароксабана с 2021 года и стабильность продаж Дабигатрана за последние годы.

Таблица 3 – Динамика продаж с 2019 по 2022 гг.

Название препарата	Динамика продаж в упаковках	Динамика продаж в рублях
Ривароксабан	+ 50,74 %	+ 113,60 %
Дабигатрана-этексилат	- 25,57 %	- 26,72 %
Апиксабан	+ 272,59 %	+ 219,18 %
Варфарин	- 31,72 %	- 24,74 %

В сравнении с 2019 годом в 2022 году продажи Ривароксабана выросли как в натуральном, так и в стоимостном выражении. Максимальные значения продаж показал препарат Апиксабан: его продажи в натуральном выражении увеличились в 3,7 раза, а в стоимостном 3,2. Продажи препаратов Дабигатран этексилат и Варфарин упали по сравнению с 2019 годом.

**Таблица 4 – Стоимость препаратов**

Название препарата	Стоимость
Ривароксабан	за упаковку 3222,38 руб.
Дабигатрана-этексилат	за упаковку 2899,17 руб.
Апиксабан	за упаковку 1416,01 руб.
Варфарин	за упаковку от 129,55 руб.

Самым дорогим препаратом является Ривароксабан, а самым дешевым Варфарин.

Следует учитывать, что группа препаратов Ривароксабан, Дабигатран этексилат, Апиксабан и препарат Варфарин относятся к разным группам АТХ, вследствие разного механизма действия. Однако препараты стоит объединить в одну конкурирующую группу, так как они применяются от одних и тех же заболеваний. Варфарин имеет преимущества в виде цены и возможности использования для людей с механическим клапаном сердца, при митральном стенозе и в других случаях, отличается более низкой ценой, так как уже давно присутствует на рынке, но имеет недостаток в виде более сложного применения (требуется постоянный контроль международного нормализованного отношения), более вероятных побочных эффектов и сложности в расчете дозировки. Новые пероральные антикоагулянты (Ривароксабан, Дабигатран этексилат, Апиксабан) удобны в применении, но вследствие относительной новизны и стоят дороже.

Также имеет значение, что препараты Ривароксабан и Дабигатран нужно принимать один раз в день, в отличие от Апиксабана (это объясняет разницу в стоимости).

Министерство здравоохранения Российской Федерации выделило перечень медицинских препаратов, которые нужно применять при сердечно-сосудистых заболеваниях или после операций, связанных с сердцем, что также может влиять на спрос [2].

Препараты Ривароксабан, Дабигатрана-этексилат, Апиксабан и Варфарин входят в данный перечень.

В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения для лечения ССЗ чаще всего упоминается Ривароксабан, затем идет Дабигатран и далее Апиксабан, следовательно, можно установить связь со спросом на данные препараты.

Помимо названных недостатков новых пероральных антикоагулянтов, вызывающих уменьшение их спроса, на возможность производства для российских фармацевтических компаний оказывает влияние наличие патентов на данные препараты. Производство дженериков повышает доступность препаратов, что положительно влияет на российскую фармацевтическую промышленность и систему здравоохранения в целом. Ведь, производя дженерик, компания может разнообразить рынок лекарств от сердечно-сосудистых заболеваний и установить более низкую цену по сравнению с оригинальным препаратом, при этом затраты на производство дженерика окупаются. Однако лишь патентообладатель имеет право распоряжаться своим патентом, а также выдавать лицензии на использование патента другим лицам.

В этой связи возникают споры и судебные иски. Так, Bayer, обладатель патента на препарат Ривароксабан до 4 декабря 2024 года судился с Березовским фармацевтическим заводом, производившим препарат Ривароксабан Лекас. Процесс закончился мировым соглашением, Березовский фармацевтический завод обязался не изготавливать, не применять и не продавать препарат Ривароксабан, охраняемый патентом компании Bayer [3].

Еще одним примером служит иск Bayer компании Медисорб, закончившийся также мировым соглашением. Компания Медисорб обязалась не нарушать исключительное право компании Bayer на препарат ривароксабан [4].

В результате проведенного исследования было выявлено, что новые пероральные антикоагулянты проявляют ряд значительных преимуществ по сравнению с традиционным препаратом Варфарином. Прежде всего, они обладают высоким уровнем удобства в применении, что делает их более привлекательными для пациентов. Кроме того, наблюдается минимизация побочных эффектов, что важно для обеспечения безопасности при лечении.

Однако следует отметить, что у новых антикоагулянтов имеется значительный недостаток – более высокая стоимость. Это фактор, который может стать преградой для доступности лечения для определенных групп пациентов, особенно тех, кто испытывает финансовые трудности.

Кроме того, стоит учитывать, что новые антикоагулянты противопоказаны для использования у людей с механическим клапаном сердца и при митральном стенозе. Это ограничение может оказать влияние на выбор лечения в определенных клинических случаях.

Дополнительно, на уровень здравоохранения в стране негативное воздействие оказывает патентная защита, которая ограничивает права российских компаний на производство запатентованных препаратов. Это может привести к увеличению стоимости лекарств и снижению доступности инновационных терапий для населения.

Таким образом, несмотря на явные преимущества новых пероральных антикоагулянтов, внимание к их стоимости, противопоказаниям и влиянию патентной защиты является важным аспектом при принятии решений в области здравоохранения.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

06.71.47 Экономика здравоохранения и социального обеспечения

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аналитический отчет. Объем фармацевтического рынка в России. URL: <https://dsm.ru/docs/analytics/Фармацевтический%20рынок%20России%202022.pdf> (дата обращения: 25.01.2024).
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 сентября 2022 года № 639Н // «Консультант плюс». URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_430074](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_430074) (дата обращения: 25.01.2024).
3. Лекарства вышли в мир // Коммерсант. URL: <https://www.kommersant.ru/amp/5903047> (дата обращения: 25.01.2024).
4. Суд прекратил производство по иску Bayer к пермскому производителю дженериков // Ведомости. URL: <https://www.vedomosti.ru/business/articles/2023/07/06/984055-isku-bayer-dzhenerikov> (дата обращения: 25.01.2024).
5. Гришина М. Г., Кабачевская Е. А., Коваленко А. В. Рынок фармацевтической продукции России: призма развития в разрезе существующих проблем современности // Modern Economy Success. 2023. Т. 2. С. 129-134.
6. Гришина М. Г., Дубогрызова Е. В. Инновации в фармацевтической отрасли // Современная фармация: вызовы, ожидания, решения : Материалы Всероссийской конференции, Пермь, 23–25 марта 2023 года / Отв. редактор А.В. Солонинина. Пермь: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. С. 48-52.

### SUMMARY

#### COMPARATIVE ANALYSIS OF COMPETITIVE ADVANTAGES AND PROBLEMS OF ANTICOAGULANT PRODUCTION

**Belova V.A.**, 2<sup>st</sup> year master student

Adviser: **Grishina M.G.**, Associate Professor, Candidate of Economic Sciences, Associate Professor of the Department of Economics and Management (ORCID: 0000-0002-1267-7081)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** [vlada.belova@spcpu.ru](mailto:vlada.belova@spcpu.ru)

This article reviews and analyzes the competitive advantages of the drugs Rivaroxaban, Dabigatran ethoxylate, Apixaban and Warfarin, which belong to the group of anticoagulant drugs, and also discusses the problems of their production associated with patenting.

**Key words:** *rivaroxaban, dabigatran etexilate, apixaban, warfarin, patent, anticoagulant.*

### REFERENCES

1. Analytical report. Volume of the pharmaceutical market in Russia. URL: <https://dsm.ru/docs/analytics/Фармацевтический%20рынок%20России%202022.pdf> (Accessed: 25.01.2024). (In Russ).
2. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of September 29, 2022 №639Н // «Konsultant plus». URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_430074](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_430074) (Accessed: 25.01.2024). (In Russ).
3. Medicines are released into the world // Kommersant. URL: <https://www.kommersant.ru/amp/5903047> (Accessed: 25.01.2024). (In Russ).
4. The court terminated proceedings on Bayer's claim against the Perm manufacturer of generics // Vedomosti. URL: <https://www.vedomosti.ru/business/articles/2023/07/06/984055-isku-bayer-dzhenerikov> (Accessed: 25.01.2024). (In Russ).
5. Grishina M. G., Kabachevskaja E. A., Kovalenko A. V. The Russian pharmaceutical market: the prism of development in the context of existing problems of our time // Modern Economy Success. 2023. Vol. 2. PP. 129-134. (In Russ).
6. Grishina M. G., Dubogryzova E. V. Innovation in the pharmaceutical industry // Modern pharmacy: challenges, expectations, solutions : Proceedings of the All-Russian Conference, Perm, March 23–25, 2023 / Executive Editor A.V. Soloninina. Perm: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. P. 48-52. (In Russ).

**ОСНОВЫ СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ**

Ваничева Д.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Симакова Е.К.**, кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация  
**E-mail:** vanicheva.darina@spsru.ru

Система обеспечения качества на предприятиях, специализирующихся на выпуске фармацевтической продукции, может рассматриваться, как набор процессов с взаимосвязями и взаимодействиями, которые были задокументированы. Цель представленной статьи в исследовании системы обеспечения качества в выделенной сфере деятельности. Работа над материалом позволила выяснить, что система обеспечения качества позволяет добиваться положительных эффектов не только для потребителя, но и для самой компании, работающей в фармацевтической сфере. На основе собранной информации можно сделать обобщающее заключение: система обеспечения качества – это управляющий комплекс, направленный на контроль внутри фармацевтического предприятия. Система внедряется для поддержания конкурентоспособности. В ее составе – требования соответствия стандартам международного уровня.

**Ключевые слова:** *качество, фармацевтика, производство, система, предприятие.*

Фармацевтическая сфера активно развивается, из-за чего наблюдается ужесточение конкуренции. Возникает все больше требований, предъявляемых к организации управления предприятиями, данной области. В актуальных условиях важно выделение базовых направлений конкурентной способности. Это одна из приоритетных задач предприятия, работающего в фармацевтической сфере.

Актуальность выбранной тема заключается в следующем: на данный момент времени деятельность фармацевтических предприятий нуждается в отчетливой правовой регламентации, что обусловлено сразу несколькими факторами: особенностями производимой продукции, ее социальной значимостью.

**Цель** исследования в изучении системы обеспечения качества фармацевтического предприятия.

**Задачи** исследования заключаются в следующем:

- изучение понятия «система обеспечения качества»;
- определение этапов формирования системы обеспечения качеством фармацевтического предприятия;
- выявление методов обеспечения качества в фармацевтической промышленности.

Система обеспечения качества может рассматриваться, как система внутрифирменного управления. Она направлена на достижение определенных качественных критериев производимой продукции. Данная система помогает обеспечить порядок в компании, при этом ответственность сотрудников отчетливо регламентирована, внесена в документацию. Важный момент: требования предъявляются, главным образом, к системе управления качеством, а не к качеству. За счет этого достигается стабильный уровень качества фармацевтической продукции, который легко прогнозировать.

Система обеспечения качества в фармацевтической сфере – это управляющая система, которая направляет и обеспечивает контроль деятельности компании, связанной с производством фармацевтической продукции. В качестве объектов управления выступают:

- факторы, оказывающие влияние на качество;
- условия, оказывающие влияние на качество.

Система обеспечения качества фармацевтических предприятий – комплекс процессов, в рамках которого отчетливо регламентируются:

- показатели результативности;
- способы отслеживания;
- условия исследования;
- политика регулярного совершенствования.

Каждым из процессов, обозначенных выше, можно управлять за счет основных принципов обеспечения качества. Это:

- разработка и последующее внедрение систем качества, которые были задокументированы;

- определение ответственности и полномочий в сфере обеспечения качества. Это актуально для всех подразделений, входящих в состав фармацевтического предприятия;

- обучение системе TQC, что расшифровывается, как всеобщий контроль над качеством;
- мотивация работников, которая достигается за счет их вовлечения в деятельность, направленную на обеспечение надлежащего уровня качества;

- применение сертификации в качестве инструмента для подтверждения определенного уровня качества. При этом в процесс вовлекается третья сторона.

Не менее важно, чтобы процессы соответствовали требованиям, изложенным в законодательстве и нормативах.

Среди концептуальных вопросов, касающихся данной темы, разработка рациональной системы действий, направленных на соблюдение обозначенных требований. Это позволяет создать методологию формирования системы. Мероприятия по разработке и внедрению подразделяются на несколько базовых стадий. Это:

- оценка и диагностика процессов, происходящих на предприятии. На данном этапе анализируется организационная структура, выявляются пути ее оптимизации. Также выявляются основные процессы, влияющие на качество конечного

продукта. Анализируется документация на обозначенные процессы. Оцениваются и исследуются мероприятия, направленные на идентификацию фармацевтической продукции, определяется степень заинтересованности сотрудников, уровень вовлеченности в процесс обеспечения качества. На базе процедур, выполненных на этом этапе, разрабатывается модель системы обеспечения качества:

- разработка документации. Данная работа проводится в соответствии с требованиями, представленными в стандарте ГОСТ Р ИСО 9000;

- подготовка к сертификационному аудиту. На этом этапе проводится обучение внутренних аудиторов, формирование службы, которая будет нести ответственность за обеспечение качества. Также организуется предварительный аудит.

Преуспевающие предприятия, работающие в сфере выпуска фармацевтической продукции, делают выбор в пользу приоритета качества. Они делают это своей стратегией, внедряют системы обеспечения качества в свою деятельность. Что касается российских производителей, то для сохранения конкурентоспособности они нередко выбирают разработку и последующее внедрение системы обеспечения качества. Как правило, они отвечают актуальным правилам, прописанным в надлежащей производственной практике (обозначаются при помощи аббревиатуры GMP).

Система обеспечения качества на фармацевтическом производстве должна гарантировать следующее:

- создание продукции с учетом существующих стандартов и критериев;
- составление документации на все производственные процедуры, а также на все элементы контроля;
- распределение ответственности и полномочий;
- реализацию мероприятий, направленных на изготовление, поставку сырья, соответствующего установленным стандартам;
- обеспечение строгого контроля над основными и промежуточными стадиями производственного процесса.

За счет внедрения стандартов обеспечивается повышение конкурентоспособности компании. Начиная с 2014 года это является обязательным условием для предприятий, работающих в сфере производства медикаментов. Переход к этим стандартам сложно обеспечить (и считается практически невозможным) без интегрированной системы управления качеством. Под этим термином понимается система, которая соответствует 2 (и более) стандартам, действующим на международном уровне. Данная система работает, это единое целое. Наиболее часто фармакологические предприятия России создают интегрированную систему, отвечающую критериям, которые прописаны в стандартах ИСО серии 9000, правилам и правилам системы управления качеством. Доля предприятий, работающих в фармакологической сфере, и имеющей интегрированную систему обеспечения качества, становится все больше. Это обеспечивает возможность выхода на новые рынки, расширение уже существующих рынков сбыта. Кроме того, внедрение обеспечивает повышение готовности иностранных инвесторов вкладывать свои средства в развитие предприятия. Есть и другой положительный эффект, который заключается в обеспечении положительной репутации.

Подводя итог, можно сказать, что система обеспечения качества представляет собой управляющий комплекс, направленный на контроль внутри предприятия. Система необходима для поддержания конкурентоспособности, позволяет фармацевтическим предприятиям работать в условиях все более ужесточающейся конкуренции. Система включает требования соответствия стандартам, действующим на международном уровне. Она работает, как единая система, и входит в состав системы управления предприятием.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.81.00 Экономика и организация предприятия. Управление предприятием

06.81.12 Организация и управление. Планирование на предприятии

УДК 615.214; 339.3

#### ДИНАМИКА РОССИЙСКОГО РЫНКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ В 2018-2022 ГОДАХ

Гусинская Е.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: Трофимова Е.О., доктор фармацевтических наук, профессор (ORCID: 0000-0002-4940-9953)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: gusinskaya.ekaterina@spcpcu.ru

Целью исследования явился анализ состояния и основных тенденций развития российского рынка антидепрессантов за период 2018-2022 гг. на основе данных DSM Group. По состоянию на 2022 г. общие продажи антидепрессантов составили 14,6 млн упаковок на сумму 8,3 млрд рублей, что по сравнению с 2018 г. соответственно в 1,5 и 2 раза больше. Более половины всего рынка занимает группа селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, антидепрессанты старой генерации активно вытесняются более современными препаратами. Финансирование рынка осуществлялось почти на 90 % из кармана потребителя. Более 60 % упаковок антидепрессантов, проданных в 2022 году, относились к перечню ЖНВЛП. Российские производители демонстрируют значительные успехи в освоении этого рынка, при этом он сохраняет значительный потенциал для импортозамещения и имеет все предпосылки для дальнейшего роста.

**Ключевые слова:** *психотропные лекарственные препараты, антидепрессанты, российский фармацевтический рынок, фармацевтические производители.*

За последние несколько лет человечество столкнулось со многими событиями, такими как пандемия COVID-19, экономические кризисы, военные конфликты, которые оказывают влияние на психоэмоциональное состояние людей. Установлено, что коронавирус SARS-CoV-2 оказывает негативное влияние на нейроны головного мозга, а постковидный синдром включает в себя широкий перечень расстройств психоневрологического характера – от астении и нарушения памяти до эмоциональных расстройств, нарушений сна и существенного повышения тревожности [1]. Как следствие в последние годы увеличилось количество тревожных и депрессивных расстройств, а вместе с тем и потребление препаратов, корректирующих данные состояния.

Ранее проведенное исследование показало, что антидепрессанты являлись единственной группой психотропных препаратов, у которой в течение последних лет наблюдалось увеличение продаж как в стоимостном, так и в натуральном выражении [2]. В остальных группах (нейролептики, анксиолитики, снотворные и седативные средства) отмечалась либо отрицательная динамика количества проданных упаковок, либо стагнация данного показателя. Несмотря на то, что антидепрессанты – это рецептурные препараты, их обращение (в отличие от многих представителей других групп психотропных препаратов) не подлежит предметно-количественному учету, что значительно облегчает их реализацию через аптеки и повышает доступ в каналы распределения фармацевтической продукции.

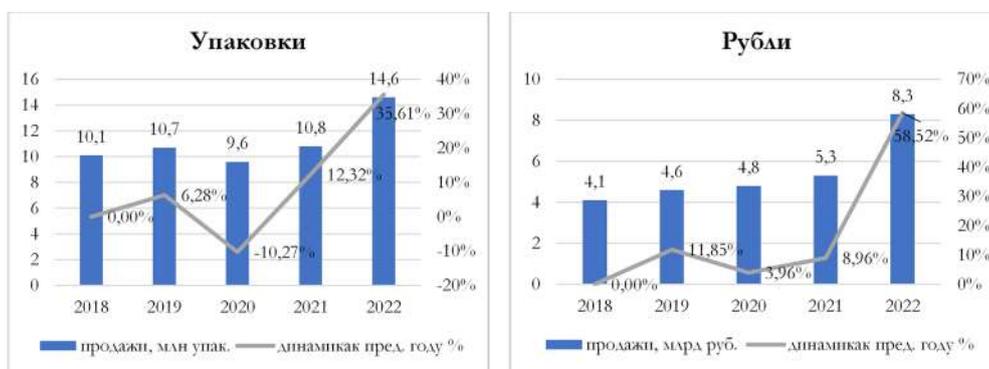
Антидепрессанты применяются для лечения и профилактики депрессивных и панических состояний, неврозов, обсессивно-компульсивных нарушений [3]. Результатом их приема становится уменьшение тревоги, апатии, беспокойства, раздражительности, улучшение общего психического состояния, сна, аппетита и настроения. Помимо психиатрии новые поколения антидепрессантов получили широкое применения в комплексном лечении соматических заболеваний.

Механизм действия антидепрессантов связан с влиянием на уровень нейромедиаторов (серотонина, норадреналина и дофамина). В связи с этим выделяют следующие виды антидепрессантов: неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов (код анатомо-терапевтической-химической классификации N06AA), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (N06AB), неселективные ингибиторы моноаминоксидазы (N06AF), ингибиторы моноаминоксидазы типа А (N06AG), другие антидепрессанты (N06AX).

**Целью** работы являлась оценка состояния и основных тенденций развития российского рынка антидепрессантов в течение 2018-2022 гг.

Основными материалами для исследования послужили базы данных о продажах лекарственных препаратов в аптечном и государственном сегментах российского рынка компании DSM Group. В качестве объекта исследования была рассмотрена фармакотерапевтическая группа «Антидепрессанты» с кодом АТХ-классификации N06A. В качестве источника сведений о фармакотерапевтическом профиле препаратов использовались официальные инструкции по применению.

Проведенное исследование показало, что потребление антидепрессантов в 2022 году выросло по сравнению с 2018 на 45,3 % в натуральном выражении и более чем в два раза – в денежном (рис. 1). В 2022 году был замечен наибольший в течение всего рассматриваемого периода прирост по отношению к предыдущему году как в упаковках, так и в рублях.



**Рисунок 1. Динамика продаж антидепрессантов в натуральном и стоимостном выражении, 2018-2022**

Среди всех групп антидепрессантов лидирующей по объему продаж являлась группа селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (N06AB) (рис. 2). Она составляла более половины всего рынка как в натуральном, так и стоимостном выражении. В упаковках в течение рассматриваемого периода наблюдался рост доли этой группы в общей структуре продаж (на 11 п.п. до 54 %), в рублях – ее небольшое сокращение (на 3 п.п. до 55 %). В этой группе присутствовали МНН Флуоксетин, Флувоксамин, Циталопрам, Пароксетин, Сертралин, Эсциталопрам.

Опережающие темпы роста как в натуральном, так и стоимостном выражении продемонстрировала группа прочих антидепрессантов (N06AX), представленная МНН Тразодон, Миртазапин, Милнаципран, Дулоксетин, Агомелатин. В 2022 г. она заняла 34 % рынка в упаковках и 42 % – в рублях, улучшив свои показатели по сравнению с 2018 г. соответственно на 4 и 8 п.п.

Для группы неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов (N06AA), напротив, было характерно сокращение позиций – на 15 п.п. в упаковках и на 5 п.п. в рублях до 24 % и 3 % соответственно. Данная группа включала МНН Имипрамин, Амитриптилин, Кломипрамин. Остальные подгруппы антидепрессантов в структуре продаж представлены не были, поскольку представляют собой устаревшие препараты.

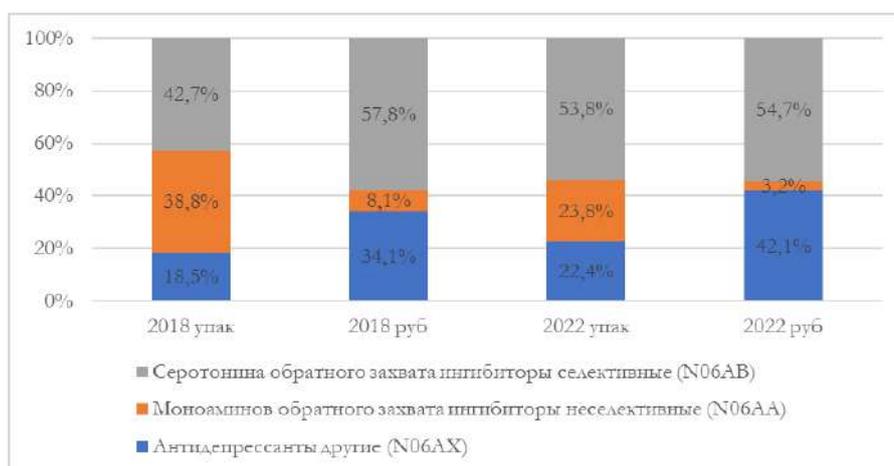


Рисунок 2. Структура рынка по отдельным группам антидепрессантов АТХ-классификации

Основным каналом реализации антидепрессантов являлись аптечные продажи, чья доля в структуре продаж существенно превосходила долю госзакупок, т.е. основным источником финансирования данного рынка являются средства населения (рисунок 3). С 2018 г. розничные продажи выросли на 70 % в натуральном и на 133 % в стоимостном выражении, в то время как госпитальные закупки уменьшились на 44 % и 37 % соответственно. В результате доля госпитального сегмента сократилась более чем на 10 п.п. в упаковках и почти на столько же в рублях (составила 7 % и 4 % соответственно). Аналогичная ситуация характерна и для льготного лекарственного обеспечения: уменьшение закупок на 4 % в упаковках и на 5 % в рублях, в результате чего доля сегмента свелась к минимальным значениям (рис. 3).

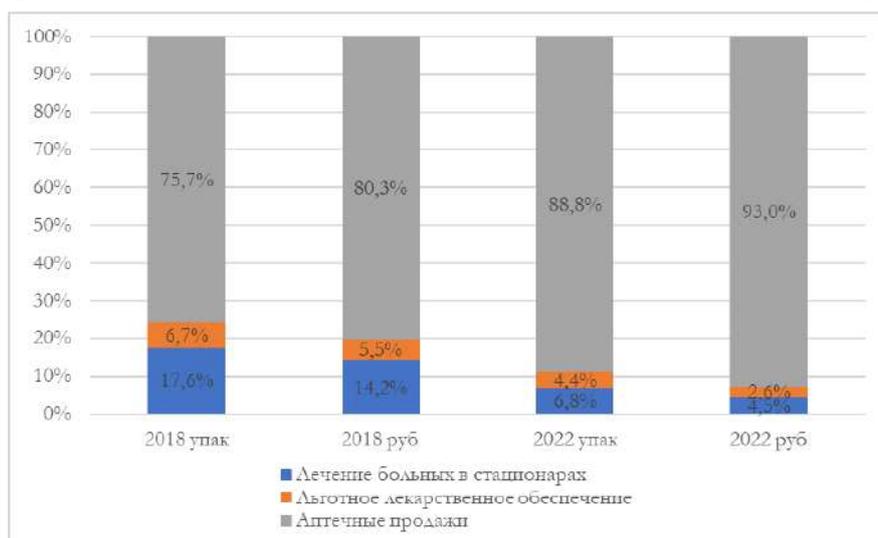


Рисунок 3. Структура рынка антидепрессантов по каналам реализации

Важным аспектом маркетингового анализа является учет такого фактора, как присутствие препаратов в перечне ЖНВЛП, поскольку данная категория лекарств находится в сфере действия государственного регулирования цен, что значительно сказывается на продажах. В структуре продаж антидепрессантов в натуральном выражении преобладали препараты из перечня ЖНВЛП (в 2022 г. их доля составила 61,2 %). Цены на препараты с МНН Агомелатин, Амитриптилин, Кломипрамин, Пароксетин, Сертралин, Флуоксетин, относящихся к ЖНВЛП, мало менялись, что делало их покупку более доступной для граждан (средневзвешенная цена за одну упаковку составляла от 50 рублей до 1409 рублей).

В стоимостном выражении лидерство – за более дорогими препаратами, не включенными в перечень ЖНВЛП. В 2022 г. их доля в структуре продаж составила 76,1 %. Это препараты с МНН Эсциталопрам, Флувоксамин, Венлафаксин, Вортиоксетин, Дулоксетин и др., чья средневзвешенная цена за одну упаковку варьировалась от 830 до 2283 рублей. С 2018 по 2022 год продажи препаратов не из перечня ЖНВЛП возросли на 168 % в рублях и более чем в два раза – в упаковках.

Продажи антидепрессантов отечественного производства за рассматриваемый период увеличились на 94 % в натуральном выражении и в 2,7 раза – в стоимостном (за счет МНН Пароксетин, Пипофезин, Амитриптилин, Флуоксетин, Дулоксетин и др. от различных производителей – Adamed Pharma, АО «Акрихин ХФК», ЗАО «Алси Фарма», ООО «Атолл» и др). В то же время зарубежные антидепрессанты показали рост продаж на 21 % по количеству упаковок и на 84 % – в денежном выражении. Среди них – лекарственные средства с МНН Эсциталопрам, Флувоксамин, Сертралин, Пароксетин, Агомелатин, Венлафаксин от производителей Abbott Laboratories, Actavis, Adamed Pharma, Angelini и др.

В целом по всему рынку антидепрессантов средневзвешенная цена одной упаковки за рассматриваемый период выросла на 38 % (рис. 4). Наибольший прирост был характерен для средневзвешенной цены на препарат с МНН Тразодон – на 73 %. Данное лекарственное средство используется для лечения различных форм депрессии (эндогенные, психотические, невротические, соматогенные) и относится к группе прочих антидепрессантов N06AX. Данный МНН представлен только оригинальным препаратом Триттико от фирмы Angelini. В перечень ЖНВЛП он не входит.

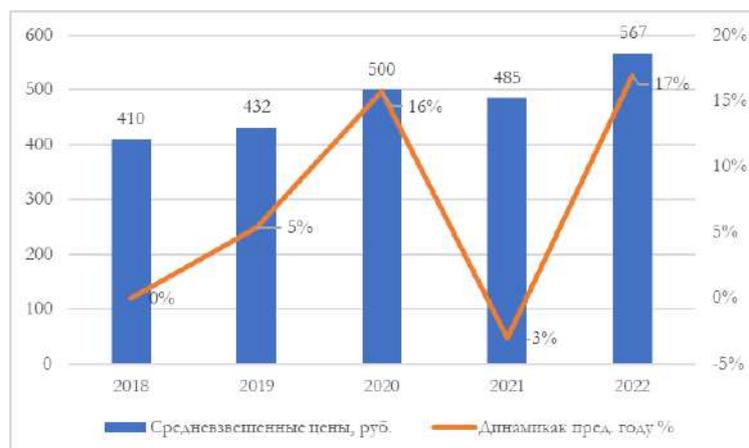


Рисунок 4. Динамика средневзвешенных цен в группе антидепрессантов, 2018-2022 гг.

Первое место среди МНН занимал Эсциталопрам, который не входил в перечень ЖНВЛП (таблица). В рублях он занимал одну четвертую всего рынка антидепрессантов и являлся абсолютным лидером в течение всего рассматриваемого периода. Данный препарат из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина применяется в основном для лечения депрессий и панических расстройств, и его продажи выросли примерно в 3 раза с 2018 года. Ципралекс от фирмы H.Lundbeck являлся доминирующим торговым наименованием в группе МНН Эсциталопрам. Его доля в рублях в данном сегменте составила почти 60 %, что объясняется достаточно высокой стоимостью – более 2000 рублей за упаковку (средневзвешенная цена). В структуре продаж МНН Эсциталопрам в 2022 г. зафиксировано всего 5 торговых наименований. Это такие бренды, как Селектра от Abbott Laboratories, Элицея от KRKA, Эсциталопрам от различных производителей (в основном отечественных) и Ленуксин от Gedeon Richter. Регистрация еще одного препарата – Эйсипи от российской компании ОАО «Верофарм» по заявлению самой компании была отменена.

На второй строчке расположился препарат с МНН Флувоксамин. Его продажи в рублях увеличились на 90 % с 2018 года. Помимо лечения депрессий данный препарат применяется и для лечения симптомов обсессивно-компульсивных расстройств, а механизм действия связан с избирательным ингибированием обратного захвата серотонина нейронами головного мозга, характеризуется минимальным влиянием на норадренергическую передачу. Данный препарат не входит в перечень ЖНВЛП. Лидирующим брендом в данном сегменте МНН являлся Феварин от Abbott Laboratories. У данного препарата достаточно высокая доля как в упаковках, так и в рублях. Его продажи выросли в деньгах на 36 % и упали в упаковках на 27 % с 2018 по 2022 годы, при этом его средневзвешенная цена значительно выросла – с 784 до 1455 рублей за упаковку. В данном сегменте МНН присутствовало еще три торговых наименования от отечественных компаний – это Рокона от фирмы ЗАО «Сотекс», Флувоксамин-Фармасинтез от АО «Фармасинтез» и Флувоксамин от ООО «Дженеффикс», однако их доля значительно уступала зарубежному бренду.

Последним в тройке лидеров шел МНН Венлафаксин. Данный препарат также не из перечня ЖНВЛП. Прирост в продажах у него по сравнению с 2018 годом составил в денежном выражении 196 %, в натуральном – 157 %. Действие данного препарата связано с ингибированием обратного захвата серотонина и повышением концентрации нейромедиаторов. Лидер среди торговых наименований – Велаксин компании Egis Pharmaceuticals. Продажи данного антидепрессанта возросли на 206 % в рублях и на 159 % в упаковках, а средневзвешенная цена на 2022 год составила 1174 рубля. Другие торговые наименования данного МНН: Венлафаксин от нескольких российских производителей (АО «Органика», ЗАО «Алси Фарма», ООО «Атол»), Велафакс от Teva и Венлаксор от Grindeks.

Таблица – Топ-5 МНН антидепрессантов по объему продаж в стоимостном выражении, 2022 год

№	МНН	Объем продаж МНН, упаковки		Объем продаж МНН, рубли		ТН лидеры	Фирма-производитель	Доля ТН в сегменте МНН, %	
		тыс.	доля, %	тыс.	доля, %			упак.	рубли
1	Эсциталопрам	1825	12,43	2094	25,13	Ципралекс	H.Lundbeck	31,8	57,6
2	Флувоксамин	870	5,9	1046	12,5	Феварин	Abbott Laboratories	59,3	71,8
3	Венлафаксин	952	6,5	790	9,5	Велаксин	Egis Pharmaceuticals	47,8	67,6
4	Дулоксетин	409	2,8	679	8,2	Симбалта	Eli Lilly & Co	30,4	44,1
5	Сертралин	1972	13,4	676	8,1	Золофт	Viartis	50,1	51,9

Таким образом, проведенное исследование показало, что российский рынок антидепрессантов за период 2018-2022 гг. значительно увеличился как в натуральном, так и в стоимостном выражении. Особенно это было заметно у продукции отечественного производства (доля российских препаратов на рынке возросла на 11 п.п. в упаковках и 8 п.п. в рублях, составив в 2022 г. 44,6 % и 16,2 % соответственно). Такие российские фирмы-производители, как ЗАО «Сотекс», ЗАО «Канонфарма», ООО «Озон», ЗАО «Алси Фарма», АО «Фармасинтез» и другие, показали достойную конкуренцию иностранным компаниям, и несмотря на то, что пока их доля на рынке невелика, она продолжает увеличиваться вместе с объемами производимой ими продукции.

Доля государственного финансирования значительно уступала доле аптечных продаж, которая продолжала расти в течение всего рассматриваемого периода. Препараты из перечня ЖНВЛП лидировали по количеству упаковок, и цены на них незначительно менялись, что облегчало их покупку для граждан. Об увеличении доступности антидепрессантов говорит также тенденция увеличения доли российской продукции на рынке. В целом, рынок можно назвать быстро развивающимся и перспективным для импортозамещения.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.14 Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама в медицине и здравоохранении

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гараева С.Н. Некоторые аспекты влияния COVID-19 на психическое здоровье человека // Архивариус. 2021. Т.7. № 3(57). С.4-7.
2. Гусинская Е.А. Анализ российского рынка психотропных препаратов // Молодая фармация – потенциал будущего: Сборник материалов XIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 01.03.23 – 11.04.23 / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург: СПХФУ. 2023. С. 414-418.
3. Люблин Г.С. Депрессия и антидепрессанты // Медицинские новости. 2019. № 8. С.8-12.

## SUMMARY

### DYNAMICS OF THE RUSSIAN ANTIDEPRESSANT MARKET IN 2018-2022

Gusinskaya E.A., 2<sup>nd</sup> year master student

Adviser: Trofimova E.O., Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0002-4940-9953)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** gusinskaya.ekaterina@spcpu.ru

The purpose of the study was to analyze the state and main trends in the development of the Russian antidepressant market in 2018-2022 on the bases of DSM Group data. As of 2022, total sales of antidepressants amounted to 14.6 million packages worth 8.3 billion rubles, which is 1.5 and 2 times more than in 2018, respectively. More than half of the entire market is occupied by the group of selective serotonin reuptake inhibitors; older generation antidepressants are actively being replaced by more modern drugs. The market was financed almost 90 % out of the consumers' funds. More than 60 % of antidepressant packages sold in 2022 were listed as vital and essential drugs. Russian manufacturers demonstrated significant success in developing this market, while it retains significant potential for import substitution and has all the prerequisites for further growth.

**Key words:** *psychotropic drugs, antidepressants, the Russian pharmaceutical market, pharmaceutical manufacturers.*

## REFERENCES

1. Garaeva S.N. Some aspects of the influence of COVID-19 on human mental health // Archivarius. 2021. Vol. 7. No.3(57). P.4-7. (In Russ)
2. Gusinskaya E.A. Analysis of the Russian market of psychotropic drugs // Young pharmacy – the potential of the future: A collection of materials of the XIII All-Russian scientific conference of students and postgraduates with international participation, St. Petersburg, 01.03.23 – 11.04.23 / St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. – St. Petersburg: SPCPU, 2023. P. 414-418. (In Russ)
3. Lyublin G.S. Depression and antidepressants // Meditsinskie novosti. 2019. No. 8. P. 8-12. (In Russ)

**ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ ЦЕНОВОЙ КОНКУРЕНЦИИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ**

Друян Л.М., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0006-8796-8402), Алексеева А.К., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0000-0471-1174)

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:** lidiya.druyan@spcru.ru

В статье дана характеристика ценовой конкуренции и доказана важность ее оценки для принятия обоснованных решений в процессе ценообразования на фармацевтическом рынке. Приведена методика оценки интенсивности ценовой конкуренции на фармацевтическом рынке. Представлены результаты оценки интенсивности ценовой конкуренции в сегменте офтальмологических лекарственных препаратов и проанализированы влияющие на нее факторы.

**Ключевые слова:** ценовая конкуренция, фармацевтический рынок, офтальмологический сектор, динамика цен, уровень конкуренции, интегральная оценка.

Под ценовой конкуренцией понимается конкуренция, связанная с непосредственным использованием цен для завоевания рынка и достижения лучших экономических условий сбыта. Происходит соперничество товаропроизводителей за потребителей путем уменьшения расходов производства, снижения цен на товары и услуги без весомого изменения качества и ассортимента.

Компании стремятся к продаже товаров и услуг по более низким ценам в сравнении с конкурентами, предлагающими аналогичную продукцию. Они могут достичь этого, сокращая затраты на производство или уменьшая прибыль, которую они включают в стоимость своих изделий. Соперничество такого плана не обязательно должно происходить посредством именно уменьшения цены. Оно также может вестись с помощью ее увеличения или поддержания на одном уровне.

Для успешной конкуренции с помощью цен необходимо постоянно улучшать производство и снижать затраты. Только тот предприниматель, который имеет реальные возможности для снижения расходов на производство, может выиграть. Механизм ценовой конкуренции работает следующим образом: фирма-производитель устанавливает цены на свою продукцию ниже рыночных. Конкуренты, не имеющие возможности последовать этой инициативе, не могут удержаться на рынке и уходят с него или разоряются. Ценовая конкуренция может происходить между фирмами, реализующими идентичные товары, между покупателями одной отрасли, между покупателями и продавцами, а также между предприятиями различных отраслей, выпускающих взаимозаменяемые товары.

В связи с увеличением изменчивости внешней среды и недостаточной базой научно-методических разработок проблема изучения ценовой конкуренции и оценка ее интенсивности становятся достаточно актуальными. Определение уровня ценовой конкуренции позволяет принимать более обоснованные управленческие решения в сфере ценообразования [1].

**Целью** данной работы является проведение оценки интенсивности ценовой конкуренции в одном из сегментов российского фармацевтического рынка. Для этого требовалось решить несколько **задач**, среди которых следует отметить определение роли оценки ценовой конкуренции при принятии управленческих решений в сфере ценообразования, выбор показателя, оценивающего уровень ценовой конкуренции и его расчет на примере сегмента офтальмологических лекарственных препаратов.

Фармацевтический рынок, как и большинство других можно охарактеризовать как конкурентный. В связи с этим возникает необходимость в изучении конкуренции, ее уровня и интенсивности и необходимость в знании сил рыночных факторов, оказывающих наибольшее влияние.

Оценка уровня ценовой конкуренции на фармацевтическом рынке имеет высокую важность, поскольку стоимость играет ключевую роль в принятии решений как потребителями, так и производителями. Ниже приведены несколько аспектов важности оценки ценовой конкуренции на фармацевтическом рынке:

1. Принятие решений потребителями: Цены могут быть решающим фактором при выборе между различными медикаментами. Потребители часто сравнивают цены на препараты и выбирают более доступные и экономически выгодные варианты.

2. Управление затратами на здравоохранение: Оценка ценовой конкуренции помогает системам здравоохранения и страховым компаниям определить оптимальные цены на лекарства, что позволяет эффективнее управлять затратами и обеспечивать доступность медикаментов для пациентов.

3. Стимулирование инноваций и развития: Конкуренция в ценовой сфере может стимулировать производителей разрабатывать более эффективные и доступные лекарственные средства.

4. Прогнозирование тенденций рынка: Анализ ценовой конкуренции позволяет прогнозировать динамику рыночных цен, выявлять тенденции изменения спроса и предложения, а также оценивать конкурентоспособность компаний на рынке.

Для фармацевтической отрасли ценовая конкуренция всегда имеет определенные пределы, которые сужают ее возможности, такие как регистрация предельных отпускных цен производителей и установление предельных оптовых надбавок. Ограничения регулируются как на региональном, так и на федеральном уровне.

Оценка степени подверженности рынка процессам конкуренции является основной частью предварительного анализа, необходимого для определения интенсивности соперничества, что учитывается при выводе продукта на пути сбыта.

Для большинства препаратов наиболее актуальным является именно ценовой тип соперничества, так как на отечественном рынке и рынке стран СНГ преобладают препараты-дженерики, в основной своей массе не отличающиеся друг от друга.

В настоящее время единая методика оценки уровня ценовой конкуренции отсутствует. В связи с этим для исследования был использован ранее разработанный интегральный показатель, который позволяет учесть не только отдельные факторы в виде выборочных индексов, характеризующих уровень соперничества, но и дает отобразить общую картину конкуренции на фармацевтическом рынке. Было установлено, что уровень ценовой конкуренции зависит от распределения лекарственных препаратов между ценовыми квантилями, а также уровня конкуренции и динамики ценовых изменений в каждом из них. В связи с этим степень интенсивности ценовой конкуренции может быть определена по следующей формуле:

$$СИ_{цк} = \left( \sum_{i=1}^4 (1-d_i) \cdot \frac{i}{10} \cdot \frac{(P_i - P_{i-1})}{(P_{max} - P_{min})} \right) \cdot \frac{HHI}{10000} \cdot \frac{I_{цн}}{100},$$

где СИ<sub>цк</sub> – степень интенсивности ценовой конкуренции;

*i* – номер квантиля, разделяющего совокупность цен лекарственных препаратов на 4 равные части;

*P*<sub>*i-1*</sub> и *P*<sub>*i*</sub> – цены, определяющие границы *i*-того квантиля, руб.;

*P*<sub>*max*</sub> и *P*<sub>*min*</sub> – наибольшая и наименьшая цены лекарственных препаратов, руб.;

*HHI* – значение индекса Херфиндала-Хиршмана для выбранной группы лекарственных препаратов;

*I*<sub>цн</sub> – среднегодовой индекс чистых цен, рассчитанный для выбранной группы лекарственных препаратов, %.

Расчет данного показателя осуществлялся на примере группы офтальмологических лекарственных препаратов. Эта группа включает в себя несколько подгрупп, для каждой из которых определялась степень интенсивности ценовой конкуренции:

S01A – противомикробные препараты

S01B – противовоспалительные препараты

S01C – противовоспалительные и противомикробные средства в комбинации

S01E – противоглаукомные препараты и миотические средства

S01F – мидриатические и циклоплегические средства

S01G – деконгестанты и противоаллергические препараты

S01H – местные анестетики

S01J – диагностические препараты

S01K – препараты, используемые при хирургических вмешательствах в офтальмологии

S01L – средства, применяемые при заболеваниях сосудистой оболочки глаза

S01X – другие препараты для лечения заболеваний глаз

Исследование базировалось на данных аудита розничных продаж и госпитальных закупок, а также аудита льготного лекарственного обеспечения в сегменте российского фармацевтического рынка, включающем офтальмологические лекарственные препараты, в 2012-2022 гг., предоставленных исследовательской компанией DSM Group. Расчет оценки степени интенсивности ценовой конкуренции осуществлялся за период с 2012 г. по 2022 г., а его результаты для каждой из подгрупп офтальмологических лекарственных препаратов приведен в таблице.

**Таблица – Результаты оценки степени интенсивности ценовой конкуренции**

Подгруппа	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>S01A</b>	0,036	0,031	0,028	0,021	0,023	0,026	0,025	0,027	0,021	0,023
<b>S01B</b>	0,062	0,056	0,050	0,061	0,053	0,033	0,032	0,061	0,032	0,039
<b>S01C</b>	0,089	0,091	0,098	0,096	0,125	0,085	0,078	0,096	0,100	0,690
<b>S01E</b>	0,014	0,012	0,011	0,010	0,009	0,002	0,008	0,008	0,008	0,008
<b>S01F</b>	1,49	0,038	0,043	0,062	0,056	0,055	0,048	0,040	0,044	0,036
<b>S01G</b>	0,109	0,064	0,104	0,077	0,044	0,043	0,038	0,052	0,052	0,041
<b>S01H</b>	0,116	0,132	0,142	0,131	0,149	0,158	0,193	0,112	0,163	0,159
<b>S01J</b>	0,079	0,207	0,153	0,065	0,231	0,00	0,057	0,085	0,001	0,001
<b>S01K</b>	0,209	0,165	0,171	0,267	0,277	0,177	0,230	0,250	0,313	0,240
<b>S01L</b>	0,0	0,0	0,0	0,196	0,122	0,093	0,098	0,076	0,103	0,069
<b>S01X</b>	0,050	0,045	0,071	0,087	0,122	0,091	0,108	0,161	0,077	0,067

Как видно из представленных результатов, среди офтальмологических препаратов есть группы, в которых на протяжении всего изучаемого периода ценовая конкуренция стабильно оставалась на низком уровне. Так в случае с подгруппами S01E и S01A это скорее всего связано с тем, что именно в этих группах наблюдается сравнительно высокий процент препаратов, входящих в список ЖНВЛП, для которых отпускные цены регулируются на законодательном уровне и производители не могут увеличивать стоимость выше определенного значения. В 2022 году подгруппой с минимальной ценовой конкуренцией стала S01J. Это связано с тем, что данная подгруппа представлена небольшим числом препаратов, и к 2022 году продолжился выпуск только одного из них, что указывает на отсутствие какого бы то ни было соперничества в данной группе, в том числе и ценовой конкуренции.

Наиболее высокий уровень ценовой конкуренции в 2022 году был характерен для подгруппы S01C, которая представлена 10 лекарственными препаратами, ни один из которых не включен в Перечень ЖНВЛП. Также к подгруппам, характеризующимся сравнительно стабильной и высокой ценовой конкуренцией, относятся подгруппы S01K – препараты, используемые при хирургических вмешательствах в офтальмологии и S01H – местные анестетики. Лекарственные препараты этих подгрупп используются в больницах при медицинских операциях и входят в госпитальный сегмент фармацевтического рынка, оплачивающийся за счет бюджетных источников. Несмотря на спад объема госпитальных закупок в 2022 году, этот сектор все еще является привлекательным для производителей лекарственных препаратов и занимает значительную часть фармацевтического рынка [6].

Необходимо отметить существенные различия в уровне ценовой конкуренции между различными подгруппами офтальмологических лекарственных препаратов. Так, подгруппы препаратов, пользующихся большей популярностью, практически стабильно характеризуются низкими показателями конкуренции. В то же время группы с меньшим спросом показывают гораздо больший уровень конкуренции. То есть им необходимо «бороться» за продажи в связи с меньшей используемостью у потребителей, когда более востребованные препараты будут приобретаться «в любом случае».

Результаты оценки степени интенсивности ценовой конкуренции являются крайне важными для принятия обоснованных решений в области ценообразования на лекарственные препараты. Они позволяют получить информации о степени свободы в вопросах формирования цен на продукцию. Представленная методика, апробированная на сегменте офтальмологических лекарственных препаратов, основана на расчете комплекса факторов, позволяющих объективно оценить интенсивность ценовой конкуренции. Использование приведенной интегральной оценки, где учитывается несколько различных индексов, которые и в отдельности могут охарактеризовать уровень соперничества в группе, помогает получить более общую картину степени и интенсивности ценовой конкуренции.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.01.14 Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама в медицине и здравоохранении

76.01.73 Медицинская статистика

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сопова Е. В., Щербинина Л. Ю. Обзор методик по оценке уровня конкуренции на рынке // Вопросы экономики и управления. 2016. № 3.1 (5.1). С. 47-49.
2. Лип А. А., Соколова С. В., Орлов А. С. Фармацевтический рынок: госпитальный сегмент // Проблемы современной экономики. 2014. №1 (49). С. 224-229.
3. Лутошкина Н. К. Методы и формы ценовой и неценовой конкуренции на рынке банковских услуг // Банковская деятельность. 2013. № 6 (534). С. 28-31.
4. Орлова М. В. Модели неценовой конкуренции в современной экономике // Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе. 2014. № 3 (11). С. 62-65.
5. Шкардун, В. Д., Ахтямов, Т. М. Методика исследования конкуренции на рынке. URL: <http://www.cfin.ru/press/marketing/2000-4/06.shtml> (дата обращения 05.02.2024).
6. Букасова А.Ю. Теоретические аспекты анализа и выявления ценового сговора // Экономика и социум. 2019. № 6(61). С. 231-236.
7. Развитие фармацевтического рынка России 2023 в новой реальности: ключевые игроки и результаты// DELOVOYPROFIL. Расширяя горизонты URL: <https://delprof.ru/press-center/open-analytics/razvitie-farmatsevticheskogo-rynka-rossii-2023-v-novoy-realnosti-klyuchevye-igroki-i-rezultaty/> (дата обращения 05.02.2024).
8. Как анализировать конкурентное ценообразование для конкурентной ценовой стратегии// КОПУС URL: <https://data.korusconsulting.ru/press-center/blog/kak-analizirovat-konkurentnoe-tsenoobrazovanie-dlya-konkurentnoy-tsenovoy-strategii-/> (дата обращения 05.02.2024).
9. Демцуря С.С. Особенности ценовой конкуренции на рынке // Азимут научных исследований: экономики и управление. 2020. № 3 (32). С. 131-134.
10. Орлов А.С., Угольников В.В., Кнутарева А.С. Индексный анализ ценовых изменений на российском рынке гинекологических лекарственных препаратов // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2022. № 7. С. 112-116.

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF THE INTENSITY OF PRICE COMPETITION IN THE PHARMACEUTICAL MARKET

**Druyan L.M.**, 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0006-8796-8402), **Alekseeva A.K.**, 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0000-0471-1174)

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:** [lidiya.druyan@spcpcu.ru](mailto:lidiya.druyan@spcpcu.ru)

The article characterizes price competition and proves the importance of its assessment for making informed decisions in the process of pricing in the pharmaceutical market. The methodology for assessing the intensity of price competition in the pharmaceutical market is presented. The results of the assessment of the intensity of price competition in the segment of ophthalmic pharmaceuticals are presented and the factors influencing it are analyzed.

**Key words:** *price competition, pharmaceutical market, ophthalmologic sector, price dynamics, level of competition, integral assessment.*

## REFERENCES

1. Sopova E. V., Shcherbinina L. Y. Review of methods for assessing the level of competition in the market // Issues of economics and management. 2016. № 3.1 (5.1). PP. 47-49. (In Russ).
2. Lin A. A., Sokolova S. V., Orlov A. S. Pharmaceutical market: hospital segment // Problems of modern economics. 2014. No. 1 (49). PP. 224-229. (In Russ).
3. Lutoshkina N. K. Methods and forms of price and non-price competition in the banking services market // Banking activity. 2013. No 6 (534). PP. 28-31. (In Russ).
4. Orlova M. V. Models of non-price competition in modern economics // Models, systems, networks in economics, technology, nature and society. 2014. No 3 (11). PP. 62-65. (In Russ).
5. Shkardun, V. D. Akhtyam, T. M. Methodology of competition research in the market. URL: <http://www.cfin.ru/press/marketing/2000-4/06.shtml> (accessed 05.02.2024). (In Russ).
6. Bekasova A.Yu. Theoretical aspects of the analysis and identification of price collusion // Economics and society. 2019. No 6(61). PP. 231-236. (In Russ).
7. Development of the pharmaceutical market of Russia 2023 in a new reality: key players and results // DELOVOY PROFIL. Expanding the horizons of the URL: <https://delprof.ru/press-center/open-analytics/razvitie-farmatsevticheskogo-rynka-rossii-2023-v-novoy-realnosti-klyuchevye-igroki-i-rezultaty/> (accessed 05.02.2024). (In Russ).
8. How to analyze competitive pricing for a competitive pricing strategy // KORUS URL: <https://data.korusconsulting.ru/press-center/blog/kak-analizirovat-konkurentnoe-tsenoobrazovanie-dlya-konkurentnoy-tsenovoy-strategii/> (accessed 05.02.2024). (In Russ).
9. Demtsura S.S. Features of price competition in the market // The azimuth of scientific research: economics and management. 2020. No 3 (32). PP. 131-134. (In Russ).
10. Orlov A.S., Ugolnikov V.V., Knutareva A.S. Index analysis of price changes in the Russian market of gynecological drugs // Medico-Pharmaceutical Journal «Pulse». 2022. No 7. PP. 112-116. (In Russ).

УДК 659.113.26

## СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ РЫНКА ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В РОССИИ

**Иванова И.А.**, маг. 2 года обучения

Руководитель: **Гришина М.Г.**, кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления (ORCID: 0000-0002-1267-7081)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** [ivanova.irina@spcpcu.ru](mailto:ivanova.irina@spcpcu.ru)

В работе представлен обзор рынка гиполипидемических средств в России, оценены объем и динамика рынка. Рассмотрены основные препараты и основные игроки на данном рынке. Проведен анализ спроса и предложения на гиполипидемические средства. Исследованы тенденции и факторы, влияющие на развитие рынка.

**Ключевые слова:** *гиполипидемические средства, статины, российский фармацевтический рынок, сердечно-сосудистые заболевания, заболеваемость, профилактика.*

В XXI веке сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти и инвалидизации населения во всем мире. Они занимают первое место в структуре смертности населения России. Болезни системы кровообращения зачастую становятся причиной потери трудоспособности, вызывают необходимость выплат пособий по инвалидности, что наносит прямой ущерб экономике государства. В этой связи в настоящее время действует Федеральный проект «Борьба

с сердечно-сосудистыми заболеваниями», согласно которому предполагается снизить смертность от болезней системы кровообращения с 573 случаев на 100 тыс. населения в 2018 году до 450 случаев к 2024 году.

Для борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями помимо основного лечения, необходимо обращать особое внимание на профилактику. Гиполипидемические средства играют немаловажную роль в рамках вторичной профилактики ССЗ, которая предполагает индивидуальный подбор комплексной терапии и диспансерное наблюдение с контролем эффективности проводимого лечения [1].

Роль гиполипидемических препаратов для вторичной профилактики ССЗ обуславливает необходимость проведения обзора рынка данных лекарственных препаратов и разработки рекомендаций, направленных на повышение доступности и эффективности использования гиполипидемических средств для пациентов.

**Целью** работы является анализ состояния и перспектив развития рынка гиполипидемических средств.

Ключевыми **задачами** являются:

1. Осуществить обзор рынка гиполипидемических средств в России, оценить объем и динамику рынка.
2. Рассмотреть гиполипидемические препараты, представленные на рынке, а также основных игроков.
3. Изучить тенденции и факторы, влияющие на развитие рынка.
4. Провести анализ спроса и предложения на гиполипидемические средства.

Актуальность исследования рынка гиполипидемических средств указывает на высокую значимость данных препаратов для населения страны.

К группам факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний относятся: возраст, пол, курение, нарушение липидного спектра (повышение общего уровня холестерина и фракций холестерина), ожирение и избыточная масса тела, артериальная гипертензия, несоблюдение диеты, сахарный диабет, метаболический синдром, гиподинамия (сниженная физическая активность), стрессы, депрессивное состояние. Таким образом, большая часть населения России находится в группе риска развития ССЗ.

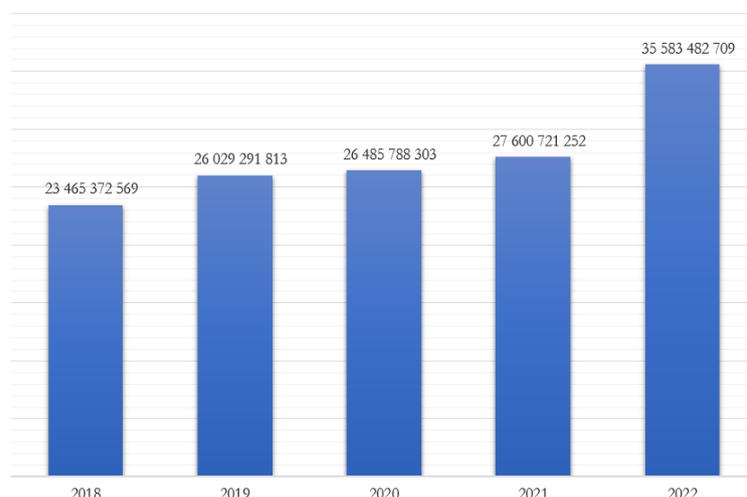
В клинических рекомендациях по гиполипидемической терапии выделяют 4 группы пациентов в зависимости от необходимой интенсивности терапии, которым назначаются определенные статины. Рекомендуемые препараты в зависимости от интенсивности терапии представлены в таблице.

**Таблица – Рекомендуемые препараты в зависимости от интенсивности терапии [1]**

Высокая интенсивность терапии статинами	Средняя интенсивность терапии статинами	Низкая интенсивность терапии статинами
Суточная доза снижает ХС ЛПНП приблизительно более чем на 50 %	Суточная доза снижает ХС ЛПНП приблизительно на 30-50 %	Суточная доза снижает ХС ЛПНП менее чем на 30 %
Аторвастатин 40-80 мг Розувастатин 20 (40) мг	Аторвастатин 10 (20) мг Розувастатин (5) 10 мг Симвастатин 20-40 мг Правастатин 40 (80) мг Ловастатин 40 мг Флувастатин 80 мг Флувастатин 40 мг дважды в день Питавастатин 2-4 мг	Симвастатин 10 мг Правастатин 10-20 мг Ловастатин 20 мг Флувастатин 20-40 мг Питавастатин 1 мг

Гиполипидемические лекарственные препараты (подгруппа С10) относятся к АТС-группе [С] «Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» и занимают существенную долю (8,9 %) в продажах данной группы [5].

Объем рынка гиполипидемических препаратов в денежном выражении в 2022 году составил 35 583 482,7 тыс. рублей, в натуральном – 74 133,2 тыс. упаковок. Данные показатели возросли по сравнению с 2021 годом. На рисунке 1 представлена динамика рынка гиполипидемических препаратов в стоимостном выражении.



**Рисунок 1. Динамика рынка гиполипидемических препаратов в стоимостном выражении, руб.**

Сегмент рынка гиполипидемических средств можно охарактеризовать как небольшой, но динамично развивающийся. Анализ Государственного реестра лекарственных средств показал, что группа гиполипидемических средств насчитывает 12 международных непатентованных наименований (МНН) и 114 торговых наименований (ТН). Наиболее широко на российском рынке гиполипидемических препаратов представлена группа «Статины» (76,2 % ТН). Ассортимент группы непрерывно расширяется за счет появления на рынке новых оригинальных и дженериковых препаратов [6].

В России зарегистрированы как импортные, так и отечественные гиполипидемические препараты. 39 % или 45 торговых наименований составляют препараты российских производителей и 61 % или 69 ТН – препараты зарубежных фирм-производителей [6]. В денежном выражении объем отечественных ГАП в последние три года составлял примерно 30 %, в натуральном выражении – более 50 % (рис. 2).

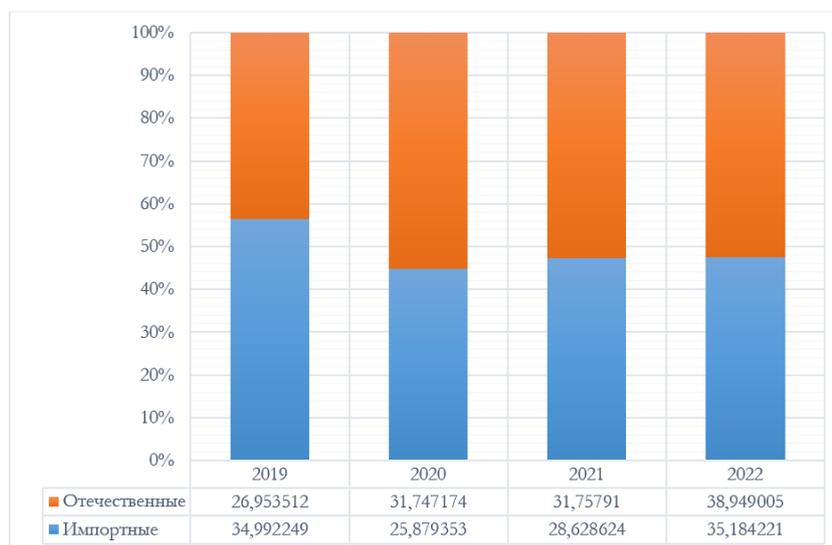


Рисунок 2. Динамика продаж отечественных и импортных ГАП, млн упаковок

Из 114 зарегистрированных в России торговых наименований гиполипидемических средств только 12 препаратов являются оригинальными (10,53 %), 89,47 % представлены дженериковыми препаратами, что вполне соответствует тенденции, имеющейся на российском фармацевтическом рынке [5].

Гиполипидемические препараты на российском фармацевтическом рынке представлены девятью лекарственными формами: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, таблетки, покрытые оболочкой, таблетки, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, таблетки пролонгированного действия, капсулы, капсулы с модифицированным высвобождением, капсулы пролонгированного действия, раствор для инъекций. Большинство препаратов представлены в таблетированной форме. Так, 84,44 % препаратов группы «Статины» выпускаются в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой [5].

Анализ перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов показал, что Аторвастатин, Симвастатин, Фенофибраты и моноклональные антитела (Алирокумаб, Эволокумаб) доступны в льготном отпуске. На рисунке 3 представлена круговая диаграмма, на которой отражена доля различных производителей на отечественном рынке в зависимости от объема продаж в стоимостном выражении за 2022 год.

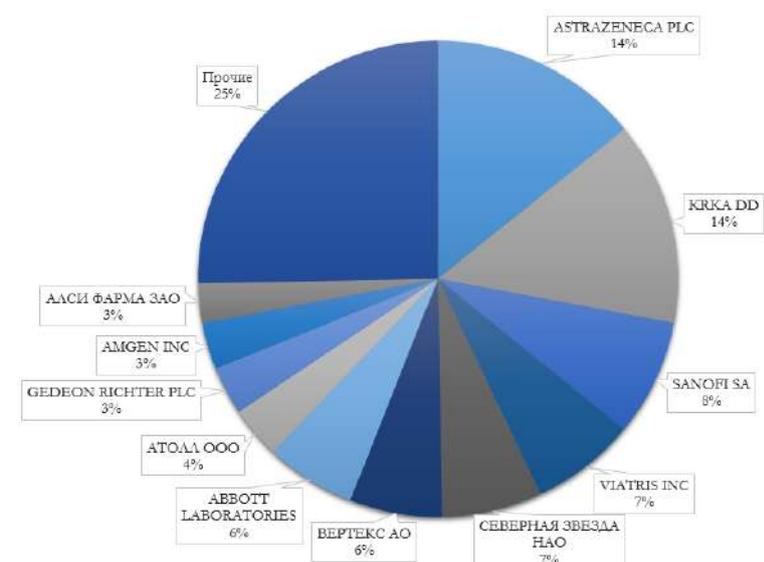


Рисунок 3. Доля различных производителей на российском рынке в зависимости от объема продаж в стоимостном выражении, в %

Из представленной диаграммы видно, что наибольшую долю на рынке гиполипидемических препаратов в стоимостном выражении занимают компании:

1. AstraZeneca PLC (Великобритания): на российском рынке представлен 1 препарат данного производителя – Розувастатин (ГН – Крестор).

2. Krka DD (Словения): на российский рынок импортируются такие препараты, как Аторвастатин (Аторвастатин-К, Аторис), Розувастатин (Роксера), Симвастатин (Вазилип), а также комбинированные лекарственные препараты, такие как: Розувастатин+Эзетимиб (Роксера плюс), Индапамид+Периндоприл+Розувастатин (Роксатенз-инда), Амлодипин+Периндоприл+Розувастатин (Роксатенз-амло).

3. Sanofi SA (Франция): представлены такие лекарственные препараты, как Аторвастатин (Горвакард), Розувастатин (Розукард), Симвастатин (Симвастатин Санофи), Алирокумаб (Пралуэнт), Розувастатин+Эзетимиб (Зенон).

Наибольшую долю на рынке гиполипидемических препаратов в натуральном выражении занимают компании Krka DD, Северная звезда НАО (производит для отечественного рынка Аторвастатин (Аторвастатин-СЗ), Розувастатин (Розувастатин-СЗ), Симвастатин (Симвастатин-СЗ), Эзетимиб (Эзетимиб-СЗ)) и Вертекс АО (производит для отечественного рынка Аторвастатин (Аторвастатин-Вертекс), Розувастатин (Розувастатин-Вертекс), Симвастатин (Симвастатин)).

Для оценки объема и динамики рынка, а также потребностей и предпочтений потребителей были выбраны 5 гиполипидемических препаратов: Аторвастатин, Питавастатин, Розувастатин, Эзетимиб и Алирокумаб. На рисунке 4 представлена диаграмма, отражающая динамику продаж выбранных пяти препаратов.



Рисунок 4. Динамика продаж пяти препаратов за 2019-2022 гг., тыс. руб.

В 2020 году по сравнению с 2019 наблюдался отрицательный прирост продаж этих пяти препаратов в натуральном выражении и небольшой прирост в стоимостном выражении 2,5 %, в 2021 году по сравнению с 2020 годом наблюдалась положительная динамика продаж, как в натуральном, так и в стоимостном выражениях 6,2 % и 4,3 %, в 2022 году также наблюдалась положительная динамика продаж по сравнению с 2021 годом, при этом общий прирост составил около 24 % и в рублях, и в упаковках [2].

Наибольший процент продаж в выбранном перечне препаратов приходится на Аторвастатин и Розувастатин, причем как в стоимостном, так и в натуральном выражениях. Это связано как с фармакологическими свойствами данных препаратов, высокой назначаемостью и удобством лекарственной формы, так и с относительно невысокой ценой на данные препараты. Цена на препарат Аторвастатин варьируется от 100 до 400 руб. на Розувастатин – от 200 до 400 руб. в зависимости от дозировки, количества таблеток в пачке и фирмы-производителя. Цена на препарат Эзетимиб, продажи которого характеризуются наибольшим приростом, варьируется от 500 (ГН – Отрио) до 2 000 руб. (ГН – Эзетрол).

Уникальные фармакотерапевтические свойства гиполипидемических средств, высокая потребность населения в данных препаратах в связи с высокой заболеваемостью ССЗ являются факторами, повышающими потребление ГАП в данный момент и в дальнейшей перспективе. Расширение спектра показаний к применению препаратов данной группы, совершенствование клинических рекомендаций, подходов к лечению пациентов является стимулом развития рынка гиполипидемических средств с целью обеспечить на отечественном рынке широкий ассортимент ГАП, делает данный рынок привлекательным для производителей. Однако стоит отметить, что препараты данной группы характеризуются необходимостью рецептурного отпуска, недостаточным уровнем информированности врачей и конечных потребителей относительно особенностей препаратов [8].

Анализ современного состояния и перспектив развития рынка гиполипидемических средств в России позволил выделить ряд ключевых факторов. Первоначально были рассмотрены группы факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Особое внимание было уделено гиполипидемическим препаратам, которые используются для профилактики и лечения таких заболеваний.

Существует несколько классов гиполипидемических препаратов, включая статины, фибраты, никотиновую кислоту и другие. Каждый из них имеет свои особенности действия и показания к применению, что позволяет подбирать оптимальный режим лечения для конкретного пациента.

Одним из важных выводов анализа является положительная динамика продаж гиполипидемических препаратов в России. Однако следует отметить, что на российском рынке преобладают импортные препараты, в то время как доля оригинальных препаратов составляет небольшую часть. Также стоит учитывать, что наиболее распространенной лекарственной формой гиполипидемических препаратов являются таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Интересно отметить, что на рынке гиполипидемических препаратов в России заметную долю занимают зарубежные компании. При этом потребность в данной группе препаратов продолжает расти, что делает рынок гиполипидемических средств привлекательным для производителей.

Итак, анализ состояния и перспектив развития рынка гиполипидемических средств в России указывает на его значимость в контексте профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Дальнейшее развитие этого сегмента рынка требует комплексных мер, направленных на увеличение доступности лекарственных препаратов, стимулирование исследований в области разработки новых препаратов, а также развитие местного производства. Только такие шаги позволят снизить зависимость от импортных препаратов и обеспечить эффективное лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.39 Готовые лекарственные формы

72.75.39 Маркетинг

## ЛИТЕРАТУРА

1. Малай Л. Н. Статины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: повторение пройденного и оптимизм на будущее // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. Т. 10, № 5. С. 513-524.
2. Аналитический отчет «Фармацевтический рынок России. Итоги 2022 г.» / Москва : ЗАО «Группа ДСМ». 2022. 128 с. URL: <https://dsm.ru/docs/analytics/Report2022RU.pdf> (дата обращения 11.01.2024).
3. Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № 4. С. 5-232.
4. Карпов Ю. А., Барбараш О. Л., Бощенко А. А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020-2021) // Евразийский кардиологический журнал. 2021. № 3(36). С. 54-93.
5. Князева Ю. С., Рабичева А. С. Современное состояние российского рынка гиполипидемических лекарственных препаратов // Молодежь, наука, медицина : Материалы 63-й всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием, Тверь, 20–21 апреля 2017 года / Редколлегия: М. Н. Калинин [и др.]. Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тверская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2017. С. 660-663.
6. Князева Ю. С., Тюренков И. Н. Рынок гиполипидемических средств: клиническая эффективность, критерии безопасности и перспективы применения новых лекарственных препаратов для лечения дислипидемий // Ремедиум. 2016. № 9. С. 28-34.
7. Лохмачева А. В., Фоминых С. Г., Трубина Л. В., Сихвардт И. Э. Оценка мирового и национального рынка гиполипидемических средств: ретроспектива и инновации // Сибирский научный медицинский журнал. 2023. Т. 43, № 4. С. 23-43.
8. Тюренков И. Н., Князева Ю. С., Ганичева Л. М., Кайшева Н. Ш. Проблемы лекарственного обеспечения населения гиполипидемическими лекарственными препаратами на примере Волгоградской области // Фармация и фармакология. 2020. Т. 8, № 1. С. 65-73.
9. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 01.02.2024).
10. Справочник лекарственных средств Vidal. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/atc> (дата обращения 01.02.2024).
11. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения 07.02.2024).

## SUMMARY

### THE STATE AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF THE LIPID-LOWERING DRUGS MARKET IN RUSSIA

Ivanova I.A., 2<sup>st</sup> year master student

Adviser: **Grishina M.G.**, Associate Professor, Candidate of Economic Sciences, Associate Professor of the Department of Economics and Management (ORCID: 0000-0002-1267-7081)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** [ivanova.irina@spcpcu.ru](mailto:ivanova.irina@spcpcu.ru)

The paper presents an overview of the lipid-lowering drugs market in Russia, estimates the volume and dynamics of the market. The main drugs and the main players in this market are considered. The analysis of supply and demand for lipid-lowering drugs was carried out. The trends and factors influencing the development of the market are investigated.

**Key words:** *lipid-lowering drugs, statins, Russian pharmaceutical market, cardiovascular diseases, morbidity, prevention*

## REFERENCES

1. Malai L. N. Statins in the treatment and prevention of cardiovascular diseases: repetition of the past and optimism for the future // Rational pharmacotherapy in cardiology. 2018. Vol. 10, No. 5. PP. 513-524. (In Russ).
2. Analytical report «Pharmaceutical market of Russia. Results of 2022» / Moscow: CJSC «DSM Group». 2022. 128 p. URL: <https://dsm.ru/docs/analytics/Report2022RU.pdf> (Accessed: 11.01.2024).
3. Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Kalinina A. M. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines 2022 // Cardiovascular therapy and prevention. 2022. Vol. 21, No. 4. PP. 5-232. (In Russ).
4. Karpov Yu. A., Barbarash O. L., Boschenko A. A. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of stable coronary heart disease (2020-2021) // Eurasian Journal of Cardiology. 2021. No 3(36). PP. 54-93. (In Russ).
5. Knyazeva Yu. S., Rabicheva A. S. The current state of the Russian market of lipid-lowering drugs // Youth, science, medicine : Materials of the 63rd All-Russian interuniversity student scientific conference with international participation, Tver, April 20-21, 2017 / Editorial Board: M.N. Kalinkin [et al.]. Tver: State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Tver State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2017. PP. 660-663. (In Russ).
6. Knyazeva Yu. S., Tyurenkov I. N. Market of lipid-lowering drugs: clinical efficacy, safety criteria and prospects for the use of new drugs for the treatment of dyslipidemia // Remedium. 2016. No. 9. PP. 28-34. (In Russ).
7. Lokhmacheva A. V., Fominykh S. G., Trubina L. V., Sihvardt I. E. Assessment of the global and national market of lipid-lowering drugs: a retrospective and innovations // Siberian Scientific Medical Journal. 2023. Vol. 43, No. 4. PP. 23-43. (In Russ).
8. Tyurenkov I. N., Knyazeva Yu. S., Ganicheva L. M., Kaisheva N. S. Problems of drug supply to the population with lipid-lowering drugs on the example of the Volgograd region // Pharmacy and pharmacology. 2020. Vol. 8, No. 1. PP. 65-73. (In Russ).
9. State Register of Medicines. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (Accessed: 01.02.2024).
10. Vidal Medicines Directory. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/atc> (Accessed: 01.02.2024).
11. Federal State Statistics Service. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (Accessed: 07.02.2024).

УДК 338.5

### РИСКИ В ПРОЦЕССЕ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ РОЛЬ В СИСТЕМЕ РИСКОВ, ВОЗНИКАЮЩИХ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ РОССИЙСКИХ И ЗАРУБЕЖНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ

Иванова С.В., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0002-5890-5227)

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: [sofya.ivanova@spcru.ru](mailto:sofya.ivanova@spcru.ru)

В статье представлено описание рисков в процессе ценообразования на лекарственные препараты и той роли, которую они выполняют в системе рисков, возникающих в деятельности отечественных и зарубежных фармацевтических компаний. Установлено, что данной группе рисков уделяется недостаточное внимание как со стороны ряда научных деятелей, так и со стороны конкретных производственных фармацевтических предприятий, что подтверждено анализом информационных источников и изучением годовых отчетов, представленных в открытом доступе. Сделан вывод о необходимости более детального рассмотрения данного вида рисков для совершенствования процессов ценообразования на лекарственные препараты.

**Ключевые слова:** *риски, фармацевтические компании, классификации рисков, риски в процессе ценообразования на лекарственные препараты, риск-менеджмент.*

Риск-менеджмент играет ключевую роль в успешной деятельности предприятия. Независимо от размера и отрасли все компании сталкиваются с различными рисками, которые могут негативно повлиять на их операции, финансовое состояние и репутацию. Управление рисками на предприятии состоит в идентификации существующих рисков, оценке степени влияния того или иного риска на производственно-хозяйственную и финансовую деятельность предприятия и разработке мер по уменьшению этого влияния. Оценка рисков, возникающих на фармацевтическом предприятии, имеет особую важность, учитывая сложность и специфику производства лекарственных препаратов. Неконтролируемые риски могут нанести ущерб не только самой компании, но и потребителям лекарств. Учитывая повышенные требования к качеству фармацевтической продукции, производителям лекарственных препаратов необходимо уделять достаточно внимания возникающим рискам. Одной из важнейших характеристик лекарственного препарата является его цена, поэтому оценка рисков в процессе ценообразования (риски неправильного установления цены на препарат) имеет значение для любого фармацевтического предприятия. Риск в процессе ценообразования связан с возможностью недополучения доходов и прибыли вследствие неверного установления цены. Он может возникать из-за флуктуаций валютных курсов, изменений спроса и предложения на рынке, экономических факторов или политических событий. Эффективное управление рисками в процессе ценообразования может позволить предприятиям снизить потенциальные убытки и увеличить стабильность своей деятельности.

Вместе с тем в настоящее время уделяется недостаточное внимание рискам, связанным с процессом ценообразования и среди российских, и среди зарубежных производителей лекарственных средств.

**Цель** данной работы заключалась в определении роли рисков в процессе ценообразования и изучении подходов отечественных и зарубежных производственных фармацевтических предприятий к рассмотрению этих рисков.

Для этого требовалось решить следующие **задачи**:

- рассмотреть различные подходы к классификации факторов риска в литературе;
- получить данные об оценке рисков на основе анализа годовых отчетов российских и зарубежных производственных фармацевтических компаний;
- проанализировать общие черты и различия в оценке рисков отечественными и зарубежными фармацевтическими производителями;
- определить роль рисков, имеющих отношение к процессу ценообразования на лекарственные препараты, которую они выполняют в системе рисков, возникающих в деятельности российских и зарубежных производственных фармацевтических компаний.

Для корректного управления рисками необходимо иметь представление о том, какие существуют их виды вообще, и на какие категории они делятся. В отечественной и зарубежной литературе нет единого подхода к классификации рисков. Во время исследования были изучены классификации разных отечественных и зарубежных авторов, а именно: И.Р. Ахметзянова [1], Л.А. Киржнера [2], И.Т. Балабанова [3], И.А. Бланка [4], Ф. Эгилера [5], Г. Бирмана [6], П.С. Роуза [7], Дж. М. Кейнса [8], Ф. Дж. Фабозци [9]. Риски разделяют на группы в зависимости от степени допустимости, степени правомерности, возможного экономического результата, масштаба проявления и сферы возникновения. Последний отличительный признак представлял наибольший интерес в рамках данного исследования, так как именно эта классификация даёт наиболее полное представление обо всех существующих рисках и позволяет всеобъемлюще оценить присутствующие риски на практике. Вышеперечисленные авторы выделили разные группы рисков, но некоторые группы имели место в каждой классификации:

- Политические риски – риски, связанные с политической ситуацией в стране и деятельностью государства на международной арене. Они относятся к внешним, так как могут повлиять на работу предприятия по независящим от его руководства причинам.

- Природно-естественные или экологические риски – риски, связанные с возникновением стихийных бедствий (землетрясений, наводнений, пожаров, эпидемий) и с нанесением вреда окружающей среде в процессе производственной деятельности.

- Коммерческие риски – риски, представляющие собой потенциальную угрозу финансовым и хозяйственным процессам, при которых возникает неопределенность в отношении итогов коммерческой сделки и возможность понести убытки.

- Производственные риски – риски, связанные с нарушением производственного цикла, с гибелью или повреждением основных и оборотных фондов (оборудование, сырье, транспорт и т.п.), а также риски, связанные с внедрением в производство новой техники и технологии.

- Социальные риски – риски, связанные с тем, что на предприятии работают люди: убытки, возникающие в результате компенсаций и социальной помощи сотрудникам, риск недобора классифицированных кадров и т.п.

- Финансовые риски – риски, связанные с вероятностью потерь финансовых ресурсов. Эта группа очень обширна, большинство авторов включают в неё риск ликвидности, валютный, кредитный и риски, связанные с покупательной способностью денег.

- Инвестиционные риски представляют собой возможность возникновения убытков в ходе реализации инвестиционных проектов. И.Т. Балабанов и Л.А. Киржнер относят инвестиционные риски к финансовым и включают в эту группу риск упущенной выгоды, риск снижения доходности, кредитный риск, биржевой риск и риск банкротства. И.Р. Ахметзянов, напротив, обобщил понятие инвестиционных рисков и в это понятие включил финансовый, политический, коммерческий, производственный, деловой риски, риск ликвидности, риск обменного курса. Г. Бирман рассматривает инвестиционные риски как часть производственных.

Из всех рассмотренных авторов только И.Р. Ахметзянов, И.А. Бланк и Ф. Дж. Фабозци упоминают ценовые риски, и все три автора не выделяют их в отдельную группу, а рассматривают как часть финансовых или инвестиционных рисков. И.Р. Ахметзянов связывает ценовой риск с возможным изменением цен на сырье и цен реализации продуктов производства, остальные авторы не детализируют понятие ценовых рисков и не поясняют, какие риски к ним следует отнести. Важно отметить, что ни российские, ни иностранные авторы не только не рассматривают риск потери прибыли в результате неправильного установления цены, но и не выделяют риски, связанные с ценообразованием на продукцию. Таким образом, эта важная для финансовой устойчивости и стабильности работы предприятия группа рисков практически не рассматривается в теории управления рисками.

В связи с тем, что в теории рискам в процессе ценообразовании уделяется недостаточное внимание, то на следующем этапе исследования была рассмотрена роль, которую выполняют эти риски в системе рисков, возникающих в деятельности производственных фармацевтических компаний. Для решения этой задачи были проанализированы годовые отчеты отечественных и зарубежных производителей лекарств. На этапе сбора информации для анализа был изучен список лицензированных производителей фармацевтической продукции на предмет наличия в открытом доступе годового отчета компании. Среди отечественных производителей такие отчеты были найдены, в основном, для предприятий, функционирующих в форме открытого акционерного общества, так как именно у них есть обязательства по раскрытию

такой информации [10-11]. В конечном итоге было проанализировано 60 отчётов отечественных фармацевтических производителей, среди которых есть и ведущие, и средние, и мелкие (по объёму выручки), поэтому выборка была репрезентативной и позволяла делать объективные выводы об уровне управления рисками в отечественной фармацевтической промышленности. Также было изучено 40 отчётов зарубежных фармацевтических компаний (из США, Германии, Италии, Хорватии, Великобритании, Франции и других стран), взятых из открытых источников годовых отчетов [12-13] и с официальных сайтов производителей. Таким образом, всего было исследовано 100 отчетов производственных компаний фармацевтической и медицинской промышленностей.

В результате анализа годовых отчетов фармацевтических компаний все рассмотренные производителями факторы риска были разделены на 17 групп на основе изученных авторских классификаций рисков: политические, коммерческие, производственные, финансовые, страновые, рыночные, стратегические, предпринимательские, экологические, социальные, информационные, криминальные, инновационные, риски, связанные с интеллектуальной собственностью, риски ответственности производителя, репутационный риск. Отдельно учитывались риски, имеющие отношение к процессу ценообразования на продукцию компании. Среди рисков, имеющих отношение к процессу ценообразования на продукцию, рассмотрены отдельно риски конкуренции, инфляционный риск, риск удорожания материальных и энергоресурсов, риск изменения процентных и налоговых ставок, риск импортозависимости, риски, связанные с состоянием рынка (риск недостаточной платежеспособности населения, риск снижения спроса и объема продаж), риск ужесточения правил ценообразования и стратегические риски в ценообразовании. Затем каждый фактор риска был отнесен в одну из 17 вышеперечисленных групп, для каждой группы была отдельно рассчитана доля упоминаний в отчётах российских и зарубежных производителей как отношение количества компаний, рассмотревших риски из данной группы, к общему количеству исследованных отчетов: 60 – для отечественных производителей и 40 – для иностранных. Такие же значения были рассчитаны отдельно для некоторых факторов риска, влияющих на ценообразование на продукцию производителя. Полученные показатели для российских и иностранных производителей суммировались для получения общей для фармацевтических компаний картины. Результаты расчетов доли встречаемости групп рисков в годовых отчетах российских и зарубежных производственных фармацевтических компаний представлены в таблице.

**Таблица – Доли встречаемости групп рисков в годовых отчетах российских и зарубежных производственных фармацевтических компаний**

Название группы рисков	Доля упоминаний в отчетах данной категории компаний, %		
	Российские компании	Зарубежные компании	Все компании
Политические риски	61,67	87,50	72,00
Коммерческие риски	18,33	67,50	38,00
Производственные риски	23,33	65,00	40,00
Финансовые риски	75,00	82,50	78,00
Законодательные риски, из них:	60,00	92,50	73,00
– риск потери лицензии	18,33	15,00	17,00
Страновые риски	10,00	17,50	13,00
Рыночные риски	70,00	90,00	78,00
Стратегические риски	3,33	40,00	18,00
Предпринимательские риски	3,33	7,50	5,00
Экологические риски	11,67	72,50	36,00
Социальные риски	11,67	80,00	39,00
Информационные риски	1,67	90,00	37,00
Криминальные риски	6,67	20,00	12,00
Инновационные риски	3,33	82,50	35,00
Риски, связанные с интеллектуальной собственностью компании	3,33	70,00	30,00
Репутационный риск	8,33	65,00	31,00
Риски ответственности производителя	20,00	87,50	47,00
<b>Риски, имеющие отношение к процессу ценообразования на продукцию компании, из них:</b>	<b>86,67</b>	<b>97,50</b>	<b>91,00</b>
Риск конкуренции	48,33	82,50	62,00
Инфляционный риск	35,00	47,50	40,00
Риск удорожания материальных и энергоресурсов	43,33	32,50	39,00
Риск изменения процентных ставок	36,67	45,00	40,00
Риск импортозависимости	13,33	2,50	9,00

Название группы рисков	Доля упоминаний в отчетах данной категории компаний, %		
	Российские компании	Зарубежные компании	Все компании
Риск недостаточной платежеспособности населения	16,67	20,00	18,00
Риск изменения спроса на продукцию	21,67	22,50	22,00
Риск ужесточения правил ценообразования	11,67	45,00	25,00
Риск конкуренции с контрафактной продукцией	3,33	20,00	10,00
Риски, связанные с неправильной стратегией ценообразования	0,00	5,00	2,00

По данным, представленным в таблице, можно заключить, что в целом зарубежные фармацевтические компании уделяют больше внимания управлению рисками. Зачастую рассматриваемые российскими компаниями факторы риска представлены в отчете в виде простого перечисления, а иностранные компании в большинстве своем сопровождают каждый фактор риска подробным описанием, оценкой опасности риска и методами уменьшения его влияния на деятельность компании. Встречаемость всех групп рисков в отчетах зарубежных компаний выше, чем в отчетах отечественных компаний, а для некоторых групп эти показатели отличаются в разы.

Такие группы рисков, как финансовые, рыночные (особенно риск конкуренции), политические и законодательные имеют большой процент упоминаний и среди отечественных, и среди зарубежных компаний, так как имеют глобальный характер и существуют вне зависимости от характера производственно-хозяйственной деятельности предприятия, его стратегических и финансовых решений. Остальные группы рисков для российских компаний встречаются достаточно редко. Однако можно отметить, что для риск-менеджмента отечественных компаний большее значение имеет риск потери лицензии, что может быть связано с нестабильностью законодательства, а также риск импортозависимости, который может помешать стабильному протеканию производственного процесса в случае сбоя поставок лекарственных субстанций из других стран. Риски, связанные с инновационными разработками, отечественными производителями рассматриваются мало, так как их производственно-хозяйственная деятельность в основном сосредоточена на изготовлении и реализации препаратов-дженериков. С этим же связано практически полное отсутствие рисков потери патентной защиты на продукты, производимые компаниями.

Экологические, социальные, связанные с интеллектуальной собственностью и с информационными технологиями риски практически не рассматриваются российскими компаниями, но имеют большое значение для риск-менеджмента иностранных компаний. Среди наиболее часто встречающихся факторов риска в отчетах зарубежных компаний можно также отметить риски, связанные с инновационными разработками и ответственностью производителя, а также репутационный риск, которому уделяется особое внимание. Зарубежные производители, рассматривающие этот фактор в рамках управления рисками, связывают и другие группы рисков с потерей репутации среди покупателей и лишением доверия государства. Также делается акцент на экологических рисках, связанных с глобальными климатическими изменениями и уменьшением выбросов отходов в окружающую среду – в отчетах некоторых компаний эти вопросы обсуждаются в отдельном разделе. Большое количество рассмотренных иностранных производителей достаточно крупные и имеют производственные площадки в нескольких странах, поэтому в их отчетах чаще присутствуют риски, связанные с ведением международного бизнеса (страновые риски).

Тем не менее, нельзя не отметить, что система управления рисками российских производителей недостаточно развита. Выбор правильной стратегии развития предприятия играют значительную роль в получении прибыли или убытков, однако стратегические риски практически не рассматриваются в отчетах отечественных компаний. То же самое происходит и с социальными (кадровыми) рисками, хотя дефицит квалифицированных кадров достаточно ощутим, особенно для тех предприятий, которые расположены не в центральных регионах. Коммерческие, производственные, информационные риски освещаются компаниями в недостаточном объеме, хотя имеют большое влияние на финансовую и производственную устойчивость производителей.

Важно отметить роль, которую выполняют в настоящее время риски, имеющие отношение к процессу ценообразования. Доли встречаемости некоторых отдельных рисков из этой категории достаточно высоки, например, для риска конкуренции, инфляционного риска и риска удорожания материальных ресурсов. Данный риск и риск импортозависимости – единственные риски, которые отечественные компании рассматривают чаще зарубежных. Однако ни российские, ни иностранные производственные фармацевтические компании не уделяют внимание этим рискам в отдельности, не выделяют их в отдельную группу и не рассматривают их влияние на ценообразование на продукцию. Более того, риски, связанные с неправильной стратегией ценообразования присутствуют только в 2 % всех рассмотренных фармацевтических компаний, а риск неправильного выбора цены рассматривается только одной иностранной компанией (Glenmark Pharmaceuticals LTD).

Несмотря на недостаточное внимание со стороны фармацевтических компаний рискам в процессе ценообразования, правильный выбор цены на фармацевтическую продукцию позволяет увеличить спрос населения, максимизировать прибыль, обеспечить конкурентоспособность продукции на рынке и покрыть затраты на производство. Неверное определение цены может создать риски, связанные с излишней конкурентностью, низкой прибылью или потерей рыночной доли. В связи с этим российским компаниям необходимо ввести риск, связанный с неправильным установлением цены на продукцию, в рассмотрение. Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать вывод о том,

что в настоящее время уделяется недостаточное внимание рискам в процессе ценообразования, несмотря на их высокую значимость. Для осуществления грамотного риск-менеджмента необходимо обязательно учитывать риски, влияющие на ценообразование, а также важно ввести понятие риска неправильного ценообразования на продукцию, который имеет большое значение для успешной работы фармацевтических предприятий как за рубежом, так и в нашей стране.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность
- 61.01.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование
- 06.81.12 Организация и управление. Планирование на предприятии
- 06.81.45 Себестоимость. Рентабельность. Прибыль. Ценообразование на предприятии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметзянов И.Р. Анализ инвестиций: методы оценки эффективности финансовых вложений. / Москва: Эксмо, 2007. С. 215-223.
2. Кирзнер Л.А. Менеджмент организаций / Л.А. Кирзнер, Л.П.Киевко. Москва: КНТ, 2009. 668 с.
3. Балабанов И.Т. Риск-менеджмент. / Москва: Финансы и статистика, 1996. С. 21-27.
4. Бланк И.А. Управление финансовыми рисками. / Киев: Ника-Центр, 2005. С. 21-30. URL: <https://institutiones.com/download/books/2743-upravlenie-finansovymi-riskami-blank.html> (Дата обращения: 04.12.2023)
5. Aguilar F.J. Scanning the Business Environment. / New York: Macmillan, 1967. 236 p. – Available at: [https://books.google.ru/books/about/Scanning\\_the\\_business\\_environment.html?id=o-M9AAAAIAAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.ru/books/about/Scanning_the_business_environment.html?id=o-M9AAAAIAAJ&redir_esc=y) (Accessed: 04.12.2023).
6. Bierman H.Jr. The Capital Budgeting Decision: Economic Analysis of Investment Projects. / Bierman H.Jr., Smidt S. London: Macmillan Publ., 1980. 544 p.
7. Rose P. Bank Management & Financial services / P. S. Rose, S. C. Hudgins. New York: McGraw-Hill, 2008. 750 p.
8. Keynes J.M. The General Theory of Employment, Interest, and Money. / Orlando: Springer, 2018. 404 p. – Available at: [https://books.google.ru/books?id=Su1IDwAAQBAJ&hl=ru&source=gbs\\_similarbooks](https://books.google.ru/books?id=Su1IDwAAQBAJ&hl=ru&source=gbs_similarbooks) (Accessed: 15.12.2023)
9. Fabozzi F. J. Bond markets, analysis and strategies. / 3rd ed. Upper Saddle River, NJ : Prentice Hall, 1996. 615 p. – Available at: <https://archive.org/details/bondmarketsanaly00fabo> (Accessed: 15.12.2023)
10. Отчётности компаний: поиск. // Сайт раскрытия информации Скрин. URL: <https://disclosure.skrin.ru/issuers.asp?id=4> (Даты обращения: 03.10.23 – 13.12.23).
11. Поиск по компаниям // Центр раскрытия корпоративной информации. URL: <https://e-disclosure.ru/portal/files.aspx?id=8701&type=2&attempt=1> (Даты обращения: 03.10.23 – 13.12.23).
12. 10-K Annual Report SEC Filings // Last10K.com. URL: <https://last10k.com/stock-screeners/annual-reports> (Даты обращения: 15.11.23 – 13.12.23).
13. Find Companies & Annual Reports // Annual Reports.com. URL: <https://www.annualreports.com/> (Даты обращения: 15.11.23 – 13.12.23).

#### SUMMARY

#### RISKS IN THE DRUG PRICING PROCESS AND THEIR ROLE IN THE SYSTEM OF RISKS ARISING IN THE ACTIVITIES OF RUSSIAN AND FOREIGN MANUFACTURING PHARMACEUTICAL COMPANIES

Ivanova S.V., 3<sup>rd</sup> year student (ORCID: 0009-0002-5890-5227)

Adviser: Orlov A.S., Ph.D. pharm. sciences, Head of department 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: [sofya.ivanova@spcpcu.ru](mailto:sofya.ivanova@spcpcu.ru)

The article presents a description of risks in the process of pricing of pharmaceuticals and the role they fulfill in the system of risks arising in the activities of domestic and foreign pharmaceutical companies. It is established that this group of risks is not paid enough attention both by a number of scientific figures and by specific manufacturing pharmaceutical companies, which is confirmed by analyzing information sources and studying annual reports presented in the public domain. It is concluded that it is necessary to consider this type of risks in more detail in order to improve the pricing processes for pharmaceuticals.

**Key words:** *risks, pharmaceutical companies, risk classifications, risks in the process of drug pricing, risk management.*

#### REFERENCES

1. Akhmetzyanov I.R. Analiz investitsij: metody ocenki jeffektivnosti finansovyh vlozhenij. / Moskva: Jeksmo, 2007. P. 215-223. (In Russ)
2. Kirzhner L.A. Menedzhment organizacij / L.A. Kirzhner, L.P. Kienko. Moskva: KNT, 2009. 668 p. (In Russ)
3. Balabanov I.T. Risk-menedzhment. / Moskva: Finansy i statistika, 1996. P. 21-27. (In Russ)
4. Blank I.A. Upravlenie finansovymi riskami. / Kiev: Nika-Centr, 2005. P. 21-30. Available at: <https://institutiones.com/download/books/2743-upravlenie-finansovymi-riskami-blank.html> (Accessed: 04.12.2023). (In Russ)

5. Aguilar F.J. Scanning the Business Environment. / New York: Macmillan, 1967. 236 p. Available at: [https://books.google.ru/books/about/Scanning\\_the\\_business\\_environment.html?id=o-M9AAAAIAAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.ru/books/about/Scanning_the_business_environment.html?id=o-M9AAAAIAAJ&redir_esc=y) (Accessed: 04.12.2023).
6. Bierman H.Jr. The Capital Budgeting Decision: Economic Analysis of Investment Projects. / Bierman H.Jr., Smidt S. London: Macmillan Publ., 1980. 544 p.
7. Rose P. Bank Management & Financial services / P. S. Rose, S. C. Hudgins. New York: McGraw-Hill, 2008. 750 p.
8. Keynes J.M. The General Theory of Employment, Interest, and Money. / Orlando: Springer, 2018. 404 p. Available at: [https://books.google.ru/books?id=Su1lDwAAQBAJ&hl=ru&source=gbs\\_similarbooks](https://books.google.ru/books?id=Su1lDwAAQBAJ&hl=ru&source=gbs_similarbooks) (Accessed: 15.12.2023)
9. Fabozzi F. J. Bond markets, analysis and strategies. / 3rd ed. Upper Saddle River, NJ : Prentice Hall, 1996. 615 p. Available at: <https://archive.org/details/bondmarketsanaly00fabo> (Accessed: 15.12.2023)
10. Otchetnost' kompanij: poisk. // Sajt raskrytija informacii Skrin. Available at: <https://disclosure.skrin.ru/issuers.asp?id=4> (Accessed: 03.10.23 – 13.12.23). (In Russ)
11. Poisk po kompanijam // Centr raskrytija korporativnoj informacii. Available at: <https://e-disclosure.ru/portal/files.aspx?id=8701&type=2&attempt=1> (Accessed: 03.10.23 – 13.12.23). (In Russ)
12. 10-K Annual Report SEC Filings // Last10K.com. Available at: <https://last10k.com/stock-screeners/annual-reports> (Accessed: 15.11.23 – 13.12.23).
13. Find Companies & Annual Reports // Annual Reports.com. Available at: <https://www.annualreports.com/> (Accessed: 15.11.23 – 13.12.23).

УДК 658.5.012.7

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ПРЕДПРИЯТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ НА ОСНОВЕ ОРГАНИЗАЦИОННО-УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ

Ильинова Н.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: Гришина М.Г., кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления  
(ORCID: 0000-0002-1267-7081)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** [ilinova.nadezhda@spcpcu.ru](mailto:ilinova.nadezhda@spcpcu.ru)

В рамках данного исследования был проведен анализ методов оценки рисков, активно применяемых в организации. Основное внимание уделялось области применения системы управления рисками в контексте производства лекарственных препаратов. В процессе исследования был осуществлен детальный анализ распределения ответственности в рамках системы управления рисками. Идентификация и оценка областей, подлежащих улучшению, были основополагающими шагами в данном исследовании. На основе полученных результатов были разработаны организационно-управленческие решения, направленные на оптимизацию системы управления рисками на фармацевтическом предприятии ООО «ТНК СИЛАМ». Эти решения призваны способствовать повышению эффективности контроля и минимизации рисков, связанных с производством лекарственных препаратов. В результате исследования выявлены ключевые области, в которых необходимо внести изменения, и разработаны конкретные шаги для улучшения системы управления рисками в фармацевтической компании. Это исследование не только предоставляет оценку текущего состояния системы управления рисками, но и предлагает конкретные практические решения для ее совершенствования.

**Ключевые слова:** *фармацевтические предприятия, риски, система управления рисками, организационно-управленческие решения.*

В современной динамичной среде фармацевтической отрасли, эффективная система управления рисками представляет собой неотъемлемую составляющую успеха и устойчивого развития фармацевтического предприятия. Необходимость и актуальность постоянного совершенствования этой системы становится все более очевидной, особенно в условиях постоянно меняющихся требований национального и международного законодательства, а также растущей конкуренции на рынке, что убеждает в необходимости внедрения системы управления рисками.

Целью работы является разработка организационно-управленческих решений, направленных на совершенствование функционирования системы управления рисками фармацевтического предприятия.

Ключевыми задачами являются:

1. Предоставить модель управления рисками фармацевтического предприятия.
2. Определить особенности системы управления рисками по качеству на фармацевтическом предприятии.
3. Предложить организационно-управленческие решения по управлению рисками на фармацевтическом предприятии.

Актуальность исследования подтверждается высоким интересом фармацевтических предприятий к разработке эффективных управленческих решений, направленных на повышение устойчивости предприятий к различным рискам.

Деятельность любого фармацевтического предприятия в условиях рыночной экономики сопряжена с определенным риском – возможностью получения негативных результатов. В последние годы можно наблюдать изменение восприятия подхода, основанного на анализе рисков: эти принципы переходят из разряда актуальных тенденций в категорию обязательных требований. На практике риск представляет собой потенциальные экономические, политические и другие,

позитивные или негативные последствия реализации определенных решений. В контексте хозяйствующего субъекта постоянно возникают ситуации риска [4]. Знания оценки и анализа рисков могут быть использованы руководителями и менеджерами на фармацевтических предприятиях для управления рисками с целью повышения качества фармацевтической продукции.

Управление рисками представляет собой динамичный процесс, охватывающий не только реакцию на уже выявленные риски, но и активное стремление к предвидению потенциальных угроз и возможностей. Этот процесс включает в себя постоянный мониторинг и идентификацию новых рисков, а также пересмотр уже существующих стратегий управления для адаптации к изменяющимся условиям. Управление рисками позволяет контролировать развитие ситуации и принятием тех или иных мер, максимизировать положительные и минимизировать отрицательные последствия наступления рискованных событий [3].

Модель управления риском фармацевтического предприятия представляет собой системный процесс для общего осуществления контроля, информирования и обзора рисков для качества лекарственных средств от его разработки до использования пациентом.

Для управления рисками используется классическая модель, включающая следующие этапы:

- инициирование процесса управления рисками (ПУР);
- общая оценка рисков (идентификация, оценка и анализ риска);
- контроль рисков (снижение уровня риска или полное устранение);
- информирование о рисках (внутри предприятия);
- обзор результатов ПУР (мониторинг) [2].

В контексте фармацевтических предприятий, важно регулярно рецензировать результаты управления рисками, учитывая новейшие исследования и накопленный опыт [4].

В настоящее время при производстве фармацевтической продукции применяются различные методы анализа рисков, включая:

- анализ критических контрольных точек (Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP) – систематический подход к идентификации, оценке и контролю рисков, связанных с производством фармацевтических препаратов;
- анализ риска процессов (Process Risk Analysis, PRA) – метод оценки вероятности возникновения неблагоприятных событий в процессах производства фармацевтических продуктов и их потенциальных последствий;
- метод анализа и регистрации возможных отклонений (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA) – систематическое исследование возможных отклонений в процессах производства фармацевтических препаратов и их потенциальных последствий для качества продукции;
- вероятностно-статистические методы – использование статистических данных и вероятностных моделей для оценки вероятности возникновения определенных рисков и их влияния на процесс производства [1].

Эти методы позволяют фармацевтическим предприятиям оценить риски, связанные с производством продукции, и разработать стратегии управления рисками для обеспечения высокого качества и безопасности фармацевтических препаратов.

Защита пациента путем управления рисками в системах качества и производственном процессе уделяется первостепенное значение в фармацевтической промышленности. Каждый продукт и каждый процесс связан с рисками. Важно, чтобы качество продукта поддерживалось на протяжении всего жизненного цикла продукта.

Анализ системы управления рисками по качеству был проведен на базе российской фармацевтической компании в области производства лекарственных средств на основе кремнийорганических соединений – фармацевтическое предприятие ООО «ТНК СИЛМА». Предприятие производит лекарственный препарат Энтеросгель для лечения токсических состояний, коррекции микробиоценоза, восстановления эпителия слизистых оболочек и других тканей организма [6]. Деятельность компании распространяется как на внутреннем, так и внешнем рынках. Результаты проведенного анализа финансового состояния ООО «ТНК СИЛМА» за 2020-2022 годы свидетельствуют о высоком уровне платежеспособности, финансовой устойчивости и эффективности деятельности компании в анализируемом периоде.

Служба качества является элементом системы управления предприятия, которая обеспечивает, развивает и поддерживает систему управления качеством, организационная структура, анализ кадрового потенциала и место в производственной инфраструктуре [5].

Управление рисками на фармацевтическом предприятии ООО «ТНК СИЛМА» осуществляется в рамках процессов Управление изменениями, Управление отклонениями и формализовано в СТП «Управление рисками по качеству».

Для процесса управления изменениями проводится подробный анализ рисков от введения изменения:

- определяются параметры процессов, которые могут измениться;
- проводится сравнение с существующим процессом;

– при возможности: проводятся тестовые испытания, закладываются опытные образцы, произведенные с учетом изменений на программу ускоренного определения стабильности.

Для процесса управления отклонениями:

- используется шкала оценки, которая позволяет оценить влияние выявленного отклонения на качество продукции;
- выделяется опасный фактор (возможное последствие отклонения);
- проводится оценка данного фактора, суммарный балл получают, перемножая все три коэффициента;
- определяется категория отклонения.

Управление рисками предприятия представляет собой непрерывный и системный процесс. Распределение ответственности в процессе управления рисками по качеству на предприятии представлено в таблице 1.

**Таблица 1 – Распределение ответственности по управлению рисками**

Описание	Ответственный персонал
Организация управления рисками	Директор по качеству
Установление уровня приемлемости риска	Директор производства, директор по качеству
Составление Реестра неприемлемых рисков	Директор по качеству
Утверждение Реестра неприемлемых рисков	Директор предприятия
Информирование руководителей структурных подразделений о Реестре неприемлемых рисков	Специалист по обеспечению качества
Постановка целей Компании в области качества и безопасности	Директор производства, директор по качеству
Разработка мероприятий в структурном подразделении	Руководители структурных подразделений
Разработка программ в области качества и безопасности, управления рисками	Специалист по обеспечению качества
Анализ результатов деятельности по управлению рисками	Директор по качеству

Все подразделения предприятия вовлечены в процесс управления рисками.

Несмотря на то, что система управления рисками по качеству фармацевтического предприятия ООО «ТНК СИЛМА» достаточно развита, функционирует в рамках процесса управления отклонениями, управления изменениями, и изложена в стандарте предприятия «Система управления рисками по качеству», необходимы меры по ее совершенствованию

Разработка системы управления рисками в фармацевтической компании представляет собой сложный и многогранный процесс, требующий тщательного анализа и комплексного подхода. Эффективное управление рисками поможет сократить отрицательное воздействие рисков на деятельность фармацевтического предприятия и обеспечит его успешное развитие в непредсказуемой и динамичной фармацевтической среде.

В качестве организационно-управленческих решений по совершенствованию системы управления рисками предлагается использовать автоматизированную систему ERP-решение – «1С: ERP», которая помогает обеспечить достижение поставленных целей в условиях неопределенности через выстраивание и автоматизацию единой системы управления рисками [10].

Понятие автоматизированной системы означает наличие персонала и набора автоматизированных средств для выполнения различных функций: документооборота, архивирования документации, планирования работы и стратегического планирования организации, системы менеджмента качества, планирования ресурсов, управления отношениями с клиентами и бизнес-процессами [9]. Эти системы могут автоматизировать управление рисками на фармацевтическом предприятии или использоваться специально для этой цели. Назначение системы управления рисками на базе программного средства «1С: ERP» представлено в таблице 2.

**Таблица 2 – Назначение системы управления рисками**

Назначение	Описание
Регистрация рисков	Ведение реестра рисков, связанных с ними мероприятий и инцидентов.
Назначение владельцев и согласование	Организация взаимодействия сотрудников в процессе управления рисками с помощью подсистемы согласования и оповещения.
Управление предупредительными мероприятиями	Планирование предстоящих мероприятий, контроль прогресса их выполнения, учет завершенных мероприятий.
Учет инцидентов	Обоснование расходов. Риски можно использовать как аналитику бюджета, оперативного плана или заявки на операцию.
Анализ рисков, инцидентов, мероприятий	Анализ расходов на предупреждение рисков и ущерба от случившихся инцидентов Количественный и качественный анализ рисков, определяющий вероятность возникновения и потенциальное влияние выявленных рисков.
Стратегия и планирование рисков	Определение действий, связанных с рисками Настройка иерархии рисков организации Назначение склонности к риску, владельцев рисков и обязанности Автоматизация мониторинга рисков.
Мониторинг рисков	Документирование инцидентов, убытков Анализ ситуации с рисками Составление отчетов.
Идентификация рисков	Выявление взаимосвязи между рисками и событиями Сбор информации; Документирование потенциальных первопричин и последствий рисков Составление планов корректирующих и предупреждающих действий.
Графические представления	Улучшение понимания статуса риска Ускорение анализа информации по управлению рисками Набор инструментов для анализа первопричин Диаграммы Исикава «рыбьей кости», Диаграммы Парето, Анализ 5 почему.

Назначение	Описание
Автоматизированный мониторинг данных в режиме реального времени	Отслеживание ключевых показателей риска и средств контроля на постоянной основе Мониторинг прикладных данных из внутренних и внешних систем в режиме реального времени.

Использование управления рисками на базе «1С: ERP» предоставляет целый ряд преимуществ, таких как:

- централизованное управление рисками: возможность внедрения системы управления рисками в интегрированную среду, что позволяет осуществлять централизованное управление рисками на предприятии;
- интеграция с бизнес-процессами: управление рисками на базе «1С: ERP» позволяет интегрировать процессы управления рисками в основные бизнес-процессы предприятия, что обеспечивает более эффективный контроль над рисками;
- анализ и мониторинг рисков: система позволяет проводить анализ рисков и их мониторинг в реальном времени, что способствует оперативному принятию управленческих решений;
- отчетность и аналитика: встроенные возможности позволяют формировать отчеты и аналитическую информацию о рисках и их влиянии на бизнес для принятия обоснованных управленческих решений;
- соответствие стандартам: использование управления рисками на базе «1С: ERP» позволяет предприятию следовать принципам управления рисками, соответствуя при этом различным стандартам и требованиям.

Использование управления рисками на базе «1С: ERP» обеспечивает предприятию целый ряд преимуществ, помогая эффективно управлять рисками и повышать устойчивость бизнеса.

Оценка эффективности предложенных мероприятий по улучшению системы управления рисками на фармацевтическом предприятии ООО «ТНК СИЛМА» указывает на положительные результаты. Реализация данных мероприятий обещает улучшить обработку больших объемов информации в более короткие сроки с существенным снижением вероятности ошибок. Этот положительный эффект может быть направлен либо на сокращение затрат на персонал, либо на активное развитие бизнеса, сохраняя неизменным количество сотрудников, занятых обработкой информации. В результате ожидается снижение рисков и повышение общей эффективности предприятия.

Предложенные организационно-управленческие решения обладают значительным потенциалом для трансформации бизнес-процессов. Внедрение программного средства «1С: Предприятие 8» обещает существенное уменьшение времени, необходимого для выполнения задач, за счет более эффективной обработки больших объемов информации. Это не только сократит время обработки данных, но и снизит вероятность ошибок, что играет ключевую роль в повышении качества бизнес-процессов.

Рассмотрим два возможных направления использования полученных выгод. Во-первых, оптимизация процессов и увеличение автоматизации может привести к сокращению затрат на персонал, что сопровождается улучшением экономической эффективности предприятия и повышением конкурентоспособности [8]. Во-вторых, высвобожденное время и ресурсы могут быть направлены на стратегические инициативы и развитие бизнеса, что способствует быстрому росту и укреплению позиций на рынке.

Таким образом, предложенное решение не только нацелено на оптимизацию текущих бизнес-процессов, но также предоставляет новые возможности для роста и развития предприятия, сопровождаясь снижением рисков и повышением общей эффективности. Результаты оценки подтверждают, что предложенные мероприятия являются эффективными и обоснованными с экономической точки зрения, что позволяет рекомендовать их для практической реализации.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.01.81 Измерения, испытания, контроль и управление качеством

## ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство ICH Q9 по анализу рисков. URL: <https://invar-project.ru/wp-content/uploads/2020/02/2.-ich-q9.pdf> (дата обращения 30.01.2024).
2. ГОСТ Р ИСО 31000–2019. URL: <https://pqm-online.com/assets/files/lib/std/gost-r-iso-31000-2019.pdf> (дата обращения 30.01.2024).
3. Петров А.Г., Семенихин В.А., Филимонов С.Н., Сашко Ю.А., Абрамов Н.В., Хорошилова О.В., Марьин А.А. Концепции исследования риск-менеджмента как основа понимания снижения рисков событий фармацевтических организаций // Медицина в Кузбассе. 2022. № 2. С. 6-13.
4. Спиридонова А. А., Хомутова Е. Г. Риск-ориентированный подход в системе менеджмента качества промышленного предприятия: проблема выбора методов управления рисками // Организатор производства. 2017. Т.25, № 2. С. 92–100. DOI:10.25065/1810-4894-2017-25-2-92-100.
5. Каширина А.Б., Аладышева Ж.И., Пятигорская Н.В., Беляев В.В., Береговых В.В. Анализ отраслевой практики по управлению рисками для качества лекарственных средств на российских фармацевтических предприятиях // Фармация и фармакология. 2020. Т.8, № 5. С.362-376. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-362-376.
6. ООО ТНК СИЛМА. URL: <https://enterosgel.ru/rossiyskaya-kompaniya-ooo-tnk-silma> (дата обращения 30.01.2024).
7. Matevosyan M. H. Organizational forms of material resources allocation at territorial production complexes at the meso-level of the economic system // In the world of scientific discoveries. 2014. No. 9-1(57). PP. 421-437. – DOI 10.12731/wsd-2014-9.1-5. EDN SZCPTF.

8. Гришина М. Г., Дубогрызова Е. В. Инновации в фармацевтической отрасли // Современная фармация: вызовы, ожидания, решения : Материалы Всероссийской конференции, Пермь, 23–25 марта 2023 года / Отв. редактор А.В. Солонина. Пермь: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2023. С. 48-52. EDN OQOPEJ.

9. Кошечкин К. А., Игнатьев А. А., Лебедев Г. С., Фартушный Э. Н. Цифровая трансформация фармацевтических компаний в условиях импортозамещения // Ремедиум. 2022. Т. 26, № 3. С. 255-261. DOI:10.32687/1561-5936-2022-26-3-255-261.

10. ООО «1С». URL: <https://v8.1c.ru/cpm-erp/upravlenie-riskami-i-meropriyatiyami-cpm-erp> (дата обращения 30.01.2024).

## SUMMARY

### IMPROVING THE RISK MANAGEMENT SYSTEM OF A PHARMACEUTICAL INDUSTRY ENTERPRISE BASED ON ORGANIZATIONAL AND MANAGERIAL DECISIONS

Ilinova N.A., 2<sup>st</sup> year master student

Adviser: **Grishina M.G.**, Associate Professor, Candidate of Economic Sciences,  
Associate Professor of the Department of Economics and Management (ORCID: 0000-0002-1267-7081)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** [ilinova.nadezhda@spcpcu.ru](mailto:ilinova.nadezhda@spcpcu.ru)

This study analysed the risk assessment methods actively used in the organisation. The focus was on the application of risk management in the context of pharmaceutical manufacturing. The study analysed in detail the distribution of responsibilities within the risk management system. Identification and assessment of areas for improvement were fundamental steps in this study. Based on the results obtained, organisational and managerial solutions were developed to optimise the risk management system at the pharmaceutical company TNK SILMA Ltd. These solutions are designed to help improve the effectiveness of control and minimise the risks associated with the production of pharmaceuticals. The study identifies key areas where changes need to be made and develops specific steps to improve the risk management system at the pharmaceutical company. This study not only provides an assessment of the current state of the risk management system, but also offers concrete practical solutions for its improvement.

**Key words:** *pharmaceutical companies, risks, risk management system, organizational and management decisions.*

## REFERENCES

1. Rukovodstvo ICH Q9 po analizu riskov : URL: <https://invar-project.ru/wp-content/uploads/2020/02/2.-ich-q9.pdf> (Accessed: 30.01.2024). (In Russ).

2. GOST R ISO 31000–2019. URL: <https://pqm-online.com/assets/files/lib/std/gost-r-iso-31000-2019.pdf> (Accessed: 30.01.2024). (In Russ).

3. Petrov A.G., Semehin V.A., Filimonov S.N., Sashko Ju.A., Abramov N.V., Horoshilova O.V., Mar'in A.A. Konceptii issledovaniya risk-menedzhmenta kak osnova ponimaniya snizheniya riskovykh sobytij farmacevticheskikh organizacij // Medicina v Kuzbasse. 2022. No 2. PP. 6-13. (In Russ).

4. Spiridonova A. A., Homutova E. G. Risk-orientirovannyj podhod v sisteme menedzhmenta kachestva promyshlennogo predpriyatija: problema vybora metodov upravleniya riskami // Organizator proizvodstva. 2017. T.25, No 22. PP. 92–100. DOI:10.25065/1810-4894-2017-25-2-92-100. (In Russ).

5. Kashirina A.B., Aladysheva Zh.I., Pjatigorskaja N.V., Beljaev V.V., Beregovyh V.V.. Analiz otraslevoj praktiki po upravleniju riskami dlja kachestva lekarstvennyh sredstv na rossijskikh farmacevticheskikh predpriyatijah // Farmacija i farmakologija. 2020. T.8, No 5. PP. 362-376. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-362-376. (In Russ).

6. ООО TNK SILMA. URL: <https://enterosgel.ru/rossijskaya-kompaniya-ooo-tnk-silma> (Accessed: 30.01.2024). (In Russ).

7. Matevosyan M. H. Organizational forms of material resources allocation at territorial production complexes at the meso-level of the economic system // In the world of scientific discoveries. 2014. No. 9-1(57). PP. 421-437. – DOI 10.12731/wsd-2014-9.1-5. EDN SZCPTF (In Russ).

8. Grishina M. G., Dubogryzova E. V. Innovacii v farmacevticheskoi otrasli // Sovremennaja farmacija: vyzovy, ozhidaniya, resheniya : Materialy Vserossijskoj konferencii, Perm', 23–25 marta 2023 goda / Otv. redaktor A.V. Solonina. Perm': Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Permskaja gosudarstvennaja farmacevticheskaja akademija» Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2023. PP. 48-52. EDN OQOPEJ. (In Russ).

9. Koshechkin K. A., Ignatiev A. A., Lebedev G. S., Fartushny E. N. Digital transformation of pharmaceutical companies in the context of import substitution // Remedium. 2022. Vol. 26, No. 3. PP. 255-261. DOI:10.32687/1561-5936-2022-26-3-255-261. (In Russ).

10. ООО «1С». URL: <https://v8.1c.ru/cpm-erp/upravlenie-riskami-i-meropriyatiyami-cpm-erp> (Accessed: 30.01.2024). (In Russ).

## АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОНЯТИЯ «ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ» НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

Кайбышева М.Р., маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0001-5492-5477)

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: majya.kajbysheva@spcru.ru

В статье представлены различные подходы к определению понятия «импортозамещение». Установлено, что в настоящее время существуют разные подходы к термину, с одной стороны внутренний протекционизм, с другой стороны вытеснение ранее импортируемых товаров. В результате анализа существующих подходов сформировано обобщающее понятие импортозамещения, которое наиболее применимо для фармацевтической отрасли.

**Ключевые слова:** *импортозамещение, политика импортозамещения, импортозависимость, фармацевтический рынок, Стратегия Стратегия Фарма-2020, Стратегия Стратегия Фарма-2030, оценка импортозамещения.*

По данным Центрального банка Российской Федерации (ЦБ РФ), средняя зависимость от импорта в промежуточных расходах как средневзвешенное и среднеарифметическое процентное значение для фармацевтической и медицинской промышленности остается стабильным показателем в районе 75 % по данным 2014, 2021, 2023 годов. В отчете от июня 2023 года ЦБ РФ выделил несколько крайне импортозависимых секторов рынка РФ: «В свою очередь наибольшая зависимость наблюдается в отраслях электроники, автомобилестроения, текстильной промышленности и фармацевтики» [1].

Стабильно высокие показатели зависимости от импорта в высокотехнологичных отраслях промышленности создают возможности роста для отечественных производителей, но ввиду отсутствия конкретного представления о природе «импортозамещения», многие из них испытывают сложности в реализации инновационных разработок и стратегии поведения на рынке. Дополнительную сложность создает отсутствие методики оценивания состояния импортозависимости на фармацевтическом рынке, в результате чего фармпроизводители вынуждены экстренно искать решение проблем постфактум. В годовом отчете группы компаний DSM от 2022 года была отмечена проблема с поставками из-за санкций: «Все эти проблемы решались ввозом аналогичных продуктов из Китая и других стран, которые не наложили санкции на Россию. Но в результате это могло приводить к повышению цен, а в некоторых случаях требовало проведения дополнительных исследований, чтобы доказать, что лекарственный продукт аналогичен старому, и соответственно были необходимы изменения в регистрационном удостоверении» [2].

По этой причине целью работы было рассмотрение подходов к термину «импортозамещение» и разработка актуализированного понятия импортозамещения в соответствии с политико-правовым вектором развития экономики страны, обзор современных методик определения импортозависимости.

Для достижения поставленной цели требовалось решить следующие задачи: на основе анализа различных информационных источников систематизировать по группам представления об импортозамещении, проанализировать влияние внутренней политики на представление о термине, актуализировать и сравнить представления об импорте на примере государственной федеральной стратегии развития фармацевтической промышленности «Стратегия Фарма-2020» и «Стратегия Фарма-2030», определить современные подходы к оценке импортозамещения.

В ходе изучения материалов была выявлена тенденция относительности определения: на понимание сущности термина прямым образом влияла экономическая ситуация и политико-правовой режим страны.

Политика импортозамещения – это стратегия, которая призвана ограничить импорт товаров в страну и способствовать развитию отечественного производства и индустрии. Политика уменьшения импортозависимости:

- способствует достижению экономической независимости, создавая собственные источники снабжения и укрепляя экономическую безопасность страны;
- ускоряет индустриализацию страны, создавая новые рабочие места, снижая уровень безработицы и повышая уровень жизни населения;
- содействует развитию научно-технического потенциала страны, при разработке и создании собственного производства часто требуется внедрение инноваций;
- снижает внешнюю зависимость страны, способствуя экономическому самообеспечиванию.

В статье П.А. Ершова упоминается, что с 2000 года импортозамещение в России «рассматривалось как свободный экономический процесс и как следствие интенсивного промышленного развития, а в середине 2010-х годов уже больше, как целенаправленная, управляемая государством стратегия развития, связанная с ростом производства промышленных товаров внутри страны, ранее импортировавшихся, и обеспечивающая товарную независимость от импорта» [3].

Вопросы импортозамещения в отраслях промышленности не теряют своей актуальности, начиная с 2014 года и первого пакета санкций. Промышленность России продолжает сталкиваться с новыми экономическими вызовами: «Санкции являются одним из инструментов проведения экономической войны или оказания экономического давления, которое отличается от войны масштабом распространения влияния» [4].

После 2014 года определение «импортозамещение» расширилось, добавив в себя элемент внутреннего протекционизма, что видно в примерах, представленных в таблице 1.

**Таблица 1 – Современные взгляды на «импортозамещение» с 2014 года**

Авторы	Год публикации	Подход
Шумаев В., Морковкин Д.	2014	Тип экономической стратегии государства, которая направлена на обеспечение внутреннего рынка на основе замещения импортных товаров продукцией национального производства
Ершов П.А.	2017	Целенаправленное воздействие государства на национальную экономику и создание таких институциональных условий, при которых обеспечивается возможность создания и развития производства внутри страны товаров, более конкурентоспособных на внутреннем рынке по сравнению с импортируемыми.
Титова О.В., Восканян Н.А.	2021	Процесс государственных экономических изменений, нацеленный на расширение производства ранее импортируемой продукции, обеспечивающий рост конкурентоспособности национальной экономики.

В контексте России, понятие «импортозамещение» является тесно связанным с политико-правовым режимом страны: оно относится к стратегии развития отечественного производства лекарственных средств и медицинской продукции как замена импортных аналогов.

Успешная реализация политики важна для обеспечения национальной безопасности и доступности качественных лекарственных средств. Поэтому Правительство Российской Федерации активно внедряет политику импортозамещения в рамках федеральной целевой Стратегии «Стратегия Фарма-2020». Одной из задач программы являлась «защита внутреннего рынка от недобросовестной конкуренции и выравнивание условий доступа на рынок для отечественных и зарубежных производителей», что подтверждает сделанный вывод о «внутреннем протекционизме» [5].

Обозначенная цель «сокращение импорта лекарственных препаратов и развитие местного производства» нашла отражение в определении [5].

Импортозамещение в «Стратегии Фарма-2020» – это стратегия экономической политики, направленная на снижение зависимости фармацевтической отрасли России от импорта лекарственных препаратов. Она предусматривает активное развитие отечественного производства лекарств с целью замены импортных аналогов на качественные и доступные отечественные препараты на внутреннем рынке. Данное определение созвучно с определениями 2014 и 2017 года, в течение которых осуществлялась данная политика. Несмотря на положительные результаты «Стратегии Фарма-2020» в области импортозамещения и увеличения доли отечественного производителя на внутреннем фармацевтическом рынке, «Стратегия Фарма-2030» подчеркивает необходимость импортозамещения на всех этапах производственного цикла и материального обеспечения производства, как меры «экономической безопасности Российской Федерации» [6].

Однако для реализации задачи «национальной безопасности» необходимо перейти на следующий этап: от импортозамещения к импортонезависимости, от внутреннего рынка к мировому.

В связи с этим, в новой программе «Стратегия Фарма-2030» были поставлены следующие задачи:

- «создание условий для расширения экспорта российской фармацевтической продукции»;
- «расширение производственной номенклатуры основных действующих веществ, сырья, материалов, оборудования и комплектующих для обеспечения лекарственной безопасности» [6].

Целью «Стратегии Фарма-2030» является создание благоприятных условий для развития отечественного фармацевтического сектора, включая модернизацию технологической базы и обеспечение доступности качественных препаратов как для населения страны, так и для экспорта.

Импортозамещение в «Стратегии Фарма-2030» представляет собой стратегию долгосрочного развития фармацевтической отрасли в России, которая направлена на повышение конкурентоспособности отечественных производителей как на внутреннем, так и на внешнем рынках, а также на самообеспеченность страны в полном цикле производства лекарственных препаратов.

Современная фармацевтическая отрасль России сталкивается с множеством вызовов, связанных с зависимостью от импорта товаров и технологий. В разделе II «Фактическое состояние российской фармацевтической промышленности» Стратегии Фарма-2030 подчеркивается «критическая зависимость от импорта сырья, ингредиентов и средств производства (продукция биотехнологической, химической и микробиологической промышленности, а также машиностроения)» [6].

Актуальное понятие импортозамещения в фармацевтической промышленности можно сформулировать следующим образом: импортозамещение в фармацевтической отрасли является стратегической экономической политикой, состоящей в государственном регулировании и поддержке, с целью активного развития отечественного производства для замены импортных аналогов на внутреннем рынке и для повышения конкурентоспособности отечественных производителей как на внутреннем, так и на внешнем рынке, в достаточной для экспорта мере, направленная на снижение зависимости от импорта с помощью перехода страны к самообеспечению в полном цикле производства лекарств.

Взаимосвязь между понятием «импортозамещение» и политико-правовым режимом страны демонстрирует, что успешная реализация стратегии импортозамещения в фармацевтической отрасли связана с поддержкой государства, оформленной в законах, урегулированиях, и в обеспечении благоприятного бизнес-окружения для отечественных производителей медицинской продукции.

Поддержка может быть осуществлена следующим образом:

1. Налоговые льготы и банковские льготы: правительство предоставляет налоговые преференции и льготы для компаний, занимающихся производством лекарственных средств в России: «пониженную налоговую ставку для организаций, которые занимаются разработкой лекарственных средств, технологий и внедрением их в производство» [6].

2. Субсидии и гранты: правительство предоставляет финансовую поддержку в виде субсидий и грантов для стимулирования развития отечественного производства фармацевтических препаратов: «субсидирование и (или) прямая целевая поддержка разработок лекарственных препаратов посредством грантов и других финансовых инструментов; венчурное финансирование» [6].

3. Преференции в государственных закупках: правительство может устанавливать предпочтительные условия при государственных закупках лекарственных средств. Это может включать выделение значительного объема заказов только отечественным производителям или предоставление им льготных условий при участии в тендерах «путем заключения долгосрочных государственных контрактов, включая государственные контракты со встречными инвестиционными обязательствами поставщика (инвестора)» [6]. Правила госзакупок определены Федеральным законом от 18 июля 2011 года № 223-ФЗ «О закупках товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц».

4. Третий лишний – это принцип, согласно которому комиссия по закупкам исключает из конкурса третьего участника в лице иностранного представителя, если участвуют два отечественных. Данный метод протекционизма отечественного производителя способствовал увеличению доли отечественных ЛП в госпитальном сегменте. «Его внедрение стимулировало российских производителей к разработке собственных инновационных продуктов. При этом механизм стимулирует иностранные компании к тому, чтобы они запускали в России не только линии по расфасовке уже готовых лекарств, но и проводили глубокую локализацию, перенося к нам весь технологический цикл» [7].

Дополнительно рассматривается предложение о введении правила «второй лишний».

«При проведении торгов по закупке препарата они будут считаться состоявшимися, если поступит хотя бы одна заявка от производителя, который выпускает лекарство на территории России или ЕАЭС по полному циклу. Ранее в конкурсе должны были участвовать минимум два поставщика (принцип «третий лишний»)» [7].

5. Офсетные контракты представляют собой соглашения между фармацевтическими компаниями и государственными органами, в которых компания соглашается снизить цену своих лекарственных препаратов или предоставить определенные льготы в обмен на получение государственных заказов или контрактов на поставку продукции.

6. В России СПИК (специальный инвестиционный контракт) – «это инструмент промышленной политики, направленный на стимулирование инвестиций в промышленное производство в России.

Инвестор заключает соглашение с государством, в котором фиксируются обязательства инвестора реализовать инвестиционный проект, а также обязательства государства обеспечить стабильность условий ведения бизнеса и предоставить меры господдержки» [8].

7. Упрощение регистрационных процедур: правительство может упростить процедуры регистрации и сертификации лекарственных средств, чтобы сократить время и затраты, связанные с выпуском новых продуктов на рынок. Это может стимулировать развитие отечественного производства и привлечение инвестиций в фармацевтическую отрасль.

Данные меры направлены не только на уменьшение зависимости от импорта, но и на стимулирование развития отечественной фармацевтики, повышение ее конкурентоспособности и обеспечение доступа к высококачественным лекарственным препаратам для населения России.

В России существует несколько государственных органов, отвечающих за сбор и публикацию официальной статистики по импортозависимости:

1. Федеральная таможенная служба (ФТС) отвечает за контроль и учет товаров, ввозимых в страну и вывозимых за ее пределы. ФТС собирает информацию о количестве и стоимости импортированных товаров в различные секторы экономики, включая фармацевтический сектор, и предоставляет ее в официальных отчетах и статистических публикациях. Эта информация позволяет оценить объемы импорта и степень зависимости определенных отраслей экономики от импортных товаров.

2. Федеральная служба государственной статистики (Росстат) предоставляет информацию о доле отечественных товаров на рынке, объемах импорта и изменениях в структуре импортируемых товаров, однако «не позволяет оценить изменение структуры импортных поставок по конкретному перечню товаров, и, соответственно, реализацию мероприятий программы импортозамещения отраслей. Столь крупное масштабирование данных нивелирует реальную ситуацию в отраслях и сглаживает оценку разнонаправленных процессов» [9].

3. Минпромторг России и Минэкономразвития России также участвуют в разработке и корректировке региональных и отраслевых планов импортозамещения. Информационные базы министерств с помощью системы показателей и индикаторов оценивают текущее состояние и динамику промышленного производства, внешнеторговую деятельность, а также интеграцию российских производителей и производителей государств-членов ЕАЭС в глобальные производственные цепочки.

Вопрос оценки импортозамещения фармацевтической отрасли освещен в литературе исключительно с точки зрения итогов реализации Стратегий, также с помощью сравнительного метода оцениваются результаты разных периодов и динамика роста. Определяются тактические мероприятия по улучшению, преимуществам и недостаткам текущей политики импортозамещения. Эффективность импортозамещения часто заменяется на оценку потенциала развития внутреннего производства, сводя термин импортозамещения к внутреннему протекционизму.

Зависимость термина «импортозамещение» от текущей экономической стратегии не позволяет создать универсальный показатель для оценки импортозависимости. По этой причине в разных областях существуют как уникальные показатели, так и особые методики оценки импортозамещения.

Литвинова А.В., Талалаева Н.С., Парфенова М.В. (2019) создали методику для оценки результатов политики импортозамещения как «многоаспектного явления», осуществляя последовательный расчет объемов ресурсов как аддитивного показателя: суммы товаров импорта, отечественного производства внутри страны и отечественного производства на экспорт. В дальнейшем объем ресурсов принимается за 100 % и рассчитываются доли слагаемых. Далее может быть осуществлен расчет с учетом влияния санкций и проведено сравнение по годам. Расчеты материалоемкие по необходимым данным и трудоемкие в исполнении. Так как все необходимые для расчетов данные могут быть представлены с опозданием, возникает вопрос о своевременности полученных оценок и актуальности составленных рекомендаций на их основе [10].

С.В. Чепель в своей работе рассматривает оценку импортозависимости с использованием метода Затраты-выпуск (З-В): «представляет собой наиболее полную и системную форму представления потоков товаров и услуг в разрезе отраслей и секторов экономики с учетом сложившихся между ними технологических взаимосвязей. Отчетные таблицы З-В, подготовленные в соответствии с современными статистическими стандартами, обеспечивают возможность выделения импорта не только из конечного продукта, но и из всех остальных квадрантов таких таблиц» [11]. Но как отмечал в своей работе А.М. Калинин система глобальных таблиц «затраты-выпуск» World Input-Output Database (база данных WIOD) имеет существенный недостаток: «невозможность оценивания с использованием WIOD количества и распределения случаев критической зависимости производств от импорта является существенным недостатком метода, который может быть преодолен посредством эмпирических оценок значимости импорта для производственного процесса» [12].

Обращаясь к фармацевтической промышленности, Нильва И.Е. оценил результаты политики импортозамещения в разрезе 1992-2003 года, используя дифференциацию по МНН и АТС, зарубежным и отечественным, рецептурным и безрецептурным, дженериковым и оригинальным препаратам, с учетом первой регистрации соответствующего МНН и торгового наименования [13].

«Обобщенная характеристика регистрации импортозамещающей продукции, проведенной отдельными компаниями-производителями по состоянию на 2003 г., учитывала следующие показатели широты и глубины ассортимента:

- Доля групп АТС, охваченных регистрацией.
- Доля групп МНН, охваченных регистрацией.
- Доля регистрационных позиций (с учетом лекарственных форм) в составе всей российской регистрации импортозамещающей продукции.

Для определения рейтинга компаний использован обобщающий индикатор, представляющий собой произведение непроцентных долей трех выше приведенных показателей» [13].

В дальнейшем, составлялся итоговый рейтинг по производителям, наиболее преуспевших в стратегии импортозамещения, на основе таблиц объема продаж в натуральном выражении с использованием авторского коэффициента:

«...был использован обобщающий коэффициент, представляющий собой произведение непроцентных долей приведенных ниже показателей, рассчитанных для каждого из производителей по 2003 г.

- Доля от общего числа МНН, фигурирующих в структуре продажах.
- Средняя доля в структуре продаж групп МНН в натуральном выражении, которая приходится на продукцию данного производителя.
- Доля производителя в общей структуре продаж импортозамещающего сектора в натуральных показателях.

Полученный обобщающий показатель является отражением реализации стратегии импортозамещения с позиции широты охвата ассортимента, освоения отдельных сегментов и достижения валовых показателей продаж. Стоимостные показатели не учитывались, поскольку они отражают не столько истинные процессы импортозамещения, сколько экономическую эффективность выбранной стратегии» [13].

После анализировались средневзвешенные цены на российские и зарубежные препараты. Подробный анализ необходим для оценки эффективности стратегии импортозамещения, на реализацию которой также влияют факторы ценовой и неценовой конкуренции.

На данный момент импортозависимость можно оценить по следующему перечню показателей:

1. Количество МНН, в которых отечественные препараты превышают импортные;
2. Доля импорта в общем объеме потребления товаров или услуг;
3. Замещение импортируемых товаров или услуг на внутреннее производство;
4. Темпы увеличения доли внутреннего производства и снижения импорта;
5. Надежность поставок: оценка стабильности и надежности поставок импортируемых товаров или услуг;
6. Технологическая зависимость: оценка степени зависимости от импортируемых технологий или оборудования.

Пункты 5,6 затруднены для самостоятельного исследования, чаще всего данные предоставляются специализированными аналитическими компаниями.

Комбинированный взгляд на фармацевтическую промышленность по секторам и группам представляется как ежемесячно, так и ежегодно компанией DSM-Group. В своих отчетах они используют как количественный, так и качественный анализ отрасли, представляя полноценный взгляд на итоги произошедших за период событий.

Как и во многих других отраслях промышленности, всегда указывается текущая доля импортных товаров и зарубежных производителей на рынке: «Доля лекарств импортного производства в целом на рынке по итогам 2022 года составила 55,5 % в рублях и 32,3 % в упаковках. Совокупно доля ТОП-20 производителей в 2022 году составила 46,8 %.

Лидирующие позиции по итогам 2022 года по-прежнему занимают иностранные компании Bayer, Novartis и Sanofi. Но в рейтинге шесть российских компаний, тогда как в прошлом году было только четыре» [2].

Для удобства представления текущей ситуации весь фармацевтический рынок ранжируют по принципу «отечественное» и «зарубежное», распространяя данный подход на компании, бренды и так далее: «В целом на рынке количество российских и иностранных производителей примерно одинаковое (471 и 431 компания соответственно). При этом в аптеках больше представлены бренды лекарственных средств зарубежных компаний (2 894 бренда, что составляет 7 863 SKU)».

**Таблица 2 – Соотношение локализованных ЛП в коммерческом сегменте**

Период Способ выражения	Декабрь 2022	Июнь 2023	Прирост полгода	Декабрь 2023	Прирост полгода	Прирост год
Стоимостной объем	47,6 %	47,6 %	0	48,5 %	+0,9 %	+0,9 %
Натуральный объем	65,6 %	66,8 %	+1,2 %	66,2 %	-0,6 %	0,6 %

Источники: [2,14]

Вопрос оценки импортозамещения фармацевтической отрасли освещен в литературе исключительно с точки зрения итогов реализации программы, результаты и эффективность отражены с помощью сравнительного метода результатов разных лет и динамики роста.

С динамичностью рынка применимость получаемых прогнозов снижается, так как некоторые изменения рынка, связанные с мировыми пандемиями или санкционным режимом, коренным образом изменяют структуру рынка, требуют от производителя быстрого ответа и молниеносной адаптации к новым требованиям и задачам. К примеру, резкая переориентация импорта в Китай и Индию и развитие параллельного импорта.

Процентное сравнение, с одной стороны, основано исключительно на изменении величин, что актуально для краткосрочных прогнозов. Оно не учитывает другие факторы, которые могут повлиять на результат, и может быть менее точным в среднесрочном прогнозировании.

По аналогии с физикой, анализ по процентным соотношениям напоминает поиск производной, как скорости изменений, но с пониманием траектории движения, первообразной функции, интегральной зависимостью, можно получить более чувствительные к изменениям показатели.

Адаптацию интегрального оценивания импортозамещения предложила в 2017 году Васильева Л.В.: «Использование интегральных показателей позволяет выполнить типологию объектов анализа (отраслей, регионов) на основе одного или нескольких наиболее значимых признаков, выделить группы однородных объектов, разработать адаптированные к их особенностям варианты регулирования» [9].

Предлагается разбить показатели для оценивания на четыре уровня иерархии: «Начальный, четвертый уровень представлен частными показателями (абсолютными и относительными), которые являются основой для разработки обобщающих. Третий уровень формируют обобщающие показатели, второй – частные интегральные, первый – интегральный показатель. Интегральный показатель первого уровня представляет искомую комплексную характеристику (потенциал импортозамещения) и по иерархическим уровням разложения включает показатели всех предыдущих уровней» [9].

Однако данная работа представляет методику по оценке потенциала импортозамещения, в то время как выбор и создание соответствующих показателей, и дальнейшее следование описанным пунктам целиком и полностью является ответственностью исследователя и продуктом его умозаключений, что затрудняет применимость.

Таким образом, ознакомившись с представленными информационными источниками, можно однозначно сказать, что универсальной методики для оценки эффективности политики импортозамещения не существует. В большинстве своем, «результативность импортозамещения» заменяется на «потенциал модернизации». Более перспективным в реалиях динамичной фармацевтической отрасли является интегральный метод прогноза данных, благодаря способности учитывать различные факторы, он обеспечивает более точные и надежные прогнозы, чем метод процентного сравнения. Однако методика интегральных показателей долгое время была сложна и трудоемка ввиду большого объема данных. Аналогичным образом с развитием технологий появились новые факторы неценовой конкуренции, произошло усиление влияния медийных личностей на предпочтение потребителей и изменение спроса. До недавнего скачка в цифровых технологиях во всех отраслях и ведомствах было сложно быстро собрать воедино всю информацию и представить данные в формате инфографики. По этой причине метод интегральных показателей оценки эффективности реализации политики импортозамещения требует тщательного рассмотрения и калибровки, выявления показателей, точно отражающих тенденции на рынке как в краткосрочной, так и в среднесрочной перспективе.

По итогам выполненной работы на основании анализа и систематизации различных информационных источников были проанализированы подходы к определению понятия «импортозамещение», рассмотрено влияние разных факторов на представление об этом термине, а также установлено отсутствие единых подходов к оценке импортозависимости, что приводит к необходимости разработки комплекса показателей и апробации их использования на примере российской фармацевтической отрасли.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.01.33 Терминология экономических наук

76.75.00 Социальная гигиена. Организация и управление здравоохранением

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов Д. Зависимость России от импорта промежуточной продукции и внешнеторговые шоки: Июнь 2023 // Центральный банк Российской Федерации: Аналитическая записка. 2023. URL: [https://cbr.ru/Content/Document/File/149496/analytic\\_note\\_20230628\\_dip.pdf/](https://cbr.ru/Content/Document/File/149496/analytic_note_20230628_dip.pdf/) (дата обращения: 20.10.2023).
2. Аналитические отчеты. Фармацевтический рынок России: 2022 // DSM Group. URL: [https://dsm.ru/docs/analytics/Annual\\_report\\_2023\\_rus.pdf/](https://dsm.ru/docs/analytics/Annual_report_2023_rus.pdf/) (дата обращения: 17.11.2023)
3. Ершов П. А. Импортозамещение и политика импортозамещения: теоретический подход к определению понятий // Вестник Института экономики Российской академии наук. 2017. № 2. С. 147-157
4. Чичканов В. П., Сухарев О. С. Экономическая война против России: методы проведения и противодействие // Научный вестник оборонно-промышленного комплекса России. 2022. № 1. С. 71-75. DOI 10.52135/2410-4124\_2022\_1\_71.
5. Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года: приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 23 октября 2009 г. № 965 // Интернет-ресурс «Судебные и нормативные акты РФ (СудАкт)». URL: <https://sudact.ru/law/prikaz-minpromtorga-rf-ot-23102009-n-965/strategiia-razvitiia-farmatsevticheskoi-promyshlennosti-rossiiskoi/> (дата обращения: 20.09.2023).
6. Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года: распоряжение Правительства Российской Федерации от 07 июня 2023 N 1495-р // Государственная система правовой информации «Официальный интернет-портал правовой информации». URL: <http://www.pravo.gov.ru/> (дата обращения: 20.09.2023).
7. Манукян Е., Невинная И. Отечественные производители лекарств получают преимущество в госзакупках // Российская Газета: Федеральный выпуск 2021. № 260(8611). URL: <https://rg.ru/2021/11/16/otechestvennye-proizvoditeli-lekarstv-poluchat-preimushchestvo-v-goszakupkah.html/> (дата обращения: 21.11.2023).
8. Специальный инвестиционный контракт (СПИК) // Фонд развития промышленности. URL: [https://frprf.ru/navigator-gospodderzhky/spik\\_main/](https://frprf.ru/navigator-gospodderzhky/spik_main/) (дата обращения: 18.12.2023).
9. Васильева Л. В. Разработка комплексной системы показателей для оценки потенциала импортозамещения отраслей и регионов // Региональные проблемы преобразования экономики. 2017. № 10(84). С. 95-108.
10. Литвинова А. В., Талалаева Н. С., Парфенова М. В. Развитие методических подходов к оценке результативности импортозамещения в России // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2019. Т.12, № 4. С. 67-85. DOI: 10.15838/esc.2019.4.64.5
11. Чепель С. В. Возможности метода затраты-выпуск в оценке импортозависимости национальной экономики // Россия: тенденции и перспективы развития : Ежегодник. Материалы XXI Национальной научной конференции с международным участием, Москва, 16–17 декабря 2021 года / Под редакцией В.И. Герасимов. Москва: Институт научной информации по общественным наукам РАН. 2022. С. 556-562.
12. Калинин А. М., Коротеев С. С., Крупин А. А., Нефедов А. В. Технологическая импортозависимость российской экономики: оценка с использованием таблиц «затраты-выпуск» // Проблемы прогнозирования. 2021. № 1(184). С. 83-93. DOI: 10.47711/0868-6351-184-83-93
13. Нильва И.Е. Актуальные вопросы импортозамещения. // Фармэкспресс. 2004. №10. С.5-7.
14. Аналитические отчеты. Фармацевтический рынок России: Декабрь 2023 // DSM Group. URL: [https://dsm.ru/docs/analytics/december\\_2023\\_pharmacy\\_analysis.pdf](https://dsm.ru/docs/analytics/december_2023_pharmacy_analysis.pdf) (дата обращения: 07.02.2023).
15. Аналитические отчеты. Фармацевтический рынок России: Июнь 2023 // DSM Group. URL: [https://dsm.ru/docs/analytics/june\\_2023\\_pharmacy\\_analysis.pdf](https://dsm.ru/docs/analytics/june_2023_pharmacy_analysis.pdf) (дата обращения: 07.02.2023).

## SUMMARY

### ANALYSIS OF MODERN APPROACHES TO THE DEFINITION OF THE CONCEPT OF «IMPORT SUBSTITUTION» IN THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL MARKET

**Kaibysheva M.R.**, 1<sup>st</sup> year master student (ORCID: 0009-0001-5492-5477)

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:** majya.kajbysheva@spcpcu.ru

The article presents different approaches to the definition of the concept of «import replacement». It is established that currently there are different approaches to the term, on the one hand internal protectionism, on the other hand displacement of previously imported goods. As a result of the analysis of existing approaches the generalising concept of import substitution is formed, which is most applicable to the pharmaceutical industry.

**Key words:** *import substitution, import substitution policy, import dependence, pharmaceutical market, Pharma-2020 Strategy, Pharma-2030 Strategy, import substitution assessment.*

## REFERENCES

1. Karpov D. Russia's dependence on imports of intermediate products and foreign trade shocks: June 2023 // Central Bank of the Russian Federation: Analytical Note. 2023. URL: [https://cbr.ru/Content/Document/File/149496/analytic\\_note\\_20230628\\_dip.pdf/](https://cbr.ru/Content/Document/File/149496/analytic_note_20230628_dip.pdf/) (accessed: 20.10.2023). (In Russ).

2. Analytical reports. Pharmaceutical market of Russia: 2022 // DSM Group. URL: [https://dsm.ru/docs/analytics/Annual\\_report\\_2023\\_rus.pdf/](https://dsm.ru/docs/analytics/Annual_report_2023_rus.pdf/) (accessed: 17.11.2023) (In Russ).
3. Ershov P. A. Import substitution and import replacement policy: a theoretical approach to the definition of these concepts // Vestnik Instituta Ekonomiki Rossiyskoy akademii nauk. 2017. No. PP. 147-157 (In Russ).
4. Chichkanov V. P., Suharev O. S. Economic attack against from Russia: methods of implementation and counteraction // Scientific Bulletin of the military-industrial complex of Russia. 2022. No 1. PP. 71-75. DOI 10.52135/2410-4124\_2022\_1\_71. (In Russ).
5. Ob utverzhdenii Strategii razvitiya farmacevticheskoy promyshlennosti Rossijskoj Federacii na period do 2020 goda: prikaz Ministerstva promyshlennosti i trgovli RF ot 23 oktjabrja 2009 g. № 965 // Internet-resurs «Sudebnye i normativnye akty RF (SudAkt)». URL: <https://sudact.ru/law/prikaz-minpromtorga-rf-ot-23102009-n-965/strategiia-razvitiia-farmatsevticheskoi-promyshlennosti-rossiiskoi/> (accessed: 20.09.2023). (In Russ).
6. Ob utverzhdenii Strategii razvitiya farmacevticheskoy promyshlennosti Rossijskoj Federacii na period do 2030 goda: rasporyazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 07 ijunja 2023 N 1495-r // Gosudarstvennaja sistema pravovoj informacii «Oficial'nyj internet-portal pravovoj informacii». URL: <http://www.pravo.gov.ru/> (accessed: 20.09.2023). (In Russ).
7. Manukijan E., Nevinnaja I. Otechestvennye proizvoditeli lekarstv poluchat preimushhestvo v goszakupkah // Rossijskaja Gazeta: Federal'nyj vypusk 2021. № 260(8611). URL: <https://rg.ru/2021/11/16/otechestvennye-proizvoditeli-lekarstv-poluchat-preimushchestvo-v-goszakupkah.html/> (accessed: 21.11.2023). (In Russ).
8. Special'nyj investicionnyj kontrakt (SPIK) // Fond razvitiya promyshlennosti. URL: [https://frprf.ru/navigator-gospodderzhky/spik\\_main/](https://frprf.ru/navigator-gospodderzhky/spik_main/) (accessed: 18.12.2023) (In Russ).
9. Vasilieva L. V. Development of a complex system of indicators to evaluate the potential of import substitution of industries and regions // Regional'nye problemy preobrazovaniya jekonomiki. 2017. No 10(84). PP. 95-108. (In Russ).
10. Litvinova A.V., Talalaeva N.S., Parfenova M.V. Development of methodological approaches to assessing the effectiveness of import substitution in Russia // Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast, 2019, Vol. 12, No. 4, PP. 67-85. DOI: 10.15838/esc.2019.4.64.5 (In Russ).
11. Chepel' S. V. Vozmozhnosti metoda zatraty-vypusk v ocenke importozavisimosti nacional'noj jekonomiki // Rossija: tendencii i perspektivy razvitiya : Ezhegodnik. Materialy XXI Nacional'noj nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, Moskva, 16–17 dekabrja 2021 goda / Pod redakcijej V.I. Gerasimov. Moskva: Institut nauchnoj informacii po obshhestvennym naukam RAN. 2022. PP 556-562. (In Russ).
12. Kalinin A. M., Koroteev S. S., Krupin A. A., Nefedov A. V. Technological Import Dependence of the Russian Economy: an Assessment Using Input-Output Tables // Studies on Russian Economic Development. 2021. Vol. 32. No 1. PP. 52-58. DOI: 10.1134/S107570072101007X (In Russ).
13. Nil'va I.E. Aktual'nye voprosy importozameshhenija. // Farmjekspress. 2004. No 10. PP.5-7. (In Russ).
14. Analytical reports. Pharmaceutical market of Russia: December 2023 // DSM Group. URL: [https://dsm.ru/docs/analytics/december\\_2023\\_pharmacy\\_analysis.pdf](https://dsm.ru/docs/analytics/december_2023_pharmacy_analysis.pdf) (accessed: 07.02.2023) (In Russ).
15. Analytical reports. Pharmaceutical market of Russia: June 2023 // DSM Group. URL: [https://dsm.ru/docs/analytics/june\\_2023\\_pharmacy\\_analysis.pdf](https://dsm.ru/docs/analytics/june_2023_pharmacy_analysis.pdf) (accessed: 07.02.2023) (In Russ).

УДК 338.1

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ФИНАНСИРОВАНИЯ МАЛЫХ И СРЕДНИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Каленчиц А.Д., маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0001-9621-0488)

Руководитель: Коваленко А.В., кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления  
(ORCID: 0000-0002-0314-841X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: [anastasiya.kalenchic@spcru.ru](mailto:anastasiya.kalenchic@spcru.ru)

В данной работе рассмотрены современные методы финансирования малых и средних фармацевтических предприятий, которые играют важную роль в фармацевтической индустрии. Изучены различные финансовые инструменты, такие как краудфандинг, бизнес-ангелы, венчурное финансирование и лизинг. В заключении представлены достоинства и недостатки каждого из методов, а также проведено сравнение с классическим банковским кредитованием.

**Ключевые слова:** *малые и средние предприятия, фармацевтическая промышленность, краудфандинг, лизинг, венчурные фонды, бизнес-ангелы.*

В современном мире фармацевтическая индустрия является одной из наиболее динамично развивающихся отраслей. Однако малым и средним предприятиям (далее-МСП) фармацевтической отрасли часто необходимо преодолевать не только технологические и научные вызовы, но и финансовые преграды. Финансирование играет ключевую роль в развитии и жизнеспособности таких предприятий. Благодаря ему МСП могут поддерживать свою текущую деятельность, а также

проводить исследования, разработки и масштабирование производства. Не стоит забывать, что некоторые предприниматели начинают свою деятельность в фармацевтической сфере с малого или среднего бизнеса, так как для открытия крупного фармацевтического предприятия требуется внушительный стартовый капитал, однако и для открытия МСП тоже требуется значительное финансирование.

В связи с нестабильной экономической ситуацией, ростом ключевой ставки и нарастающей конкуренцией на рынке, малым и средним фармацевтическим компаниям требуется не только кредитование, но и инновационные и современные методы финансирования, чтобы обеспечить свой рост и устойчивость среди других компаний.

**Целью** данной работы является рассмотрение современных методов финансирования, которые становятся все более популярными в экономической сфере, а именно краудфандинг, бизнес-ангелы, венчурные фонды и лизинг. Все эти методы могут использоваться малым и средним бизнесом в фармацевтической отрасли.

**Краудфандинг.** Краудфандинг – это современный финансовый инструмент, который помогает привлечь финансовые средства от множества инвесторов (физических и юридических лиц) через оператора инвестиционной платформы. Таким образом, финансировать в новый фармацевтический субъект МСП (стартап) могут и обычные люди. При этом в России операторами инвестиционных платформ могут выступать только хозяйственные общества, созданные в соответствии с законодательством Российской Федерации, помимо этого они должны пройти проверку и быть включены в реестр Банка России [1].

Краудфандинг подразделяется на два вида. Первый – без вознаграждения, то есть инвесторы не ожидают в дальнейшем материальной прибыли от реализации проекта. Данный вид можно рассмотреть, как форму благотворительности, так как инвесторы вкладывают денежные средства на социально-важное дело. Второй вид с вознаграждением, который подразделяется на краудревординг, краудинвестинг и краудлендинг [2].

Краудревординг – это краудфандинг, при котором инвесторы предоставляют финансирование проектам в обмен на продукты или услуги, получаемые при реализации проекта. При краудлендинге инвесторы предоставляют краткосрочные займы компаниям, а при краудинвестинге инвесторы получают долю участия в проекте [3]. Какой из этих видов наиболее популярный будет рассмотрено далее.

По итогам 2022 года 64 организации были включены в реестр операторов инвестиционных платформ Банка России, 18 организаций вошли в него в 2022 году. Однако 28 платформ не осуществляли свою деятельность, это происходило по причине того, что часть платформ находились в стадии разработки, а у другой части была приостановлена их деятельность из-за нестабильной ситуации в экономической сфере, а также геополитических проблем. При этом объем рынка краудфандинга по итогам 2022 года вырос на 48 % по сравнению с предыдущим годом.

В 2022 году преобладали платформы, занимающиеся краудлендингом (53 организации), на втором месте платформы, относящиеся к краудинвестингу (17 организаций). Объем привлеченных средств краудлендингом составил 62,7 % от всего объема рынка краудфандинга, при этом стоимость привлечения заёмных средств в среднем составила 24 % годовых (от 11 до 31 % годовых), а краудинвестинг составил 37,3 % от объема рынка краудфандинга в 2022 году [4].

В России существует несколько знаменитых краудфандинговых платформ. Одной из них является Boomstarter, на ней весной 2020 года компания «Рапид Био», относящаяся к МСП, через платформу собрала 2,58 млн рублей на разработку экспресс-тестов на антитела класса IgG и IgM к SARS-CoV-2, вызывающему коронавирусную инфекцию [5].

Однако в России нет специализированных платформ для инвестиций в фармацевтические и биотехнологические стартапы, но они есть в Европе. Краудфандинговая платформа Capital Cell была запущена в 2015 году в Барселоне и в 2017 году расширилась до Великобритании. Biopure, испанская биотехнологическая компания, разрабатывающая лекарство от рассеянного склероза, в 2019 году привлекла 1,3 миллиона евро через Capital Cell [6]. Также существует платформа WiSEED – это французская краудинвестинговая платформа, запущенная в 2008 году. Основное отличие WiSEED от других краудинвестинговых платформ заключается в том, что она позволяет инвестировать не только в проекты на ранней стадии, но и в зрелые компании. Antabio – первая биотехнологическая компания, которая завершила раунд начального финансирования на WiSEED, она получила финансирование от более чем 200 инвесторов и смогла получить финансирование для проверки своих молекул-кандидатов в лекарства [7].

Таким образом, краудфандинг является одним из самых перспективных и инновационных методов финансирования для фармацевтических стартапов. Он предоставляет множество преимуществ и возможностей, привлекая финансирование от широкого круга инвесторов и поддерживая взаимодействие между предприятием и его сообществом.

**Бизнес-ангелы.** Существуют частные инвесторы, которые вкладывают свои денежные средства в стартапы или другие проекты, которые считаются быстроразвивающимися, таких людей называют бизнес-ангелами.

Чаще всего бизнес-ангелы вкладываются в стартапы, которые нуждаются не только в материальной поддержке, но и в профессиональном бизнес-консультировании, а также в помощи по нахождению бизнес-партнёров. Как правило, у бизнес-ангелов нет группы аналитиков, которые помогали бы им в исследовании рынка и осуществлении инвестиций.

Для повышения эффективности инвестирования и снижения инвестиционного риска, бизнес-ангелы объединяют свои усилия, создавая сети бизнес-ангелов. Главная цель таких сетей – объединение отдельных инвесторов и облегчение доступа к инвестициям для компаний, нуждающихся в дополнительных денежных средствах [8].

Европейская сеть EBAN (European Business Angel Network) является самой крупной подобной сетью в Европе. Ее задача – предоставление платформы для сотрудничества и обмена опытом между бизнес-ангелами.

Обычно, бизнес-ангелы вкладывают свои средства в предприятия в отраслях, которые им хорошо известны. Это происходит из-за того, что инвесторы не только финансируют стартапы, но также оказывают стратегическую поддержку в управлении бизнесом с целью его дальнейшего развития. Однако не всегда происходит именно так, поскольку для инвесторов также важна прибыльность инвестиций, которая может различаться в зависимости от уровня риска, прогрессивности и востребованности отрасли.

По данным с официального сайта EBAN, высоким спросом среди инвесторов пользуются проекты в информационной отрасли, биотехнологии и сфере медицинских услуг [9]. Примером может послужить то, что бизнес-ангел профинансировал компанию Antabio для дальнейшего исследования молекул-кандидатов в лекарственные средства.

**Венчурные фонды.** Венчурное финансирование – это высокорисковые инвестиции, вложенные в капитал малых и средних предприятий, занимающихся инновационными разработками и перспективными проектами, для их начального развития и расширения. При этом венчурное финансирование является долгосрочным финансовым инструментом (от 5 до 7 лет).

У венчурных фондов есть определённая цель – это получение прибыли от вложенных средств в инновационные проекты. Отличительной особенностью венчурного финансирования от классических инвестиций является то, что есть высокая вероятность потери вложенных денежных средств, она составляет более 50 %. Компенсация достигается за счёт высокой отдачи от наиболее удачных инвестиций.

Традиционная модель инвестирования в венчурный капитал основывается на сотрудничестве трех сторон: инновационного стартапа, венчурного фонда и первоначального инвестора. Венчурные фонды предоставляют экспертные услуги не только инвесторам, но и предприятиям. При таком партнёрстве между тремя сторонами существуют два способа финансирования. Первый способ заключается в том, что первоначальный инвестор вносит свои собственные средства в фонд, который затем инвестирует их в несколько выбранных стартапов. Данный подход позволяет распределить риски, которые возлагает на себя инвестор. Во втором способе инвестор фокусируется только на одном определенном проекте, что схоже с взаимодействием бизнес-ангела и финансируемой компании.

При выборе венчурного фонда в качестве источника финансирования следует учитывать все преимущества и недостатки этого подхода. Существует несколько преимуществ венчурного капитала. Во-первых, венчурные фонды позволяют реализовывать даже самые рискованные проекты, так как фонды финансируют предприятия на ранних стадиях их развития, когда вероятность неудачи высока. На фармацевтическом рынке это важный аспект, так как конкуренция между компаниями очень высока и не каждый сможет позволить себе взять кредит. Капитал венчурных фондов не является заемным, поэтому не создает финансовую нагрузку для стартапа. Во-вторых, предприятие получает доступ к знаниям и опыту в области маркетинга, управления и финансов. Финансирование венчурным фондом также может положительно сказаться на репутации компании и увеличить ее капитал, что может открыть возможности получения кредита в банке.

Однако следует учитывать и недостатки такого типа финансирования. Недостатком является то, что инвестор, вложивший свой капитал, становится полноправным акционером компании [10].

По состоянию на 2018 год было установлено девять фондов, которые занимаются инвестициями в фармацевтические и биотехнологические компании. К ним относятся Биофонд РВК, Фонд посевных инвестиций РВК, Химпр Венчурс, Максвед Биотех, Gurus Bio Venture, Inbio Ventures, Primer Capital, РосНаноМединвест[11].

**Лизинг.** В современной фармацевтической отрасли, где постоянно меняющиеся технологии и непрерывное развитие играют ключевую роль, малым и средним фармацевтическим предприятиям часто требуется доступ к новейшему оборудованию. При отсутствии достаточной суммы денежных средств на покупку дорогостоящего оборудования, на помощь МСП приходит лизинг.

Лизинг – это долгосрочный вид финансирования, который позволяет фармацевтическим предприятиям арендовать оборудование на определенный период времени с возможностью последующего выкупа. Вместо того чтобы полностью покупать оборудование сразу, компания заключает договор аренды с лизинговой компанией и выплачивает ежемесячные платежи на протяжении согласованного срока.

Для малых и средних фармацевтических предприятий лизинг имеет несколько преимуществ. Он позволяет предприятиям избежать крупных единовременных вложений в приобретение оборудования и распределить стоимость на более длительный период времени. Данный факт может существенно снизить давление на финансовые ресурсы компании, что положительно повлияет на малое или среднее предприятие, так как иногда является проблематичным получить крупные банковские кредиты или привлечь инвесторов. Таким образом, с помощью лизинга малые и средние фармацевтические компании могут обновлять оборудование по мере необходимости, выполнять свои задачи с большей эффективностью и быть в приоритете на рынке.

Предоставлять лизинговые услуги могут дочерние компании банков, например, «Газпромбанк Лизинг» и «МСП Лизинг». «Газпромбанк Лизинг» профинансировал лизинг оборудования для «Активного Компотнента», в лизинг был получен комплекс оборудования для вентиляции и кондиционирования воздуха, а также системы очистки воды [12]. Компания «Фармамед», занимающаяся седативными, противовоспалительными, гепато- и нейропротекторными лекарственными препаратами, благодаря «МСП Лизинг» приобрела новую автоматическую линию розлива спиря [13].

Выше были рассмотрены такие современные методы финансирования как краудфандинг, бизнес-ангелы, венчурные фонды и лизинг. Для обобщения всей информации в таблице представлены достоинства и недостатки каждого метода.

**Таблица – Достоинства и недостатки современных методов финансирования**

Название метода	Достоинства	Недостатки
Краудфандинг	1. Отсутствие географических преград для инвесторов 2. Управление компании остаётся в руках собственника 3. В качестве инвесторов могут быть конечные потребители	1. Возможность мошенничества 2. Незнание конечной полученной суммы (она может быть не достигнута)

Название метода	Достоинства	Недостатки
Бизнес-ангелы	1. Финансирование на разных стадиях развития предприятия (не будут сильно рисковать) 2. Не только финансовая, но и нематериальная поддержка бизнеса (советы по стратегическому развитию)	1. Предоставляют небольшие объёмы финансирования 2. Будут участвовать в управлении фирмой (потеря контроля в собственной компании)
Венчурные фонды	1. Финансирование рискованных проектов, при этом не требуются гарантии 2. Улучшение репутации предприятия 3. Помощь в управлении компании	1. Долгий процесс налаживания сотрудничества с венчурным фондом (6-12 месяцев) 2. За время финансирования рост компании в денежном эквиваленте вырастает, а инвестору его доля была продана гораздо дешевле
Лизинг	1. Налоговые льготы 2. Ускоренная амортизация 3. Отнесение на себестоимость затрат, связанных с реализацией инвестиций	1. Предназначен только для оборудования 2. Предоставляется залог или гарантия 3. Юридическая сложность сделки

Из таблицы можно сделать вывод о том, что у каждого современного метода финансирования есть свои достоинства и недостатки, именно поэтому каждый предприниматель в праве выбирать, какой из методов финансирования является наиболее подходящим для его малого или среднего предприятия.

В заключении хотелось бы рассмотреть различия современных методов финансирования и кредитования. Современные методы финансирования, такие как краудфандинг, венчурные фонды и бизнес-ангелы, отличаются от традиционного кредитования по нескольким аспектам:

- **Источник средств**

В классическом кредитовании денежные средства поступают от банков, которые предоставляют выдачу кредита на основе финансовой и кредитной истории предприятия. В современных методах финансирования задействованы непосредственные инвесторы, вкладывающие средства в проекты или стартапы.

- **Риски**

При кредитовании заемщик является ответственным за возврат кредита и выплату процентов, это создает определенный уровень риска для заемщика и кредитора. В современных методах финансирования, таких как краудфандинг или венчурные фонды, инвесторы часто соглашаются на высокий уровень риска, это видно из таблицы. Инвесторы в венчурных фондах и бизнес-ангелы полагаются на повышенную прибыль в случае успеха проекта или стартапа.

- **Условия финансирования**

При выдаче кредита имеются фиксированные процентные ставки и определенные сроки возврата кредита. В современных методах финансирования условия могут быть более гибкими и приспосабливаться к особенностям каждого проекта или стартапа.

Важным достоинством всех современных методов является то, что предприниматели с более рискованными или инновационными проектами могут получить доступ к денежным средствам, которые не всегда доступны через традиционное кредитование.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00 Экономика и экономические науки

06.81.00 Экономика и организация предприятия. Управление предприятием

## ЛИТЕРАТУРА

1. Поддержка малого и среднего предпринимательства //Центральный Банк Российской Федерации. URL: <https://cbr.ru/develop/msp/> (дата обращения: 29.01.2024)
2. Папаскуа Г. Т. Краудфандинг: понятие, виды и риски // Актуальные проблемы российского права. 2021. № 7 (128). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kraudfanding-ponyatie-vidy-i-riski> (дата обращения: 01.02.2024).
3. Развитие альтернативных механизмов инвестирования: прямые инвестиции и краудфандинг //Центральный Банк Российской Федерации. URL: [https://cbr.ru/Content/Document/File/112055/Consultation\\_Paper\\_200811.pdf](https://cbr.ru/Content/Document/File/112055/Consultation_Paper_200811.pdf) (дата обращения: 01.02.2022)
4. Обзор платформенных сервисов в России //Центральный Банк Российской Федерации. URL: [https://cbr.ru/Content/Document/File/146720/platform\\_services\\_20230515.pdf](https://cbr.ru/Content/Document/File/146720/platform_services_20230515.pdf) (дата обращения: 04.02.2022)
5. Разработка экспресс-теста на коронавирус // Официальный сайт Boomstarter. URL: [https://boomstarter.ru/projects/zhimbiev/razrabotka\\_ekspress-testa\\_na\\_koronavirus/posts](https://boomstarter.ru/projects/zhimbiev/razrabotka_ekspress-testa_na_koronavirus/posts) (дата обращения: 04.02.2024)
6. Antabio and WiSEED announce the first successful round of crowdfunding applied to biotech start-up financing// Официальный сайт Antabio. URL: <https://antabio.com/2012/10/01/antabio-wised-announce-first-successful-round-crowdfunding-applied-biotech-start-up-financing/> (дата обращения: 04.02.2024)
7. Clara Rodríguez Fernández, Equity Crowdfunding for Biotech Startups: Does It Work? // Официальный сайт Labiotech. URL: <https://www.labiotech.eu/in-depth/equity-crowdfunding-biotech-startups/> (дата обращения: 04.02.2024)
8. Перцева С.Ю. Особенности финансирования малых предприятий в условиях цифровизации // Мировое и национальное хозяйство. 2021. URL: [osobennosti-finansirovaniya-malyh-predpriyatij-v-usloviyah-cifrovizacii.pdf](https://mgimo.ru/osobennosti-finansirovaniya-malyh-predpriyatij-v-usloviyah-cifrovizacii.pdf) (mgimo.ru) (дата обращения: 10.02.2024)

9. Официальный сайт EBAN // EBAN. URL: eban.org/eban-publications/ (дата обращения: 10.02.2024)
10. Селезнева М.М. Венчурное финансирование в России: венчурные фонды и бизнес-ангелы // Приволжский научный вестник. 2015. № 4-1 (44). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/venchurnoe-finansirovanie-v-rossii-venchurnye-fondy-i-biznes-angely> (дата обращения: 10.02.2024).
11. Петрова Т.А., Сидоров К.О., Ильинова Ю.Г., Наркевич И.А. Венчурное финансирование в сегменте фармацевтической биотехнологии в Российской Федерации // Медицинский альманах. 2019. № 2 (59). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/venchurnoe-finansirovanie-v-segmente-farmatsevticheskoy-biotehnologii-v-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 08.02.2024).
12. Бизнес-кейс «Активный компонент» // Официальный сайт Газпромбанк Лизинг. URL: <https://gpbl.ru/business-cases/zao-aktivnyy-komponent/> (дата обращения: 08.02.2024).
13. Производитель отечественных лекарственных средств наращивает выпуск продукции при поддержке Корпорации МСП // Ведомости. URL: [https://www.vedomosti.ru/press\\_releases/2023/08/30/proizvoditel-otchestvennih-lekarstvennih-sredstv-naraschivaet-vypusk-produktsii-pri-podderzhke-korporatsii-msp](https://www.vedomosti.ru/press_releases/2023/08/30/proizvoditel-otchestvennih-lekarstvennih-sredstv-naraschivaet-vypusk-produktsii-pri-podderzhke-korporatsii-msp) (дата обращения: 08.02.2024).

## SUMMARY

### MODERN METHODS OF FINANCING SMALL AND MEDIUM-SIZED PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

**Kalenchits A.D.**, 1<sup>st</sup> year master student (ORCID: 0009-0001-9621-0488)

Adviser: **Kovalenko A.V.**, Candidate of Economic Sciences, Docent,

Associate Professor of the Department of Economics and Management (ORCID: 0000-0002-0314-841X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** anastasiya.kalenchic@spcpu.ru

The paper presents modern methods of financing small and medium-sized pharmaceutical enterprises, which play an important role in the pharmaceutical industry, are considered. Various financial instruments such as crowdfunding, business angels, venture financing and leasing have been studied. In conclusion, the advantages and disadvantages of each of the methods are presented, as well as a comparison with classical lending from banks.

**Key words:** *small and medium-sized enterprises, pharmaceutical industry, crowdfunding, leasing, venture funds, business angels.*

## REFERENCES

1. Support for small and medium-sized businesses // The Central Bank of the Russian Federation. URL: <https://cbr.ru/develop/msp/> (Accessed: 29.01.2024). (In Russ).
2. Papascua G. T. Crowdfunding: concept, types and risks // Actual problems of Russian law. 2021. № 7 (128). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kraufdfunding-ponyatie-vidy-i-riski> (Accessed: 01.02.2024). (In Russ).
3. Development of alternative investment mechanisms: direct investment and crowdfunding // The Central Bank of the Russian Federation. URL: [https://cbr.ru/Content/Document/File/112055/Consultation\\_Paper\\_200811.pdf](https://cbr.ru/Content/Document/File/112055/Consultation_Paper_200811.pdf) (Accessed: 01.02.2024). (In Russ).
4. Overview of platform services in Russia // Central Bank of the Russian Federation. URL: [https://cbr.ru/Content/Document/File/146720/platform\\_services\\_20230515.pdf](https://cbr.ru/Content/Document/File/146720/platform_services_20230515.pdf) (Accessed: 04.02.2024). (In Russ).
5. Development of an express test for coronavirus // Official website of Boomstarter. URL: [https://boomstarter.ru/projects/zhibiev/razrabotka\\_ekspress-testa\\_na\\_koronavirus/posts](https://boomstarter.ru/projects/zhibiev/razrabotka_ekspress-testa_na_koronavirus/posts) (Accessed: 04.02.2024). (In Russ).
6. Antabio and WiSEED announce the first successful round of crowdfunding applied to biotech start-up financing // Official website of Antabio. URL: <https://antabio.com/2012/10/01/antabio-wisede-announce-first-successful-round-crowdfunding-applied-biotech-start-up-financing/> (Accessed: 04.02.2024).
7. Clara Rodríguez Fernández, Equity Crowdfunding for Biotech Startups: Does It Work? // Official Labiotech website. URL: <https://www.labiotech.eu/in-depth/equity-crowdfunding-biotech-startups/> (Accessed: 04.02.2024).
8. Pertseva S.Yu. Peculiarities of financing small enterprises in the context of digitalization // World and national economy. 2021. URL: <https://www.mgimo.ru/osobennosti-finansirovaniya-malyh-predpriyatij-v-usloviyah-cifrovizacii.pdf> (mgimo.ru) (Accessed: 10.02.2024). (In Russ).
9. The official website of EBAN // EBAN. URL: eban.org/eban-publications/ (Accessed: 10.02.2024).
10. Selezneva M.M. Venture financing in Russia: venture funds and business angels // Volga Scientific Bulletin. 2015. No.4-1 (44). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/venchurnoe-finansirovanie-v-rossii-venchurnye-fondy-i-biznes-angely> (Accessed: 10.02.2024). (In Russ).
11. Petrova T.A., Sidorov K.O., Ilyinova Yu.G., Narkevich I.A. Venture financing in the segment of pharmaceutical biotechnology in the Russian Federation // Medical almanac. 2019. No.2 (59). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/venchurnoe-finansirovanie-v-segmente-farmatsevticheskoy-biotehnologii-v-rossiyskoy-federatsii> (Accessed: 08.02.2024). (In Russ).
12. Business case «Active component» // Official website of Gazprombank Leasing. URL: <https://gpbl.ru/business-cases/zao-aktivnyy-komponent/> (Accessed: 08.02.2024). (In Russ).
13. The manufacturer of domestic medicines is increasing production with the support of the SME Corporation // Vedomosti. URL: [https://www.vedomosti.ru/press\\_releases/2023/08/30/proizvoditel-otchestvennih-lekarstvennih-sredstv-naraschivaet-vypusk-produktsii-pri-podderzhke-korporatsii-msp](https://www.vedomosti.ru/press_releases/2023/08/30/proizvoditel-otchestvennih-lekarstvennih-sredstv-naraschivaet-vypusk-produktsii-pri-podderzhke-korporatsii-msp) (Accessed: 08.02.2024). (In Russ).

## ПРИНУДИТЕЛЬНОЕ ЛИЦЕНЗИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПОЛЬЗА ИЛИ ВРЕД?

Карасева Е.В., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Симакова Е.К.**, кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация  
**E-mail:** karaseva.elena@spcru.ru

В настоящей статье анализируется вопрос применения принудительного лицензирования в отношении производства лекарственных препаратов в России.

**Ключевые слова:** *принудительное лицензирование, лекарственные препараты, Ремдесивир, Оземпик, фармацевтическое право.*

Современный мир столкнулся с рядом сложных проблем в сфере фармацевтики, включая доступность лекарственных препаратов, их цены и монопольную власть определенных фармацевтических компаний. В ответ на это, некоторые страны решают проблему путем введения принудительного лицензирования лекарственных препаратов. Цель такой меры состоит в содействии производству более доступных лекарственных препаратов, особенно для населения низкого дохода.

Однако принудительное лицензирование вызывает множество вопросов, как с этической, так и с юридической точки зрения. Сторонники этого подхода считают, что он помогает бороться с монополией и обеспечивает доступ к жизненно важным препаратам, тем самым спасая миллионы жизней. Однако противники указывают на потенциальные негативные последствия, такие как снижение инноваций и потери инвестиций в фармацевтическую индустрию.

**Цель** работы состояла в анализе эффективности использования принудительного лицензирования лекарственных препаратов в России и оценке его последствий.

**Задачи** работы:

- рассмотреть понятие принудительного лицензирования лекарственных препаратов;
- рассмотреть примеры принудительного лицензирования;
- проанализировать эффективность принудительного лицензирования лекарственных препаратов в России;
- оценить ее влияние на фармацевтическую индустрию.

Принудительное лицензирование лекарственных препаратов является ключевым инструментом государственного регулирования фармацевтической отрасли во многих странах, включая Россию. Оно представляет собой процесс выдачи права на производство и распространение медикаментов определенным компаниям под определенными условиями.

Основной целью принудительного лицензирования является обеспечение доступности лекарств для населения по адекватной цене. Во многих случаях, особенно когда речь идет о препаратах, необходимых для лечения тяжелых заболеваний, цены на лекарства могут быть крайне высокими, что ограничивает доступность такого лечения для многих пациентов. Путем лицензирования определенных компаний, правительство может контролировать цены на лекарства и гарантировать их доступность для населения.

Существует распространенное заблуждение, что для выдачи принудительной лицензии в стране должна быть объявлена чрезвычайная ситуация. На самом деле, никаких прописанных норм в соглашениях об интеллектуальной собственности нет: отдельные страны могут самостоятельно определять, когда и по какому поводу выдавать лицензию.

Также принудительное лицензирование лекарственных препаратов может способствовать развитию национальной фармацевтической промышленности. За счет выдачи лицензий определенным компаниям правительство может стимулировать инвестиции в отрасль и создание новых рабочих мест. Это, в свою очередь, способствует созданию конкурентных условий на рынке и повышению качества лекарственных препаратов.

Однако принудительное лицензирование лекарственных препаратов вызывает и определенные опасения. В первую очередь, существует риск снижения качества лекарств. Когда компании получают лицензию на производство, они могут не иметь достаточного опыта или необходимого оборудования, чтобы гарантировать высокое качество продукции. Это может привести к выпуску некачественных или даже опасных для здоровья препаратов.

Кроме того, принудительное лицензирование может создать проблемы для частных фармацевтических компаний, которые вкладывают значительные средства в исследования и разработку новых лекарств. Если правительство выдает лицензию на производство тех же препаратов другим компаниям, это может отбить у инвестиционных фирм часть прибыли и оттолкнуть их от инвестиций в дальнейшее развитие.

Во всех странах, где допустимо применение принудительного лицензирования, есть понимание, что это все же серьезная угроза развитию науки и технологий в самой стране.

История насчитывает единичные факты, когда в мире принудительное лицензирование применялось. В России практика принудительного лицензирования применяется в последние годы.

В конце декабря 2021 года Правительство РФ выдало разрешение на выпуск Ремдесивира компании «Фармасинтез» под брендом Ремдеформ, поскольку договориться с правообладателем на добровольную лицензию изначально не получилось. На момент переговоров курс лечения препаратом стоил больше \$2340, а обеспечить поставки достаточного количества препарата Gilead Sciences, по мнению «Фармасинтеза», не смогла бы. В свою очередь, американская компания должна была получить 0,5 % от выручки «Фармасинтеза». Видимо, условия не удовлетворили Gilead, но все судебные раз-

бирательства оставили решение без изменений. В начале марта этого года принудительную лицензию на выпуск ремдесвира получила и «Р-Фарм», которой, похоже, уже не придется даже платить компенсацию. Лицензию «Фармасинтеза» продлили еще на год, обе компании могли выпускать препарат до конца 2022 года.

В конце 2023 года правительство России выдало двум отечественным фармпроизводителям принудительную лицензию на выпуск в России востребованного препарата для диабетиков «Оземпик». Такое решение обусловлено тем, что разработчик оригинального «Оземпик» датская компания «НовоНордиск» заявила о прекращении поставок в Россию на фоне высокой востребованности этого лекарственного препарата. В целом для фармрынка эта ситуация достаточно неординарна. Ведь почти все иностранные фармкомпании продолжают поставки оригинальных лекарственных препаратов в Россию, а решения о выдаче принудительных лицензий принимались в единичных случаях.

Принимая решение о выдаче принудительной лицензии, необходимо взвешивать все за и против. По словам Владислава Угрюмова, важно учитывать сочетание двух факторов: абсолютная уникальность препарата и отсутствие у него каких-либо аналогов, а также факт того, что по какой-то причине компания-разработчик отказывается поставлять его на рынок. Возможно, последнее и стало основной причиной выдачи принудительной лицензии на «Оземпик»: «НовоНордиск» еще в ноябре 2022 года уведомила Росздравнадзор о планах прекратить поставки этого препарата в нашу страну.

Сторонники принудительного лицензирования считают, что такая мера способствует обеспечению доступности жизненно важных лекарственных препаратов, особенно в экстренных ситуациях, таких как эпидемии или пандемии. Это позволяет обойти патентные монополии и снизить цены на лекарства, делая их более доступными для населения. Они также считают, что принудительное лицензирование способствует развитию национальной фармацевтической промышленности и стимулирует инновации в этой области.

Однако есть и противники принудительного лицензирования, которые выдвигают следующие аргументы. Во-первых, они сомневаются в эффективности и эффективности такой меры, указывая на сложности в определении чрезвычайных ситуаций и неотложной необходимости. Они считают, что принудительное лицензирование может создавать негативные последствия, такие как снижение инвестиций в инновации и разработку новых лекарственных препаратов, особенно в условиях неопределенности относительно защиты интеллектуальной собственности. Они также высказывают опасения относительно потенциального злоупотребления принудительным лицензированием с целью политического или экономического манипулирования.

Возможные улучшения системы принудительного лицензирования в Российской Федерации могут включать более ясные и четкие критерии для определения чрезвычайных ситуаций и неотложной необходимости, а также более прозрачные процедуры выдачи лицензий. Кроме того, регулирующие органы могут разработать механизмы контроля и мониторинга цен на препараты, чтобы гарантировать, что такие меры не приведут к неправомерному арбитражу или злоупотреблению. Важно также проводить регулярное обновление и адаптацию законодательства, чтобы учитывать изменяющиеся условия и требования в сфере здравоохранения и фармацевтики.

В целом, проблема принудительного лицензирования лекарственных препаратов является сложной и многогранной. Необходимо балансировать интересы пациентов и доступность лекарств с правами инновационных компаний.

В данной статье проведен анализ принудительного лицензирования лекарственных препаратов и его эффективности. Принудительное лицензирование может быть эффективным инструментом для обеспечения доступности лекарственных препаратов, особенно для населения с ограниченным доходом. Эта мера может сократить цены на препараты, разрушить монопольные позиции фармацевтических компаний и способствовать конкуренции на рынке.

Однако стоит отметить, что принудительное лицензирование также имеет свои негативные аспекты. Оно может привести к снижению инноваций в фармацевтической индустрии и ограничению инвестиций в исследования и разработку новых лекарственных препаратов. Это может оказать негативное влияние на долгосрочное развитие индустрии и доступность новых и эффективных лекарств.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

10.35.65 Ответственность в патентном праве и праве промышленной собственности

УДК 658.5

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ РИСКОВ ОТЕЧЕСТВЕННЫМИ И ИНОСТРАННЫМИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ КОМПАНИЯМИ

Кондратьева В.А., маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0003-0278-1058)

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: valeriy.a.kondrateva@spcpcu.ru

В статье представлено авторское определение риска, применимое к фармацевтической отрасли, а также показана роль производственных рисков в деятельности фармацевтических компаний. На основе сравнительного анализа годовых

отчетов 5 отечественных биотехнологических фармацевтических компаний и 5 иностранных биотехнологических фармацевтических компаний представлены различия и сходства в современных подходах к оценке производственных рисков. Установлено, что отечественными компаниями большее внимание уделяется рискам, связанным с государственным регулированием, например, с потерей GMP-сертификата или лицензии на производства, в то время как практически все рассматриваемые иностранные компании уделяют внимание риску потери квалифицированного персонала. Общими рисками для российских и иностранных компаний являются риски, связанные с поставками сырья и материалов.

**Ключевые слова:** *риск, определение риска, производственные риски, управление рисками, биотехнологические фармацевтические компании.*

В фармацевтической отрасли особенное внимание при определении деятельности и в ходе уже непосредственного ее анализа необходимо уделять управлению рисками. Это процесс, направленный на идентификацию, анализ, оценку и контроль рисков в будущем. Без грамотно выстроенного подхода и целостной системы управления рисками на предприятии существует вероятность выпуска продукции несоответствующего качества. Фармацевтическая отрасль является особой, даже незначительный риск может повлечь за собой большие последствия без необходимого контроля, в который, в том числе, входит оценка риска. Отдельно отметим, что в фармацевтической отрасли чаще всего встречаются именно чистые риски. «Под чистыми рисками понимают риски, приводящие к получению отрицательного или нулевого результата» [1, с. 70]. Учитывая необходимость в регулярной оценке рисков, возникающей у биотехнологических фармацевтических компаний, целью исследования является проведение сравнительного анализа для выявления сходств и различий в подходах к определению и оценке производственных рисков среди отечественных и иностранных биотехнологических фармацевтических компаний, а также определение рекомендаций по улучшению системы оценки производственных рисков у отечественных биотехнологических фармацевтических компаний. Перед началом исследования были поставлены следующие задачи:

- на основании различных информационных источников сформулировать авторское определение понятия «риск»;
- проанализировать годовые отчеты 5 отечественных биотехнологических фармацевтических компаний и 5 иностранных биотехнологических фармацевтических компаний и составить сравнительную характеристику встречающихся в них рисков;
- выявить сходства и различия в подходах к оценке производственных рисков между отечественными и иностранными биотехнологическими фармацевтическими компаниями;
- сформулировать рекомендации для отечественных биотехнологических фармацевтических компаний по улучшению оценки производственных рисков.

Для того, чтобы управлять рисками, нужно правильно идентифицировать их и дать им подходящее именно для фармацевтической отрасли определение. Большинство из данных в литературе определений риска являются либо общими, например, «риск – возможность наступления событий с отрицательными последствиями в результате определенных решений или действий» [2, с. 784] или «риск – это возможность того, что человеческие действия или результаты его деятельности приведут к последствиям, которые воздействуют на человеческие ценности» [3, с. 87], либо направлены, чаще всего, в экономическую сферу – «риск – вероятность возникновения потерь, убытков, недопоступления планируемых доходов, прибыли» [4, с. 5] или «риск – это вероятность возникновения убытков или недополучения доходов по сравнению с прогнозируемым вариантом». [5, с. 174]. Помимо вышеперечисленного, в различных документах, которые имеют прямое отношение к фармацевтической области, например, в ИСН 9, также присутствует определение риска: «риск – сочетание вероятности ущерба и тяжести этого ущерба» [6].

В связи с этим в ходе работы было сформулировано авторское определение понятия «риск», применимое к фармацевтической отрасли, которое состоит в том, что «риск – это вероятность возникновения нежелательного результата при недостаточном комплексе мероприятий, приложенных к минимизации такого результата, в том числе, при первичном анализе проведенной деятельности компании» [7, с. 264]. Это определение отражает необходимость продумать все способы по управлению и минимизации риска, ведь любой неучтенный риск с некорректной оценкой может реализоваться и оказать влияние на качество готового продукта, как следствие, состояние пациента.

Для более точного понимания производственных рисков, которые могут возникнуть в производственной деятельности фармацевтического предприятия, были проанализированы годовые отчеты 5 российских и 5 иностранных биотехнологических фармацевтических компаний. Среди российских компаний были рассмотрены: ПАО «Фармсинтез», АО «Биомед», ООО «Биннофарм Групп», ПАО «Красфарма» и ПАО «Бiosинтез», а среди иностранных «Johnson&Johnson», «AbbVie», «AstraZeneca», «Novartis», «Merck».

Стоит отметить, что в силу внешних обстоятельств и геополитической ситуации в мире риски, выделяемые отечественными и иностранными компаниями, могут отличаться. Первоначально были рассмотрены риски, выделяемые отечественными биотехнологическими фармацевтическими компаниями (табл. 1).

**Таблица 1 – Производственные риски, представленные в годовых отчетах российских биотехнологических фармацевтических компаний**

Название компании	Риск	Описание риска
ПАО «Фармсинтез»	Отсутствие контрактного производства	Для контрактного производства необходимо не только достаточное количество производственных ресурсов, но и партнеры-заказчики, которым необходимо контрактное производство на площадке компании. При отсутствии контрактного производства компания теряет возможность получения прибыли и сокращает объемы производства.
	Ухудшение финансового положения предприятия по причине длительной и дорогостоящей разработки ЛС	Процесс разработки лекарственного средства является дорогим и продолжительным во времени, включает в себя большой комплекс мероприятий: сама разработка, доклинические и клинические исследования, трансфер технологии и ее масштабирование. Каждый из этапов является, отчасти, непредсказуемым, а результаты с любой стадии разработки могут вернуть весь процесс на начальную стадию, что также повлечет за собой большие финансовые расходы.
	Прекращение производства в силу отсутствия GMP-сертификата на производство	Обязательным пунктом при регистрации лекарственных средств и осуществлении деятельности по производству лекарственных средств является наличие GMP-сертификата стандарта ЕАЭС. Отсутствие GMP-сертификата стандарта ЕАЭС грозит предприятию потерей финансовых ресурсов и репутационными рисками.
	Остановка производства в силу повышения цен на сырье и материалы, прекращение поставок и разрывы договоров с поставщиками	В силу политических обстоятельств и наложенных санкций в Россию были прекращены поставки основного импортного сырья, а также многие уже проверенные и квалифицированные поставщики с налаженной цепью поставок перестали сотрудничать с российскими фармацевтическими предприятиями. В таком случае возможно и прекращение производства из-за нехватки материалов, и получение продукции, не соответствующей показателям качества из-за сырья плохого качества от новых, возможно, не проверенных поставщиков.
	Отсутствие квалифицированных кадров на производстве	В связи с введенными санкциями многие специалисты приняли решение эмигрировать. Кроме того, российское научное общество изолировалось от международного обмена знаниями, что затрудняет процесс получения новых знаний и, как следствие, совершенствование технологий производства.
	Риск изменения государственного регулирования в области получения лицензии на производство	Законодательство в области лицензирования фармацевтических производств может меняться и ужесточать требования, также возможны регулярные проверки от Министерства промышленности и торговли РФ для проверки устранения прежних замечаний (при их наличии), что также может повлечь за собой потерю лицензии на производство, как следствие, потерю финансовых ресурсов.
АО «Биомед»	Регуляторный риск	Регулирующие органы требуют соблюдения правил нормативной документации, которые касаются разработки лекарственных средств, их производства, дистрибуции, а также «осуществляют контроль за безопасностью и эффективностью лекарств». В случае несоответствия требованиям, компания рискует потерять большое количество финансовых ресурсов и репутацию на фармацевтическом рынке.
ООО «Биннофарм Групп»	Санкционный риск	Санкционный риск затрагивает увеличение цен на сырье, материалы, услуги и другие необходимые для производства и разработки лекарственных препаратов комплектующих.
	Риск изменений условий регистрации ЛС	Возможны изменения законодательства, затрагивающие не только требования, но и увеличение количества лекарственных средств, подлежащих регистрации. Регистрация лекарственных средств является сложным и длительным процессом, который может закончиться неудачно для компании.
ПАО «Красфарма»	Приостановление действия лицензии	Возможно изменение требований по лицензированию производимых препаратов, которое повлечет за собой затраты на внесение корректировок в производственный процесс, перестройку производственных помещений, изменение внутрипроизводственной документации для соответствия новым требованиям по лицензированию лекарственных средств.
ПАО «Биосинтез»	Риск обеспеченности ресурсами	В нынешних условиях из-за наложенных санкций возникают проблемы с перевозками, цепями поставок сырья и материалов, а некоторые позиции сырья оказались полностью недоступными. В силу таких условий, компания рискует остановить производство из-за нехватки сырья и материалов.
	Маркировка ЛС, введение системы Track&Trace	Введение системы Track&Trace предполагает маркировку каждой упаковки лекарственного препарата уникальным кодом для отслеживания. Несмотря на то, что система позволяет отслеживать лекарственный препарат на всех этапах его жизненного цикла, существует риск ошибки компьютеризированной системы, которая может быть замечена не сразу после маркировки.
	Обеспечение качества продукции	Законодательство вводит новые правила, меняет нормативную документацию на основании принципов обеспечения качества ЕАЭС. Кроме того, изменилась процедура регистрации лекарственных препаратов по правилам рынка ЕАЭС. Компания рискует перестать соответствовать новым требованиям.

На основании проведенного анализа производственных рисков, выделяемых отечественными биотехнологическими фармацевтическими компаниями, можно сделать вывод о том, что одними из наиболее часто встречаемых и вероятных рисков являются риски изменений в законодательстве, которые касаются регистрации лекарственных средств и лицензирования фармацевтического производства, а также риск потери логистических цепочек и импортных материалов в силу санкций, наложенных на Российскую Федерацию. Эти риски напрямую влияют на деятельность компаний и требуют немедленного реагирования. Именно от решения проверяющих органов, например, представителей Министерства промышленности и торговли Российской Федерации, зависит деятельность отечественных биотехнологических фармацевтических компаний и ответы на вопросы о том, будет ли осуществляться выпуск произведенной продукции в гражданский оборот, будут ли зарегистрированы разработанные компанией препараты и другие виды развития деятельности компании.

Помимо анализа годовых отчетов российских фармацевтических компаний также был проведен анализ и иностранных, результаты которых представлены в таблице 2.

**Таблица 2 – Производственные риски в годовых отчетах иностранных биофармацевтических компаний**

Название компании	Риск	Описание риска
Johnson&Johnson	Потеря сторонних производителей и третьих лиц при производстве некоторых видов продукции	Сторонние производители выделяют часть производственных мощностей, достаточных для удовлетворения потребностей компании для своевременного выпуска продукции приемлемого качества. Нет гарантии, что сторонние производители смогут удовлетворить ближайшие или долгосрочные потребности компании.
	Несоблюдение третьими лицами при производстве продукции требований договора и обеспечения качества выпускаемой продукции	При работе с третьими лицами отсутствует возможность полного контроля выполнения всех требований соглашения о контрактном производстве, соответственно, могут обнаружиться неоговоренные моменты в договоре, которые могут сказаться на качестве производимой продукции или невыполнение уже оговоренных требований. Кроме того, существует риск нарушения или полного разрыва договора о контрактном производстве.
	Нарушение непрерывной деятельности компании в условиях пандемии	Из-за глобального медицинского кризиса, вызванного эпидемией, пандемией и другими вспышками заболеваний, например, пандемия COVID-19, может возникнуть нарушение сети поставок материалов, работы с поставщиками, что может привести к нехватке сырья и материалов, а значит и на временной остановке производства.
	Неспособность компании привлечь и удержать высококвалифицированные кадры	Рынок высококвалифицированных работников и лидеров в фармацевтической отрасли чрезвычайно конкурентен, и способность компании конкурировать зависит от способности нанимать и развивать высококвалифицированный персонал во всех подразделениях организации.
AbbVie	Риск неудачи производства (в т.ч. разработке, продаже), выражающийся в нехватке уникальных ресурсов и инновационных технологий для производства биологических препаратов	Доступ и поставки необходимых биологических материалов, таких как клеточные линии, могут быть ограничены, а действующие государственные нормативные акты ограничивают доступ к таким материалам, регулируют их транспортировку и использование. Кроме того, производство биологических препаратов регулируется нормативными документами, которые зачастую более сложны и обширны, чем нормативные документы, применяемые к другим фармацевтическим продуктам. В результате производство биологических препаратов, особенно в больших количествах, часто оказывается сложным и может потребовать использования инновационных технологий. Для такого производства требуются специально разработанные и утвержденные для этих целей производственные мощности, а также сложные процедуры обеспечения и контроля качества. Кроме того, производство биологических препаратов часто является дорогостоящим, поскольку исходные материалы для их изготовления берутся из живого животного или растительного сырья, а некоторые биологические препараты невозможно получить синтетическим путем.
	Различные сбои в процессе производства	Производство многих продуктов AbbVie – это очень точный и сложный процесс, частично обусловленный строгими нормативными требованиями. Проблемы в процессе производства могут возникать по разным причинам, включая неисправность оборудования, несоблюдение специальных протоколов и процедур, проблемы с сырьем, задержки, связанные со строительством новых или расширением существующих предприятий, в том числе и тех, которые связаны с производством препаратов, предназначенных для удовлетворения будущего спроса на продукцию AbbVie, изменения производственных площадок и ограничения производственных мощностей в связи с нормативными требованиями, изменения в типах выпускаемой продукции, физические ограничения, препятствующие непрерывным поставкам, техногенные или природные катастрофы и экологические факторы.

Название компании	Риск	Описание риска
AbbVie	Перебои в поставках сырья и необходимых материалов	AbbVie использует сырье и компоненты в процессе производства фармацевтических и биологических препаратов, в том числе от единственных поставщиков, и перебои в поставках такого сырья и компонентов могут негативно сказаться на бизнесе и результатах деятельности компании.
	Невозможность привлечения, развития и удержания высококвалифицированного персонала может повлиять на способность AbbVie успешно разрабатывать и коммерциализировать продукты	Успех AbbVie в значительной степени зависит от ее способности привлекать, развивать и удерживать разнообразный и высококвалифицированный научно-технический и управленческий персонал, а также персонал, обладающий опытом в области клинических исследований и разработок, государственного регулирования и коммерциализации.
AstraZeneca	Зависимость от товаров и услуг сторонних производителей	Значительная часть годовых затрат компании связана с расходами на услуги сторонних поставщиков. Уровень расходов подтверждает протяженность цепочки создания стоимости от открытия до производства и коммерциализации наших лекарственных средств. Многие критически важные для бизнеса операции передаются сторонним поставщикам. Поэтому компания в значительной степени зависима от сторонних организаций в вопросах доставки лекарственных средств пациентам, соблюдения действующего законодательства и нормативных требований, а также в обеспечении разумного использования финансовых ресурсов компании.
	Невозможность привлечения, развития, вовлечения и удержания разнообразной, талантливой и способной рабочей силы	Компания в значительной степени полагается на привлечение и удержание талантливых сотрудников, обладающих разнообразными для достижения наших стратегических целей. На внешнем рынке существует острая конкуренция за высококвалифицированных специалистов, поскольку предложение людей с определенными навыками или в определенных географических регионах может быть ограничено. Обеспечение постоянного развития сотрудников компании и их вовлеченности в достижение стратегических целей способствует укреплению приверженности делу всего коллектива.
Novartis	Неспособность привлекать, удерживать и мотивировать квалифицированных специалистов на ключевых должностях и рынках	Компания опирается на привлечение и удержание разнообразного высококвалифицированного персонала, работающего на всех наших предприятиях и в разных сферах деятельности для достижения наших бизнес-целей. Особенно остро стоит проблема привлечения и удержания высококвалифицированных специалистов в нескольких областях, включая биологию, химию, клинические разработки, производство лекарственных препаратов, информационные технологии, онкологию и передовые терапевтические платформы. Также встречаются случаи преследования сотрудников компании другими работодателями.
	Неспособность обеспечить надлежащий контроль при разработке и производстве продукции, а также несоблюдение действующих норм и стандартов	В последние годы мировые органы здравоохранения существенно усилили контроль за соблюдением производителями нормативных требований. Любое существенное несоблюдение компанией или ее сторонними поставщиками нормативных требований может привести к необходимости приостановки клинических испытаний, остановки производственных мощностей или производственных линий и отзыва коммерческой продукции.
	Невозможность поддержания непрерывности поставок продукции	Многие продукты компании производятся с использованием технически сложных производственных процессов и требуют поставок высокоспециализированного сырья. В отношении некоторых видов продукции и сырья мы можем полагаться на единственный источник поставок. Кроме того, компания производит и продает ряд стерильных биологических продуктов и продуктов, которые используют передовые терапевтические платформы, такие как генная и клеточная терапия, они являются особенно сложными и требуют применения высокоспециализированных технологий производства. Из-за такой сложности существует риск сбоев в производстве и поставках критически важного сырья.

Название компании	Риск	Описание риска
Merck	Риск ужесточения правил производства и сбыта продукции	Компания должна соблюдать множество нормативных требований, касающихся производства, тестирования и сбыта многих продуктов. В частности, в Европейском Союзе на компанию распространяется действие регламента ЕС по химическим веществам REACH. Эти правила требуют проведения комплексных испытаний химических веществ. Более того, может быть ограничено использование химикатов в производстве и конечной продукции, что отрицательно скажется на возможности производства и сбыта определенных продуктов.
	Риски доступности производства	Дополнительные риски включают операционные сбои из-за пожара или форс-мажорных обстоятельств, например, стихийных бедствий, таких как наводнения, засухи или землетрясения, которые могут привести к существенному перерыву или ограничению коммерческой деятельности. Кроме того, компания подвержена рискам перебоев в производстве и связанных с ними узких мест в поставках, которые могут быть вызваны техническими проблемами на производственных объектах с очень высокой загрузкой мощностей. Также существуют риски возникновения узких мест в поставках из-за отсутствия или исчезновения мощностей.
	Риски зависимости от поставщиков	Такие события, как прекращение, или сокращение производства, или перебои в поставках потенциально могут привести к недоступности таких товаров или услуг и оказать критическое влияние на соответствующий бизнес. За последние несколько лет все большее число событий, например, пандемия Covid-19, сформировали риски и возможности, связанные со стратегиями единого источника.

В годовых отчетах иностранных биотехнологических фармацевтических компаний явно отражен основной производственный риск, который прослеживается из отчета в отчет: риск нарушения цепи поставок сырья и материалов, особенно, биологических, требующих особого внимания и условий закупок, транспортировки и хранения. Этот риск может быть связан, как с глобальной мировой проблемой, например, пандемия COVID-19, как с форс-мажором, так и с нарушением договоренностей с поставщиком и производителем сырья и материалов. Отдельно отметим, что в отчетах иностранных компаний встречается риск потери трудового состава компании, потери хороших кадров, которые могут улучшить и поддерживать в стабильном состоянии производственный процесс.

В годовых отчетах фармацевтических компаний, как отечественных, так и иностранных нет конкретной и четкой информации о рисках, связанных с производственным процессом, так как все это является конфиденциальной информацией, однако компании подсвечивают риски и проблемы, являющиеся следствием этих рисков, которые связаны с обеспечением производственного процесса (персонал, сырье, технология производства, в некоторых случаях – трансфер технологии). По сравнению с отечественными компаниями, иностранные биотехнологические фармацевтические компании не переносят риск государственного регулирования на процесс производства, а упоминают его уже на этапе дистрибуции.

Для визуального оформления проведенного анализа составлена сравнительная таблица, в которых отмечены риски, которые рассматривали отечественные и иностранные компании в годовых отчетах (табл. 3).

**Таблица 3 – Сравнительный анализ видов риска, рассматриваемых в годовых отчетах отечественных и иностранных биотехнологических компаний**

Риск	Отечественные биотехнологические компании*					Иностранные биотехнологические компании**				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сокращение объемов производства вследствие отсутствия контрактного производства	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ухудшение финансового положения предприятия по причине длительной и дорогостоящей разработки ЛС	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Изменение правил обеспечения качества со стороны законодательства	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-
Остановка производства в силу повышения цен на сырье и материалы/ прекращение поставок/разрывы договоров с поставщиками	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+
Нехватка квалифицированных кадров	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-
Риск изменения государственного регулирования в области получения лицензии на производство	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Риск изменения условий регистрации ЛС	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Маркировка ЛС в связи с введением Track&Trace	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Потеря сторонних производителей и третьих лиц при производстве продукции	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-

Риск	Отечественные биотехнологические компании*					Иностранные биотехнологические компании**				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Несоблюдение третьими лицами при производстве продукции	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Прекращение производства из-за внешних обстоятельств	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+
Риск неудачи производства из-за отсутствия инновационных технологий	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Зависимость от товаров и услуг сторонних производителей на этапе дистрибуции лекарственных средств	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Риск ужесточения правил производства и сбыта продукции	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

\*1 – ПАО «Фармсинтез», 2 – АО «Биомед», 3 – ООО «Биофарм Групп»,

4 – ПАО «Красфарма», 5 – ПАО «Биосинтез»

\*\*6 – Johnson & Johnson, 7 – AbbVie, 8 – AstraZeneca, 9 – Novartis, 10 – Merck

Таким образом, из таблицы 3 отчетливо видно, какие риски выделяют и отечественные, и иностранные биотехнологические фармацевтические компании:

1. Изменение правил обеспечения со стороны законодательства;
2. Риски, связанные с сырьем, которые могут привести к остановке производства;
3. Нехватка квалифицированных кадров.

Первый вид риска охватывает ужесточение требований государственного регулирования со стороны законодательства, что повлечет за собой приостановку деятельности, причем, отечественные компании рискуют не только потерять GMP-сертификат, но и лицензию на производство, как следствие.

Второй вид риска объединяет отечественные и иностранные компании в полной зависимости от сырья и материалов надлежащего качества, однако причины, по которым сырья может не хватать у компаний разные в силу геополитической ситуации. Из-за наложенных на Российскую Федерацию санкций, с компаниями перестали сотрудничать прежние поставщики, некоторые материалы, например, из Европейского Союза, стали недоступны к покупке, а также в связи с изменением логистических цепочек в большую сторону изменилась цена на закупаемые материалы. В связи с внешней ситуацией отечественные биотехнологические фармацевтические компании столкнулись с проблемами: поиск новых производителей и поставщиков, закупка материалов по неувержденным логистическим цепочкам, апробации новых материалов, большой процент брака закупаемого у новых поставщиков сырья. Процесс поиска поставщиков является продолжительным, ведь включает в себя не только поиск поставщика и закупку материалов у него, но и аудит поставщика (в том числе, очный) и его последующая квалификация. В случае, если пренебречь данными мероприятиями, всегда есть сопутствующий риск получить продукцию ненадлежащего качества, что может обернуться и потерей лицензии.

Иностранные биотехнологические фармацевтические компании также учитывают риски, связанные с поставками сырья и материалов, но рассматривают их с другой стороны. Например, AbbVie пишут о риске, связанном с получением редких из-за способов их получения, но необходимых биологических материалов, которые доставляют компании сложности с транспортировкой и их последующим использованием. Также упоминают, что такое биологическое сырье является достаточно дорогостоящим. Остальные компании, учитывающие этот риск, упоминают о регулярной зависимости от сырья и материалов и упоминают риски, связанные с форс-мажорными обстоятельствами, например, перебоями с поставками, что также может сказаться на полной остановке производства.

Третий вид риска является также очень важным, однако из рассмотренных отечественных компаний, только ПАО «Фармсинтез» учитывает риск нехватки квалифицированного персонала. ПАО «Фармсинтез» рассматривает риск с учетом геополитической ситуации, нужные кадры уезжают в другие страны, а российским ученым обрезают доступ к мировым конференциям, что сказывается на их квалификации. Иностранные же компании рискуют не удержать те высококвалифицированные кадры, которые у них работают сейчас. Упоминают, насколько широк рынок, тяжело привлечь разнообразный персонал, особенно в сфере биологии, химии, клинических и доклинических исследований, производстве лекарственных препаратов.

В таблице 3 также видны различия в подходах к оценке производственных рисков. Как уже было сказано, почти все отечественные компании учитывают в своей деятельности риск изменения государственного регулирования, изменения условий регистрации лекарственных рисков и изменение правил обеспечения качества. Российская фармацевтическая промышленность всегда контролируется регулирующими органами, поэтому компаниям необходимо учитывать в своей деятельности риск изменений со стороны законодательства.

Иностранные компании, в отличие от отечественных, также в своей деятельности учитывают риск внешних обстоятельств, как чрезвычайные ситуации или пандемия COVID-19, из-за которых может произойти остановка производства. Важно отметить, что иностранные компании подходят к оценке производственных рисков с разных сторон и делают ставку на внешние обстоятельства, например, природные, которые могут оказать в случае реализации прямое влияние на их деятельность. Иностранные компании учитывают разные ветви своей деятельности. Отечественные же биотехнологические

фармацевтические компании учитывают риски только с тех сторон, с которыми они регулярно сталкиваются, например, законодательство. Ни в одном отчете отечественной компании нет оценки риска изменений внешних обстоятельств, которые скажутся на процессе производства вплоть до его остановки.

Кроме всего вышеперечисленного, не все отечественные компании оценивали риск зависимости от поставок сырья и материалов, что может быть серьезным недопущением. В самом крайнем случае из-за нехватки материалов, компания может прекратить свою деятельность по разным причинам и понести большие финансовые убытки.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.81.12 Организация и управление. Планирование на предприятии

62.00.00 Биотехнология

62.01.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование

### ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев Б.А. Система управления риском // Вестник ЮУрГУ. Серия: Экономика и менеджмент. 2007. № 5 (77). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-upravleniya-riskom> (дата обращения: 11.02.2024).
2. Ожегов С. И., Шведова Н. Ю. Толковый словарь русского языка : 72500 слов и 7500 фразеологических выражений. 2-е изд., испр. и доп. Москва : Азъ, 1994. 907 с.
3. Ренн О. Три десятилетия исследования риска // Вопросы анализа риска. 1999. 120 с.
4. Миэринь Л. А. Основы рискологии : учебное пособие. Санкт-Петербург : Изд-во Санкт-Петербургского государственного университета экономики и финансов, 1998. 138 с.
5. Грабовый П. Г., Петрова С. Н., Полтавцев С. И. Риски в современном бизнесе. Москва : АЛАНС, 1994. 237 с.
6. Управление рисками для качества (ICH Q9(R1)) // Перевод: PharmAdvisor, версия перевода от 21.03.2023. URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3660/> (дата обращения: 09.02.2024).
7. Кондратьева В. А. Современные Подходы к определению и классификации рисков, возникающих в деятельности фармацевтических предприятий // Актуальные вопросы общества, науки и образования : сборник статей IX Международной научно-практической конференции, Пенза, 10 декабря 2023 года. Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.), 2023. С. 262-266.

### SUMMARY

#### COMPARATIVE ANALYSIS OF MODERN APPROACHES TO THE ASSESSMENT OF PRODUCTION RISKS BY DOMESTIC AND FOREIGN BIOTECHNOLOGICAL PHARMACEUTICAL COMPANIES

**Kondratyeva V.A.**, 1<sup>st</sup> year master student (ORCID: 0009-0003-0278-1058)

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:** [valeriya.kondrateva@spcpcu.ru](mailto:valeriya.kondrateva@spcpcu.ru)

The article presents the author's definition of risk applicable to the pharmaceutical industry and shows the role of production risks in the activities of pharmaceutical companies. Based on a comparative analysis of annual reports of 5 domestic biotechnology pharmaceutical companies and 5 foreign biotechnology pharmaceutical companies, differences and similarities in modern approaches to the assessment of production risks are presented. It was found that domestic companies pay more attention to the risks associated with government regulation, such as loss of GMP-certificate or production license, while almost all foreign companies under consideration pay attention to the risk of loss of qualified personnel. The common risks for Russian and foreign companies are the risks associated with the supply of raw materials and supplies.

**Key words:** *risk, risk definition, production risks, risk management, biotechnological pharmaceutical companies.*

### REFERENCES

1. Matveev B.A. Risk management system // Bulletin of SUSU. Series: Economics and Management. 2007. № 5 (77). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-upravleniya-riskom> (Accessed: 11.02.2024). (In Russ).
2. Ozhegov S. I., Shvedova N. Yu. Explanatory Dictionary of the Russian Language : 72500 words and 7500 phraseological expressions. 2nd ed., revised and supplemented. Moscow : Az, 1994. 907 p.
3. Renn O. Three Decades of Risk Research // Issues of Risk Analysis. 1999. 120 p.
4. Mierin L. A. Fundamentals of riskology : textbook. St. Petersburg : St. Petersburg State University of Economics and Finance, 1998. 138 p.
5. Grabov P. G., Petrova S. N., Poltavtsev S. I. Risks in modern business. Moscow : ALANS, 1994. 237 p.
6. Risk management for quality (ICH Q9(R1)) // Translation: PharmAdvisor, translation version dated 21.03.2023. URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3660/> (Accessed: 09.02.2024). (In Russ).
7. Kondratyeva V. A. Modern Approaches to the definition and classification of risks arising in the activities of pharmaceutical enterprises // Actual issues of society, science and education : collection of articles IX International Scientific and Practical Conference, Penza, December 10, 2023. Penza: Science and Enlightenment (IP Gulyaev G.Yu.), 2023. PP. 262-266. (In Russ).

**АНАЛИЗ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЕКТА СОЗДАНИЯ  
НОВОГО ПРОИЗВОДСТВА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ В РАЗНЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ**

**Корсантия А.А.**, маг. 2 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@spcpu.ru

В статье приведены данные о том, что онкологические заболевания являются одними из самых распространенных заболеваний в России и в мире. Представлено описание ключевых особенностей цитостатических противоопухолевых препаратов, используемых для лечения онкологических заболеваний. Установлено, что на российском фармацевтическом рынке преобладает импортная продукция среди противоопухолевых цитостатических средств. Обоснована разработка проекта создания нового производства противоопухолевых препаратов в разных лекарственных формах на российском фармацевтическом предприятии. Представлены результаты расчетов, проведенных для анализа экономической эффективности данного проекта и сделаны выводы о его экономической целесообразности и необходимости его дальнейшей практической реализации.

**Ключевые слова:** *онкологические заболевания, цитостатические противоопухолевые лекарственные средства, импортозависимость, фармацевтический рынок, производство противоопухолевых цитостатических препаратов, анализ экономической эффективности.*

В настоящее время значительную 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 сразу после сердечных заболеваний. Основной целью лечения опухолевых заболеваний является увеличение продолжительности жизни пациентов с данным диагнозом, а приоритетом терапии остается выявление онкологических заболеваний на ранней стадии развития и проявления, которое позволяет подобрать подходящий курс лечения [1]. В терапии онкологических заболеваний используются противоопухолевые препараты, среди которых важную роль выполняют цитостатики. В то же время на российском фармацевтическом рынке преобладают импортные противоопухолевые препараты. В связи с этим весьма актуальным является создание нового отечественного производства противоопухолевых цитостатических препаратов в разных лекарственных формах.

**Целью** работы является проведение анализа экономической эффективности проекта нового производства противоопухолевых цитостатических препаратов в разных лекарственных формах на российском фармацевтическом предприятии на территории Санкт-Петербурга.

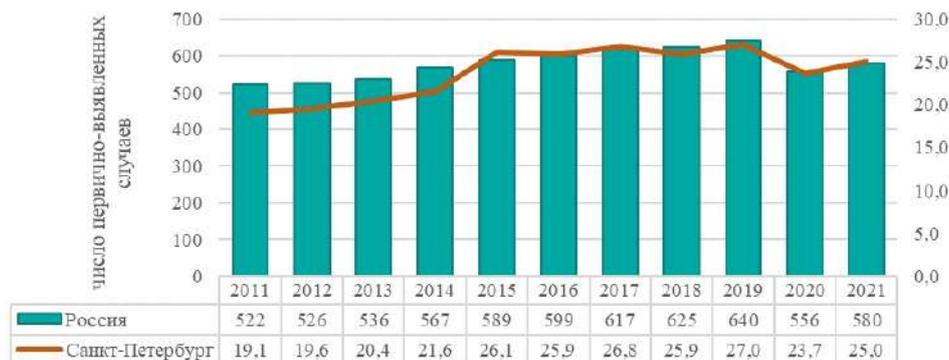
Для достижения данной цели необходимо выполнить следующие **задачи**:

- оценить состояние заболеваемости онкологическими заболеваниями в России и Санкт-Петербурге;
- определить ключевые особенности противоопухолевых цитостатических препаратов в лечении онкологических заболеваний;
- проанализировать состояние импортозависимости на российском рынке противоопухолевых цитостатических препаратов;
- провести анализ экономической эффективности проекта нового производства противоопухолевых препаратов в разных лекарственных формах на российском фармацевтическом предприятии на территории Санкт-Петербурга.

В качестве материалов исследования использовались официальная статистическая информация, отчеты о состоянии онкологической помощи населению [2], данные о продажах противоопухолевых препаратов на российском фармацевтическом рынке, представленные на сайте Федеральной службы государственной статистики [3], данные Единой информационной системы, нормативные правовые акты. Статистическая обработка проводилась с использованием MS Excel 2019.

Оценка экономической эффективности производилась путем определения инвестиционных, текущих затрат, расчёта ожидаемой чистой прибыли и комплекса оценочных показателей эффективности инвестиционного проекта.

В 2022 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 624 835 случаев злокачественных новообразований (в том числе 283 179 у мужчин и 341 656 у женщин) Прирост данного показателя за последние 5 лет составил 7,6 %. В то же время в Санкт-Петербурге было зафиксировано 5766 нововыявленных опухолей (рисунок 1). Поскольку здесь располагается большое количество онкологических центров, где высоко развита диагностика, прирост за последние 5 лет составил 37,04 % [2].



**Рисунок 1. Динамика выявления онкологических заболеваний за 2011–2021 годы в Российской Федерации**  
**Источник: Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году [2]**

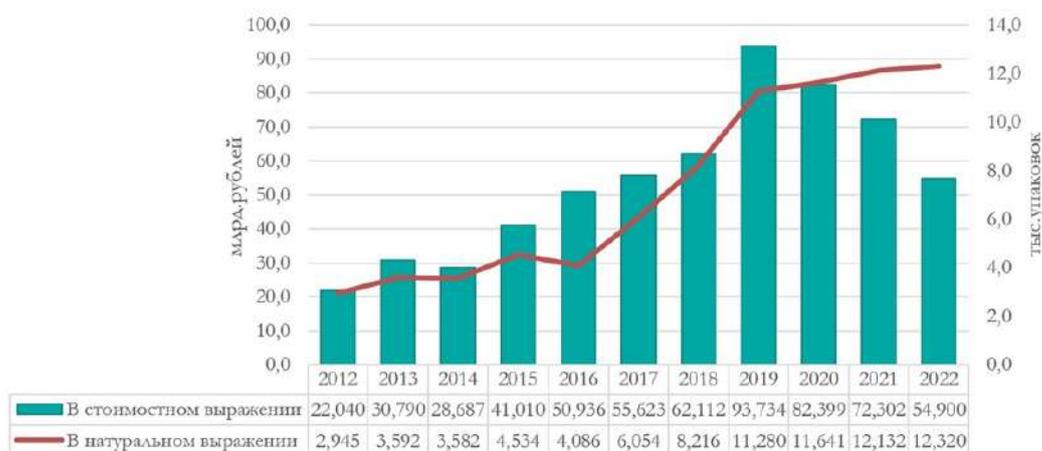
В последние годы численность больных растет в основном за счет совершенствования методов выявления опухолей разной нозологии, изменения состояния окружающей среды и распространяющийся нездоровый образ жизни: увлечение фаст-фудом, подверженность облучению, низкая физическая активность [4]. Уменьшение больных ЗНО в 2020 году – это не снижение онкологической заболеваемости, а уменьшение ее выявляемости, речь идет об онкологических пациентах, у которых ЗНО не было по разным причинам диагностировано. Режим изоляции и локдауны препятствовали обращению к врачу граждан, у которых появились симптомы онкологического заболевания. Кроме того, по той же причине, снизился охват населения профилактическими осмотрами в рамках диспансеризации [5]. Внешние воздействия также могут быть отнесены к общему числу факторов, воздействующих на человека.

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 [6].

К преимуществам применения противоопухолевых цитостатических препаратов относятся [7]:

- Целенаправленное воздействие на опухоли разных локализаций.
- Клинически доказанная эффективность.
- Жизнеспособность опухолевых клеток снижается.
- Уменьшение размеров опухоли.
- Воздействие на микрометастазы, которые не всегда можно выявить при помощи современных методов диагностики [8].
- Усиливается эффект комбинированной терапии.
- Значительное уменьшение симптомов при лечении для улучшения качества жизни.
- Минимизация и профилактика рецидивов.
- Увеличивается безрецидивная и общая выживаемости пациентов.

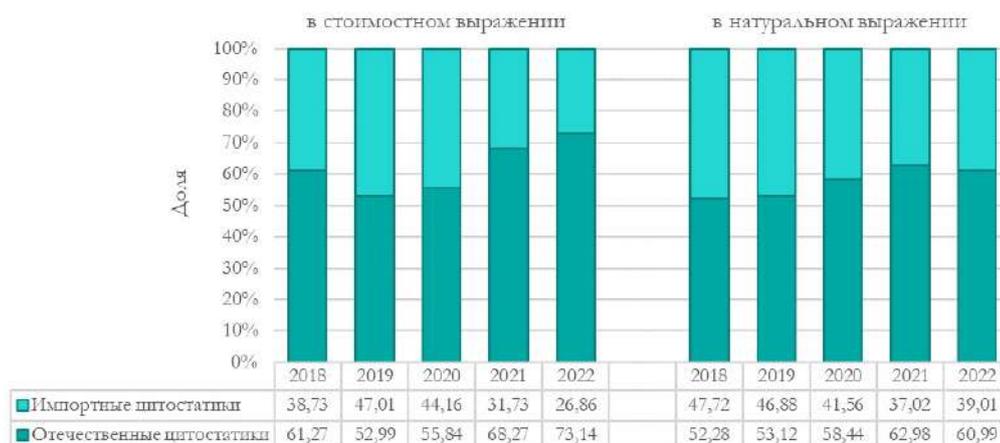
Динамика изменения объемов продаж противоопухолевых цитостатических препаратов на российском рынке в 2012-2022 гг. представлена на рисунке 2 [9].



**Рисунок 2. Объемы продаж на российском рынке противоопухолевых цитостатических препаратов в натуральном и стоимостном выражении в 2012-2022 гг.**

За выбранный период времени данный сегмент рынка демонстрировал устойчивый рост продаж в количественном и денежном выражении. Однако за последние 4 года, рынок противоопухолевых цитостатиков показал снижение в стоимостном выражении продаж, с 93,7 млрд рублей в 2019 году до 54,9 млрд рублей в 2022 году. Основной причиной этого является активная стратегия импортозамещения, когда дорогие импортные препараты заменяются на более доступные отечественные аналоги. В период с 2018 по 2022 год, доля отечественных цитостатиков в денежном отношении увеличилась

с 22,98 % до 30,35 %, а в количественном выражении рост был еще более значительным – с 18,24 % до 31,88 %, как показано на рисунке 3. Увеличение доли отечественных препаратов на рынке противоопухолевых средств связано с тем, что их доля растет преимущественно в государственных закупках [10].



**Рисунок 3. Соотношение долевых показателей продаж импортных и отечественных противоопухолевых цитостатических препаратов в стоимостном и натуральном объеме за 2018 – 2022 гг.**

На российском рынке противоопухолевых цитостатических средств преобладают импортные препараты, поэтому весьма актуальным является создание отечественного производства данной группы препаратов. В связи с этим был разработан проект создания нового производства противоопухолевых препаратов в разных лекарственных формах на российском фармацевтическом предприятии на территории Санкт-Петербурга.

Определение производственной программы происходило в зависимости от объема продаж отечественных противоопухолевых цитостатических препаратов на общем рынке и уровня конкуренции среди производителей этих препаратов. Выбирая цитостатический препарат для производства, важно учитывать его долю на рынке, уровень конкуренции и другие факторы, такие как эффективность, побочные эффекты, стоимость и доступность.

В таблице 1 представлена производственная программа цитостатиков по выбранным МНН в стоимостных и натуральных показателях с учетом наращивания производственной мощности до 2028 года в результате активного продвижения на российском рынке, и благодаря участию в государственных закупках. Объем продаж в денежном выражении учитывает цену регистрации и прогноз инфляции с 2024 по 2028 гг.

**Таблица 1 – Производственная программа выпуска цитостатических препаратов по МНН на 2024-2028 гг.**

Год МНН	2024		2025		2026		2027		2028	
	Сумма, тыс. руб	Сумма, тыс. упак.								
<b>Жидкие лекарственные формы</b>										
Азациитидин	5619,2	0,6	11631,7	1,1	17970,9	1,7	24608,2	2,3	31560,0	2,9
Винорелбин	3350,6	1,5	6935,8	3,0	10715,9	4,5	14673,6	5,9	18818,9	7,4
Гемцитабин	12750,0	3,3	26392,6	6,6	40776,5	9,8	55836,7	13,1	71610,5	16,4
Доцетаксел	62682,3	3,4	129752,5	6,8	200467,5	10,2	274506,9	13,6	352055,1	17,0
Пеметрексед	16683,4	0,6	34534,5	1,3	53355,9	1,9	73062,0	2,5	93702,0	3,2
Темсиrolimus	139,0	0,0	287,7	0,0	444,5	0,0	608,6	0,0	780,6	0,0
Трабектедин	629,7	0,0	1303,4	0,0	2013,7	0,0	2757,5	0,0	3536,4	0,1
Трипторелин	38236,0	8,5	79148,5	17,0	122284,5	25,5	167448,2	34,0	214752,3	42,5
Цетрореликс	2895,1	0,3	5992,9	0,5	9259,1	0,8	12678,8	1,0	16260,5	1,3
Эрибулин	37868,6	1,5	78388,0	3,0	121109,4	4,5	165839,2	6,0	212688,8	7,5
<b>Предварительно-наполненные шприцы</b>										
Метотрексат	96955,4	89,1	200697,7	178,2	310078,0	267,3	424600,1	356,4	544549,7	445,6
Фулвестрант	41903,1	2,5	86739,5	5,1	134012,5	7,6	183507,7	10,1	235348,7	12,7
<b>Твердые лекарственные формы</b>										
Апрепитант	5010,7	2,3	10372,1	4,5	16024,9	6,8	21943,4	9,1	28142,5	11,3
Вандетаниб	9737,2	0,0	20156,1	0,1	31141,2	0,1	42642,7	0,2	54689,2	0,2
Лапатиниб	17492,7	0,2	36209,9	0,3	55944,4	0,5	76606,5	0,6	98247,8	0,8
Леналидомид	44924,2	0,4	92993,0	0,9	143674,2	1,3	196737,9	1,8	252316,3	2,2

Год МНН	2024		2025		2026		2027		2028	
	Сумма, тыс. руб.	Сумма, тыс. упак.								
Нилотиниб	39129,9	0,3	80999,0	0,5	125143,4	0,8	171363,1	1,0	219773,1	1,3
Сорафениб	14332,5	0,4	29668,3	0,8	45837,6	1,2	62766,9	1,6	80498,5	2,0
Сунитиниб	12414,4	0,5	25697,9	0,9	39703,2	1,4	54366,9	1,8	69725,6	2,3
Эверолимус	81355,6	2,2	168406,0	4,5	260187,3	6,7	356283,1	8,9	456933,1	11,2
<b>Общий итог</b>	<b>544109,7</b>	<b>117,5</b>	<b>1126307,1</b>	<b>235,1</b>	<b>1740144,5</b>	<b>352,6</b>	<b>2382837,8</b>	<b>470,1</b>	<b>3055989,5</b>	<b>587,7</b>

В проекте предусматривается создание трех производственных участков для выпуска цитостатических средств. Все производственные участки окружены коридором класса чистоты К, где расположены три технологические линии для создания твердых и стерильных лекарств. Они включают линию предварительно наполненных шприцев и линию лиофилизатов. Участки также включают ряд чистых помещений классов D, C и отдельные изоляторные зоны класса А. Есть также ряд контролируемых вспомогательных помещений класса К.

Капитальные затраты представляют собой сумму денежных средств, которые определяют стоимость строительных работ и сооружение чистых производственных помещений для проектируемого производства, основное технологическое оборудование, внеобъемные капитальные затраты и прочие основные производственные фонды. Сводная смета капитальных затрат представлена в таблице 2.

**Таблица 2 – Сводная смета капитальных затрат**

Наименование элементов капитальных затрат	Сумма затрат, тыс. руб.	Доля в итоговой сумме капитальных затрат, %
1. Капитальные затраты на строительные работы в здании для проектируемого фармацевтического производства	994 802,0	85,96
2. Капитальные затраты на основное технологическое оборудование	90 170,0	7,79
3. Стоимость прочих объектов ОПФ, включая затраты на охрану окружающей среды	22 542,5	1,95
4. Внеобъемные капитальные затраты	49 740,1	4,30
<b>Итоговая сумма капитальных затрат (К)</b>	<b>1 157 254,6</b>	<b>100,00</b>

Для определения затрат на персонал учитывалось, что проект будет осуществляться в Санкт-Петербурге, поэтому заработная плата работников технологического участка не могла быть ниже уровня регионального МРОТ, равного 25 000 рублей. Общая сумма затрат на персонал включала в себя фонд оплаты труда, страховые взносы во внебюджетные фонды и прочие затраты, которые включали затраты на привлечение персонала, затраты на нематериальное стимулирование трудовой деятельности персонала, повышение квалификации и обучение, а также затраты на охрану труда.

Размер отдельных элементов и общая сумма затрат на персонал, участвующий в производстве противораковых цитостатических лекарств в различных формах, в течение периода реализации проекта представлена в таблице 3.

**Таблица 3 – Затраты на производственный персонал, участвующий в производстве цитостатических лекарственных препаратов в 2024-2028 гг.**

Наименование затрат	Величина затрат по годам, тыс. руб.				
	2024	2025	2026	2027	2028
1. Фонд оплаты труда	42660,0	45646,2	48385,0	51288,1	54365,4
2. Страховые взносы во внебюджетные фонды	12798,0	13693,9	14515,5	15386,4	16309,6
3. Прочие затраты на персонал, в том числе:	8873,8	7332,7	7332,7	7332,7	7332,7
- Затраты на привлечение персонала, в т.ч. аутсорсинг	7 252,2	6 318,3	6 318,3	6 318,3	6 318,3
- Затраты на нематериальное стимулирование труда персонала	769,9	769,9	769,9	769,9	769,9
- Затраты на повышение квалификации и обучение персонала	533,9	75,0	75,0	75,0	75,0
- Затраты на охрану труда	317,8	169,5	169,5	169,5	169,5
<b>Итого:</b>	<b>64331,8</b>	<b>66672,8</b>	<b>70233,2</b>	<b>74007,2</b>	<b>78007,7</b>

Материальные расходы включают стоимость активных фармацевтических ингредиентов, сырья, упаковочных материалов, а также стоимость энергии, такой как вода, электричество и технологические среды. Затраты на персонал, материальные затраты и амортизационные отчисления составляют текущие затраты на производство лекарственных препаратов. Результат расчета текущих затрат представлен в таблице 4.

**Таблица 4 – Текущие затраты на производство и реализацию продукции в рамках инвестиционного проекта создания нового производства цитостатиков на 2024-2028 гг.**

Наименование элементов текущих затрат	Сумма затрат, тыс. руб				
	2024	2025	2026	2027	2028
1. Материальные затраты	14508,5	29017,0	44654,0	59162,4	72542,6
- сырье и основные материалы;	2441,5	4883,0	7324,4	9765,9	12207,3
- вспомогательные материалы;	12054,2	24108,4	37291,0	49345,1	60271,0
- энергетические ресурсы	12,9	25,7	38,6	51,4	64,3
2. Затраты на производственный персонал	81347,9	85230,0	88790,4	92564,4	96564,9
3. Амортизационные отчисления	8873,8	7332,70	7332,7	7332,7	7332,7
4. Прочие затраты	33593,1	33593,1	33593,1	33593,1	33593,1
<b>Итоговая сумма текущих затрат:</b>	<b>138323,2</b>	<b>155172,7</b>	<b>174370,0</b>	<b>192652,5</b>	<b>210033,2</b>

Совокупные нормативы оборотных средств (ОС) для реализации цитостатических противоопухолевых препаратов включают в себя производственные запасы, незавершенное производство, готовую продукцию. Дебиторская задолженность в данном проекте принята равной 0, поскольку реализация продукции предполагается через государственные закупки.

В проекте приняты следующие нормы запаса: 21 день на производственные запасы, 30 дней на незавершенное производство и 15 дней на запасы готовой продукции. Результаты определения потребности в ОС приведены в таблице 5.

**Таблица 5 – Потребность в оборотных средствах**

Наименование элементов оборотных средств	Норма запаса (задолженности) в днях	Норматив ОС по годам, тыс. руб.				
		2024	2025	2026	2027	2028
1. Производственные запасы	21	10 156,0	20 311,9	31 257,7	41 413,7	50 779,8
2. Незавершенное производство	30	76 415,9	92 094,9	109 512,0	125 907,5	141 287,9
3. Запасы готовой продукции	15	69 161,6	77 586,4	87 185,0	96 326,3	105 016,6
<b>Общая потребность в оборотном капитале (ОК)</b>		<b>155 733,5</b>	<b>189 993,2</b>	<b>227 954,7</b>	<b>263 647,5</b>	<b>297 084,3</b>

Кроме инвестиций в основной и оборотный капитал, также требуются вложения в нематериальные активы (НМА), которые представляют собой исключительные права на результаты интеллектуальной деятельности. В рамках данного проекта к НМА нужно учесть затраты на получение регистрационного удостоверения, лицензирование производства по стандартам GMP и методам производства, общая сумма затрат составила 2 785 тысяч рублей.

Общая сумма инвестиционных затрат на реализацию проекта приведена в таблице 6.

**Таблица 6 – Сумма инвестиционных затрат на 2024-2028 гг.**

Наименование элементов инвестиционных затрат	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Капитальные затраты, тыс. руб.	1 157 254,6					
Оборотный капитал, тыс. руб.		155 733,5	189 993,2	227 954,7	263 647,5	297 084,3
Нематериальные активы, тыс. руб.	2 785,0					
<b>Итого, тыс. руб.</b>	<b>1 160 039,6</b>	<b>155 733,5</b>	<b>189 993,2</b>	<b>227 954,7</b>	<b>263 647,5</b>	<b>297 084,3</b>

Для определения ожидаемого объема доходов от реализации цитостатических средств была определена выручка путем произведения объема товарной продукции на установленную цену продукта. Объем продаж планируется постепенно увеличивать к 2028 году для препаратов с неразвитой конкуренцией в 2024 – +2 %, в 2025 – +4 %, в 2026 – +6 %, в 2027 – +8%, в 2028 – +10%, а для препаратов с умеренной конкурентной ситуацией в 2024 г. – +1%, в 2025 г. – +2%, в 2026 г. – 3 %, в 2027 г. – +4 %, в 2028 г. – +5%. Производимые препараты включены в перечень ЖНВЛП, поэтому увеличивать зарегистрированную цену ежегодно можно на сумму, не превышающую годовой уровень инфляции. Исходя из этих данных была определена выручка, представленная в таблице 7.

**Таблица 7 – Результаты расчета цены и объема продаж цитостатических препаратов по МНН в 2024-2028 гг**

Год МНН	2024		2025		2026		2027		2028	
	Цена, тыс. руб/упак	ТП, тыс.руб								
Стерильные лекарственные формы (лиофилизаты, растворы для инъекций)										
Азаципидин	9,8	5 619,2	10,2	11 631,7	10,5	17 970,9	10,8	24 608,2	11,0	31 560,0
Винорелбин	2,3	3 350,6	2,3	6 935,8	2,4	10 715,9	2,5	14 673,6	2,5	18 818,9

Год МНН	2024		2025		2026		2027		2028	
	Цена, тыс. руб/упак	ТП, тыс.руб								
Гемцитабин	3,9	12 750,0	4,0	26 392,6	4,1	40 776,5	4,3	55 836,7	4,4	71 610,5
Допетаксел	18,5	62 682,3	19,1	129 752,5	19,7	200 467,5	20,2	274 506,9	20,7	352 055,1
Пеметрексед	26,3	16 683,4	27,2	34 534,5	28,0	53 355,9	28,8	73 062,0	29,5	93 702,0
Темсиролимус	25,2	139,0	26,1	287,7	26,9	444,5	27,6	608,6	28,3	780,6
Трабектедин	60,7	629,7	62,8	1 303,4	64,7	2 013,7	66,5	2 757,5	68,2	3 536,4
Трипторелин	4,5	38 236,0	4,7	79 148,5	4,8	122 284,5	4,9	167 448,2	5,1	214 752,3
Цетрореликс	11,5	2 895,1	11,9	5 992,9	12,2	9 259,1	12,6	12 678,8	12,9	16 260,5
Эрибулин	25,2	37 868,6	26,1	78 388,0	26,9	121 109,4	27,6	165 839,2	28,3	212 688,8
Предварительно наполненные шприцы										
Метотрексат	1,1	96 955,4	1,1	200 697,7	1,2	310 078,0	1,2	424 600,1	1,2	544 549,7
Фулвестрант	16,5	41 903,1	17,1	86 739,5	17,6	134 012,5	18,1	183 507,7	18,6	235 348,7
Твердые лекарственные формы (таблетки, капсулы)										
Апрепитант	2,2	5 010,7	2,3	10 372,1	2,4	16 024,9	2,4	21 943,4	2,5	28 142,5
Вандетаниб	257,3	9 737,3	266,3	20 156,1	274,3	31 141,2	281,7	42 642,7	289,1	54 689,2
Лапатиниб	113,5	17 492,7	117,5	36 209,9	121,0	55 944,4	124,3	76 606,5	127,5	98 247,8
Леналидомид	101,9	44 924,2	105,5	92 993,0	108,7	143 674,2	111,6	196 737,9	114,5	252 316,3
Нилотиниб	154,8	39 129,9	160,2	80 999,0	165,0	125 143,4	169,5	171 363,1	173,9	219 773,1
Сорафениб	35,2	14 332,5	36,5	29 668,3	37,5	45 837,6	38,6	62 766,9	39,6	80 498,5
Сунитиниб	27,1	12 414,4	28,0	25 697,9	28,9	39 703,2	29,6	54 366,9	30,4	69 725,6
Эверолимус	36,4	81 355,6	37,7	168 406,0	38,8	260 187,3	39,8	356 283,1	40,9	456 933,1
<b>Общий итог (ТП):</b>	<b>544 109,7</b>		<b>1 126 307,1</b>		<b>1 740 144,5</b>		<b>2 382 837,8</b>		<b>3 055 989,5</b>	

Для оценки экономической эффективности данного проекта определялись показатели прибыли, производительность труда, фондоотдача, коэффициент оборачиваемости, длительность 1 оборота оборотных средств и чистый денежный поток, на основании которого вычисляется чистая приведенная стоимость, индекс доходности, срок окупаемости и внутренняя норма доходности. Результаты расчета показателей эффективности реализации проекта нового производства противоопухолевых препаратов в разных лекарственных формах представлены в таблице 8.

**Таблица 8 – Результаты оценки экономической эффективности инвестиционного проекта нового строительства производства противоопухолевых цитостатических препаратов в разных лекарственных формах, 2024-2028 гг**

№ п/п	Показатели	Единицы измерения	2024	2025	2026	2027	2028
1	Производство продукции в натуральном выражении	тыс. упак. в месяц	117,5	235,1	352,6	470,1	587,7
2	Инвестиционные затраты	тыс. руб.	1 160 039,6	155 733,5	189 993,2	227 954,7	263 647,5
3	Текущие затраты на производство и реализацию продукции	тыс. руб.	138 323,3	155 172,7	174 370,0	192 652,5	210 033,2
4	Товарная продукция	тыс. руб.	544 109,7	1 126 307,1	1 740 144,5	2 382 837,8	3 055 989,5
5	Чистая прибыль	тыс. руб.	324 629,2	900 965,7	1 267 977,4	1 906 190,3	2 305 295,6
6	Производительность труда	тыс. руб./чел.	8 121,0	16 810,6	25 972,3	35 564,7	45 611,8
7	Фондоотдача	руб./руб.	2,76				
8	Коэффициент оборачиваемости оборотных средств за год	-	3,49	5,93	7,63	9,04	10,29
9	Длительность одного оборота оборотных средств	дней	103,04	60,73	47,16	39,83	35,00
10	Чистая приведенная стоимость	тыс. руб.	2 770 858,5				
11	Индекс доходности	-	3,39				
12	Срок окупаемости инвестиционных затрат	лет	2,65				
13	Внутренняя норма доходности	%	59,93				

Экономическая эффективность рассматриваемого проекта подтверждается положительным значением чистой приведенной стоимости и величиной индекса доходности, значительно превышающий единицы. Окупаемость инвестиционных

затрат, составляющих 1,16 млрд рублей наступит через 2,65 года, а чистая прибыль будет расти, а к 2028 году достигнет 2,305 млрд рублей. Внутренняя норма доходности проекта составляет 59,93 % и значительно превышает доходность от альтернативных вариантов вложений капитала.

На основе проведенных исследований, можно сделать вывод, что проектирование производственного участка по изготовлению стерильных и твердых лекарственных средств является экономически целесообразным. Проектируемое производство цитостатических препаратов позволит не только окупить затраты и получить прибыль, но и позволит повысить долю отечественных препаратов на российском рынке, 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 необходимой является разработка проекта производства в одной из особых экономических зон города Санкт-Петербурга и оценка его экономической эффективности, который нацелен на выпуск 20 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

76.01.82 Проектирование, строительство и реконструкция медицинских учреждений

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный проект от 14 декабря 2018 г. «Борьба с онкологическими заболеваниями» // Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: <https://onco-life.ru/> (дата обращения: 23.01.2024).
2. Каприна А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году // Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022. С. 1–24.
3. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 11.02.2024)
4. Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru> (дата обращения: 28.01.2024)
5. Моисеенко В. М., Волков Н. М. Справочник. Лекарственное лечение злокачественных опухолей // Санкт-Петербург: Центр ТОММ. 2014. С. 53–55.
6. Онкология: национальное руководство / под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 81–89.
7. Романов Б.К., Дмитриева Н.Б., Зацепилова Т.А. Противоопухолевые препараты // Российский медицинский журнал. 2018. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/protivoopuholevye-preparaty> (дата обращения: 11.02.2024).
8. Карабина Е.В., Сакаева Д.А., Липатов О.Н. Противоопухолевые лекарственные препараты «вне инструкции» в онкологии // Креативная хирургия и онкология. 2022; №12(2). С. 164–171. doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-164-171
9. Палагина А. А. Анализ российского рынка противоопухолевых цитостатических лекарственных препаратов // Инновационные направления исследований в сфере социально-гуманитарных наук: Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции, Белгород, 29 марта 2023 года / ООО Агентство перспективных научных исследований (АПНИ). 2023. С. 21–28. URL: <https://apni.ru/article/5896-analiz-rossijskogo-rinka-onkologicheskikh> (дата обращения: 11.02.2024)
10. Палагина А.А. Тенденции в лечении и профилактике онкологических заболеваний в России и мире // Молодая фармация – потенциал будущего: Сборник материалов XIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 01.03.23 – 11.04.23 / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург: СПХФУ. 2023. С.572– 579.

## SUMMARY

### ANALYSIS OF THE ECONOMIC EFFICIENCY OF THE NEW PRODUCTION OF ANTITUMOR DRUGS IN VARIOUS DOSAGE FORMS AT A RUSSIAN PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

**Korsantiya A.A.**, 2<sup>st</sup> 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

The article presents data on oncological diseases being among the most common in Russia and in the world. It describes the key features of cytostatic antitumor drugs used to treat oncological diseases. It is established that the Russian pharmaceutical

market is dominated by imported products among cytostatic antitumor agents. The development of a project for creating a new production of antitumor drugs in various dosage forms at a Russian pharmaceutical enterprise has been substantiated. The results of calculations conducted to analyze the economic efficiency of this project are presented, and conclusions are drawn about its economic viability and the need for its further practical implementation.

**Key words:** *oncological diseases, cytostatic antitumor drugs, import dependence, pharmaceutical market, production of antitumor drugs, economic efficiency analysis.*

## REFERENCES

1. Federal draft of December 14, 2018 «Fight against oncological diseases» // Ministry of Health of the Russian Federation. URL: <https://onco-life.ru/> (Accessed: 23.01.2024). (In Russ).
2. Kaprina A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2022 // Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022. P. 1-24. (In Russ).
3. Federal State Statistics Service. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (Accessed: 11.02.2024)
4. The World Health Organization. URL: <https://www.who.int/ru> (Accessed: 28.01.2024). (In Russ).
5. Moiseenko V. M., Volkov N. M. Handbook. Medicinal treatment of malignant tumors // St. Petersburg: Center of TOMM. 2014. – P. 53-55. (In Russ).
6. Oncology: national guidelines / edited by V. I. Chissov, M. I. Davydov. – M.: GEOTAR-Media, 2013. – P. 81-89. (In Russ).
7. Romanov B.K., Dmitrieva N.B., Zatsepilova T.A. Antitumor drugs // Russian Medical Journal. 2018. No.3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/protivoopuholevyje-preparaty> (Accessed: 11.02.2024). (In Russ).
8. Karabina E.V., Sakaeva D.D., Lipatov O.N. Antitumor drugs «Outside the instructions» in oncology // Creative surgery and oncology. 2022; No.12(2). P. 164-171. doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-164-171. (In Russ).
9. Palagina A. A. Analysis of the Russian market of antitumor cytostatic drugs // Innovative research directions in the field of social and humanitarian sciences: Collection of scientific papers based on the materials of the International scientific and practical Conference, Belgorod, March 29, 2023 / The Agency for Advanced Scientific Research (APNI), LLC. 2023. P. 21-28. URL: <https://apni.ru/article/5896-analiz-rossijskogo-rinka-onkologicheskikh> (Accessed: 11.02.2024). (In Russ).
10. Palagina A.A. Trends in the treatment and prevention of oncological diseases in Russia and the world // Young pharmacy – the potential of the future: A collection of materials of the XIII All-Russian scientific conference of students and postgraduates with international participation, St. Petersburg, 01.03.23 – 11.04.23 / St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. – St. Petersburg: SPCPU, 2023. P. 572– 579. (In Russ).

УДК 338.51

## АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ МАКРОФАКТОРОВ НА ДИНАМИКУ ЦЕН НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В РОССИИ

Кривилёва К.Г., 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, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация  
E-mail: karina.krivilyova@spcpu.ru

В статье представлены результаты анализа влияния различных макрофакторов на динамику цен на лекарственные препараты в России. Представлены макрофакторы и их значения по официальным статистическим данным за 2012-2022 годы. Проведен корреляционный анализ зависимости изменения значений этих факторов и величины индекса цен на медикаменты. Установлено, что наибольшее влияние на изменение цен оказывают уровень общей инфляции, динамика иностранных курсов валют и объемы продаж препаратов, входящих в Перечень ЖНВЛП. В меньшей мере на цены влияют государственные расходы на здравоохранение, доходы населения, а также продажи импортных препаратов. Сделан вывод о необходимости продолжения исследования с целью выявления влияния данных факторов на динамику цен в отдельных группах лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** *российский фармацевтический рынок, динамика цен на лекарственные препараты, регулирование цен на лекарственные препараты, индекс потребительских цен, ценообразование, факторы ценообразования, макроэкономические факторы.*

В настоящее время в России вопрос ценообразования на лекарственные препараты является предметом широкого обсуждения и представляет значительный интерес для всей общественности. Это обусловлено тем, что помимо чисто экономического значения, цены на фармацевтическом рынке также выполняют социальную функцию, влияя на доступность лекарственных средств для потребителей, а значит, и состояние здоровья населения в целом [1]. В связи с этим для полноценного понимания процесса ценообразования на лекарственные препараты необходимо проводить анализ различных факторов, которые могут оказывать непосредственное влияние на этот процесс.

**Цель** данной работы заключалась в выявлении взаимосвязей между комплексом макрофакторов и динамикой цен на лекарственные препараты, а также установлении факторов, оказывающих основное влияние на ценообразование на фармацевтическом рынке России.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующий ряд **задач**:

1. Определить макрофакторы и найти их значения;
2. Провести корреляционно-регрессионный анализ и выявить степень зависимости между исследуемыми факторами и ценовыми колебаниями;
3. Установить факторы макроуровня, оказывающие наибольшее влияние на динамику цен на лекарственные препараты.

Исследование базировалось на данных, представленных Федеральной службой государственной статистики (Росстатом) [2], а также аналитических данных годовых обзоров фармацевтического рынка России за период 2012-2022 гг., предоставленных маркетинговым агентством DSM Group [3]. Оценка степени влияния макрофакторов на динамику цен производилась на основании корреляционно-регрессионного анализа. Расчет коэффициентов корреляции осуществлялся с помощью программы Microsoft Excel.

Цены на лекарственные препараты подвержены комплексному воздействию широкого спектра факторов, включая как внешние, так и внутренние аспекты. Микрофакторы (внутренние) влияют на цены на лекарственные препараты главным образом на уровне отдельных предприятий и обычно включают в себя затраты на производство, издержки на маркетинг, научные исследования и разработки. Однако, помимо внутренних факторов, цены на лекарственные средства также зависят от таких макрофакторов (внешних) как инфляция, уровень безработицы, стабильность финансовых рынков и валютных курсов. Изменения в этих факторах могут приводить к ценовым колебаниям на национальном и на международном фармацевтическом рынке. Микрофакторы поддаются контролю в большей степени, поскольку их воздействие на цены может быть предсказано не только в краткосрочной, но и в долгосрочной перспективе самими фармацевтическими компаниями. Поэтому именно вторая группа факторов представляет особый интерес и важность для исследования.

На первом этапе исследования необходимо было определить макрофакторы, способные оказывать влияние на динамику цен на лекарственные препараты. Для этого они были подразделены на четыре основные группы:

- Политико-правовые факторы;
- Социально-демографические факторы;
- Экономические факторы;
- Технологические факторы.

Среди политико-правовых были выявлены такие факторы, как внешняя политика государства, политическая ситуация в стране и ее стабильность, изменения в законодательстве, государственное регулирование фармацевтического рынка. К числу важных социально-демографических факторов были отнесены: общая численность населения, соотношение между сельским и городским населением, уровень образования, а также такой специфический для фармацевтического рынка показатель, как уровень общей заболеваемости населения. Способствовать росту или снижению цен на лекарственные препараты могут такие экономические факторы, как общая инфляция и динамика иностранных курсов валют, отмеченные ранее, импортозависимость российского фармацевтического рынка, обеспеченность основными ресурсами, необходимыми для производства лекарственных средств, стабильность цен на них, государственные расходы на здравоохранение, доходы населения и их расходы на приобретение медикаментов, изменение объема продаж препаратов, входящих в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Среди технологических были выделены такие факторы как уровень технологического развития промышленности, уровень инновационной активности и тенденции в области научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ [4-8].

После установления перечня макрофакторов далее были найдены их значения по официальным статистическим данным, которые представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Значения ключевых макрофакторов в России за период 2012-2022 гг.**

Показатель	Годы											
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
Общий прирост населения за год, %	0,29	0,31	1,89	0,30	0,27	0,15	0,03	0,08	-0,34	-0,32	-0,36	
Соотношение между сельским и городским населением, %	25,9/74,1	25,7/74,3	25,8/74,2	25,7/74,3	25,6/74,4	25,5/74,5	25,4/74,6	25,3/74,7	25,2/74,8	25,2/74,8	25,1/74,9	
Доля лиц с высшим образованием в занятом населении России, %	30,4	31,7	32,2	33,0	33,5	34,2	34,2	34,2	35,4	34,7	34,8	
Общая заболеваемость, на 100 тыс. чел. населения	160415,1	161061,8	160864,6	160056,1	161628,4	161734,1	163485,2	164899,4	155097,9	166521,2	173141,6	
Индекс потребительских цен на товары и услуги, %	106,6	106,5	111,4	112,9	105,4	102,5	104,3	103,0	104,9	108,4	111,9	
Динамика среднегодового курса валюты по отношению к рублю, %	Доллар США	105,9	102,4	119,3	159,8	110,3	87,19	107,2	103,5	111,2	102,4	91,6
	Евро	97,7	105,8	119,4	133,6	109,8	88,8	112,3	98,1	113,2	106,2	81,3

Показатель	Годы										
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Объем продаж импортных препаратов в натуральном выражении, млрд упак.	2,5	2,3	2,2	2,0	2,0	2,4	2,5	2,5	1,9	1,9	1,7
Государственные расходы на здравоохранение, % к предыдущему году	118,1	101,5	109,3	113,0	109,2	90,3	117,5	114,3	130,3	104,6	—*
Индекс потребительских цен на медикаменты, %	106,3	108,6	113,1	119,6	104,9	96,6	104,6	106,9	109,8	104,6	110,8
Среднедушевые денежные доходы населения, % к предыдущему году	111,7	110,6	106,7	111,2	102,0	103,3	104,6	106,4	102,1	111,2	112,6
Потребительские расходы населения на медикаменты (в среднем на члена домашнего хозяйства в месяц), руб.	239,85	274,13	292,59	308,97	353,89	368,95	384,76	421,47	501,62	533,16	576,69
Объем продаж препаратов Перечня ЖНВЛП в натуральном выражении, млрд упак.	2,8	2,4	2,4	2,5	2,5	3,2	3,3	3,2	3,2	3,5	3,1

\*В связи с решением Минфина России данные за 2022 г. не подлежат публикации.

На следующем этапе исследования был проведен анализ зависимости между значениями индексов потребительских цен на медикаменты, рассчитанными Росстатом, и выбранными макрофакторами с использованием коэффициента корреляции. Данный коэффициент представляет собой меру силы связи между случайными величинами и лежит в диапазоне от -1 до 1. Чем ближе полученный коэффициент к этим значениям, тем сильнее связь между исследуемыми показателями. Корреляционная связь может быть как положительной (прямой), так и отрицательной (обратной). При положительной корреляции переменные изменяются в одном направлении, то есть при увеличении значения одной величины увеличивается и вторая. В случае отрицательной корреляции переменные изменяются в противоположных направлениях. Однако необходимо подчеркнуть, что сила (теснота) связи не зависит от ее направленности и определяется по абсолютному значению коэффициента корреляции [9].

Для оценки взаимосвязей между анализируемыми данными была использована шкала, принятая в статистике [10].

Результаты полученных коэффициентов корреляции и интерпретация их значений приведены в таблице 2.

**Таблица 2 – Результаты анализа корреляционной связи между значениями выделенных макрофакторов и индекса цен на медикаменты Росстата**

Ценообразующий фактор	Значение коэффициента корреляции	Теснота связи
Общая численность населения	0,28	слабая
Соотношение между сельским и городским населением	0,20	слабая
Уровень образования	0,19	слабая
Уровень общей заболеваемости	-0,10	слабая
Уровень общей инфляции	0,79	высокая
Динамика курса доллара США	0,80	высокая
Динамика курса евро	0,62	заметная
Объем продаж импортных препаратов в натуральном выражении	-0,41	умеренная
Государственные расходы на здравоохранение	0,46	умеренная
Доходы населения	0,43	умеренная
Расходы населения на медикаменты	-0,11	слабая
Объем продаж препаратов Перечня ЖНВЛП в натуральном выражении	-0,51	заметная

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о высокой зависимости цен на лекарственные препараты от общей инфляции и динамики иностранных курсов валют. Наибольшее воздействие на цены оказывают колебания курса доллара по отношению к рублю, в то время как изменение курса евро имеет менее выраженный эффект. Корреляционный анализ показал, что динамика цен также в значительной степени зависит от объема продаж лекарственных препаратов, относящихся к Перечню ЖНВЛП. Вместе с тем продажи импортных препаратов, государственные расходы на здравоохранение, а также доходы населения оказывают меньшее влияние на ценовые колебания. Влияние таких факторов, как общая численность населения, соотношение между сельским и городским населением, уровень образования, уровень общей заболеваемости, расходы населения на медикаменты, оказалось минимальным.

В ходе проведенного исследования была выявлена высокая зависимость цен на лекарственные препараты от уровня общей инфляции и изменения курсов иностранных валют, в частности динамики курса доллара по отношению к рублю. Кроме того, было установлено, что изменение цен зависит от объема продаж препаратов, включенных в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, и в меньшей степени от объема продаж зарубежных препаратов. Также на динамику цен на лекарственные препараты в России оказывают влияние такие макроэкономические факторы, как государственные расходы на здравоохранение и доходы населения.

Следует отметить, что для более глубокого понимания влияния макрофакторов на динамику ценовых изменений требуется провести дальнейший анализ уже в отдельных группах лекарственных препаратов с целью принятия более обоснованных решений как государственными органами исполнительной власти, ответственными за регуляторную политику, так и отдельными компаниями, принимающими управленческие решения в сфере ценообразования. Проведение такого исследования необходимо не только для совершенствования ценовой политики и обеспечения доступности лекарств населению, но и повышения экономической эффективности принимаемых управленческих решений в сфере ценообразования.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития

76.01.73 Медицинская статистика

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов А.С. Анализ уровня и динамики цен на фармацевтическом рынке России и его использование для оценки эффективности государственного регулирования цен на лекарственные препараты // Проблемный анализ и государственно-управленческое проектирование. 2015. Т. 8. № 3. С. 123-138.
2. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 03.02.2024).
3. DSM Group: официальный сайт. URL: <https://dsm.ru/> (дата обращения: 03.02.2024).
4. 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: Изд-во СПХФУ, 2019. С. 321-325.
5. Мельников С.В. Анализ влияния социально-экономических факторов на особенности ценообразования лекарственных препаратов // Известия Санкт-Петербургского государственного экономического университета. 2014. № 4(88). С. 139-142.
6. Рзаев М.А.-Р. Рост населения и его влияние на экономическое положение стран // Наука, техника и образование. 2019. № 5(58). С. 69-75.
7. Нигматуллина Р.А., Габитова З.Р. Потребительские расходы как индикатор состояния экономики и поведения экономических агентов // Вестник УГНТУ. Наука, образование, экономика. Серия: Экономика. 2021. № 1(35). С. 37-42. DOI: 10.17122/2541-8904-2021-1-35-37-42
8. Орлов А.С. Анализ комплекса ценообразующих факторов при разработке стратегических решений в сфере ценообразования на фармацевтическом рынке // Тенденции, перспективы и приоритеты развития социально-гуманитарного знания: Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. В 2-х частях, Белгород, 31 октября 2019 года / Под общей редакцией Е.П. Ткачевой. Том Часть II. Белгород: ООО «Агентство перспективных научных исследований», 2019. С. 88-92.
9. Баврина А.П., Борисов И.Б. Современные правила применения корреляционного анализа // Медицинский альманах. 2021. № 3(68). С. 70-79.
10. Темукуева Ж.Х. Корреляционно-регрессионный анализ как индикатор отбора показателей при проведении факторного экономического анализа // Проблемы современной науки и образования. 2016. № 19(61). С. 67-69.

## SUMMARY

### ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF MACROFACTORS ON THE DYNAMICS OF PRICES FOR MEDICINES IN RUSSIA

**Krivilyova K.G.**, 3<sup>rd</sup> 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:** karina.krivilyova@spcpu.ru

The article presents the results of the analysis of the influence of various macro factors on the dynamics of drug prices in Russia. Macrofactors and their values according to official statistical data for 2012-2022 are presented. The correlation analysis of the dependence of changes in the values of these factors and the value of the price index for medicines is carried out. It was

found that the level of general inflation, dynamics of foreign exchange rates and sales volumes of drugs included in the List of Vital and Essential Drugs have the greatest impact on price changes. To a lesser extent, prices are influenced by government spending on healthcare, population income, and sales of imported drugs. The conclusion was made that it is necessary to continue the study to identify the impact of these factors on price dynamics in certain groups of medicines.

**Key words:** *Russian pharmaceutical market, drug price dynamics, drug price regulation, consumer price index, pricing, pricing factors, macroeconomic factors.*

## REFERENCES

1. Orlov A.S. Analysis of the level and dynamics of prices in the pharmaceutical market in Russia and its use to assess the effectiveness of state regulation of prices for medicines // Problem analysis and state-management design. 2015. T. 8. No 3. PP. 123-138. (In Russ)
2. Federal Service of State Statistics. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (Accessed: 03.02.2024). (In Russ)
3. DSM Group: official site. URL: <https://dsm.ru/> (Accessed: 03.02.2024). (In Russ)
4. Orlov A.S., Ivanova M.S., Fedorina E.V. Factors of price formation in the pharmaceutical market // Innovations in the health of the nation: Collection of materials of the VII All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, St. Petersburg, 07-08 November 2019 / St. Petersburg: Publishing House of SPCPU, 2019. PP. 321-325. (In Russ)
5. Melnikov S.V. Analysis of socio-economic factors on pricing of medicinal products // News of St. Petersburg State Economic University. 2014. No 4(88). PP. 139-142. (In Russ)
6. Rzaev M.A.R. Growth of the population and its influence on the economic situation of the countries // Science, technology and education. 2019. No 5(58). PP. 69-75. (In Russ)
7. Nigmatullina R.A., Gabitova Z.R. Consumer spending as an indicator of the state of the economy and behavior economic agents // Bulletin of USPTU. Science, education, economics. Series: Economics. 2021. No 1(35). PP. 37-42. (In Russ) DOI: 10.17122/2541-8904-2021-1-35-37-42
8. Orlov A.S. Analysis of the complex of pricing factors in the development of strategic solutions in the field of pricing in the pharmaceutical market // Trends, prospects and priorities for the development of social and humanitarian knowledge: Collection of scientific works on the materials of the International Scientific and Practical Conference. In 2 parts, Belgorod, 31 October 2019/ Edited by E.P. Tkacheva. Volume Part II. Belgorod: LLC «Agency for Advanced Scientific Research», 2019. PP. 88-92. (In Russ)
9. Bavrina A.P., Borisov I.B. Modern rules for the application of correlation analysis // Medical almanac. 2021. No 3(68). PP. 70-79. (In Russ)
10. Temukueva J.H. Correlation-regression analysis as an indicator of the selection of indicators in the conduct of factor economic analysis // Problems of modern science and education. 2016. No 19(61). PP. 67-69. (In Russ)

УДК 339.564.4

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БАД В СТРАНЫ БЛИЖНЕГО ВОСТОКА

Махлакова А.А., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0007-0510-4836)

Руководитель: **Халимова А.А.**, старший преподаватель кафедры экономики и управления (ORCID: 0000-0003-1875-062X)  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация  
**E-mail:** [anna.maklakova@spcpu.ru](mailto:anna.maklakova@spcpu.ru)

В данной статье рассмотрены особенности экспорта лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) в страны Ближнего Востока. Выяснено, что для развития экспорта и укрепления позиций российских фармацевтических компаний на рынках стран Ближнего Востока необходим анализ таких характеристик региона, как особенности регистрации и обращения лекарственных препаратов и БАДов, дистрибуция и логистика лекарственного обеспечения, особенности системы здравоохранения, требования к продвижению и рекламе лекарственных препаратов и БАДов и др.

**Ключевые слова:** *экспорт, лекарственные препараты, биологически активные добавки, российский фармацевтический рынок, фармацевтический маркетинг, Ближний Восток.*

Одной из целей федеральной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» («Фарма-2020») являлось увеличение объемов экспорта отечественных лекарственных препаратов. Данная цель получила продолжение в принятой стратегии развития фармацевтической промышленности на период до 2030 года («Фарма-2030») [1,2]. Нарращивание объемов экспорта может быть реализовано благодаря выходу на неосвоенные рынки сбыта. Наличие новых потребителей позволяет компаниям расширить свое производство, укрепить позиции на рынке и увеличить доход. Международные консалтинговые агентства отмечают среди наиболее перспективных направлений страны Ближнего Востока благодаря увеличивающейся численности населения и растущим расходам на здравоохранение. Согласно данным компании Pharma.Global, величина фармацевтического рынка этих стран оценивается в 66 млрд долларов. По подсчетам, в ближайшие годы ожидается

рост до 100 млрд долл. [8]. Рынок Ближнего Востока считается одним из наиболее быстроразвивающихся в мировой фармацевтической индустрии.

Со многими странами Ближнего Востока Российская Федерация имеет развитые экономические отношения. Так, по данным за 2021 год в регион направлялось около 9 % экспортируемых товаров. Ключевыми направлениями экспорта были Объединённые Арабские Эмираты (ОАЭ), Египет, Иран и Алжир. В основном экспортировалось минеральное топливо, нефть, черные металлы, злаки и природный жемчуг [7]. В условиях санкций стратегически важным направлением для России стало развитие внешней торговли с арабскими странами.

Многие крупные российские фармацевтические компании уже экспортируют свою продукцию в страны Ближнего Востока. Компания «Биокад» является крупнейшим российским производителем биотехнологических лекарственных средств и экспортирует свою продукцию в более чем 30 стран мира. В Ирак «Биокад» поставляет противоопухолевые средства «Бевацизумаб» и «Гертикад». Ливан и Судан закупают отечественную вакцину от желтой лихорадки, произведенную научным центром исследований им. М.П. Чумакова.

За период с 2014 по 2021 год (рис. 1) объем экспорта в страны Ближнего Востока увеличился в 48 раз, с 7,2 до 344,4 млн долл. В структуре экспорта преобладали готовые лекарственные средства, на втором месте находились иммунобиологические препараты (ИБП). Доля ИБП в общем объеме экспорта фармацевтической продукции увеличивалась с каждым годом.

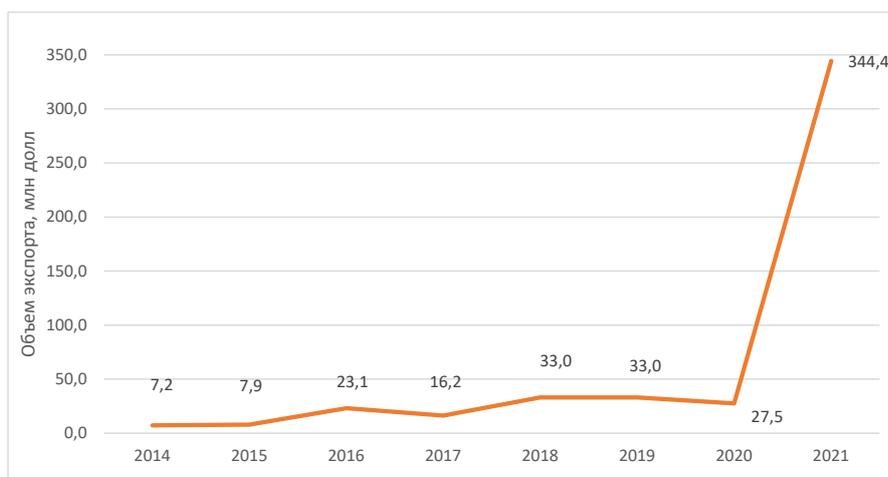


Рисунок 1. Экспорт фармацевтической продукции в страны Ближнего Востока 2014-2021 гг. в млн долл. [3]

Крупнейшими экономиками Ближнего Востока являются Королевство Саудовская Аравия (КСА), ОАЭ, Бахрейн, Катар, Оман и Кувейт. Данные страны входят в GCC – региональную организацию Совет сотрудничества арабских государств Персидского залива (ССАГПЗ)). Основной целью GCC является развитие экономического и политического сотрудничества между странами. Страны GCC объединены общим таможенным пространством, в регионе реализуются программы развития совместной транспортной инфраструктуры. Между странами ведется работа по созданию общей системы и унификации отраслевых стандартов. По данным отчета компании IQVIA, в период с 2024 по 2028 показатель потребления установленной суточной дозы лекарства (Defined Daily Dose – DDD) в странах Ближнего Востока увеличится с 413 до 451 млрд доз. Среднегодовой темп роста (GAGR) DDD составляет 1,9 %. Объем фармацевтического рынка в странах, входящих в GCC, увеличился на 5,5 млрд долл. за 8 лет (рис. 2). На 2023 год объемы их фармацевтического рынка составили 3,8 и 10,3 млрд долл. соответственно [9].

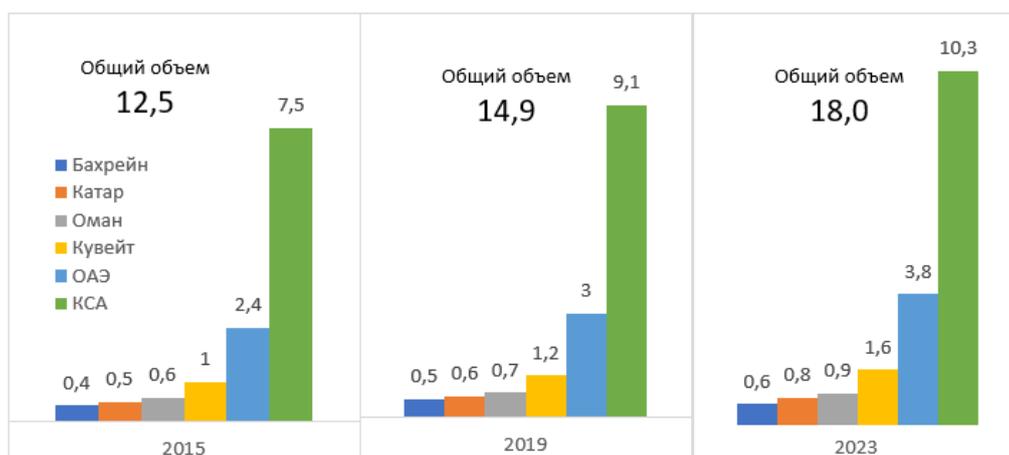


Рисунок 2. Объем фармацевтического рынка стран GCC в млрд долл. [9]

Регион характеризуется высокой численностью населения, сухим и крайне жарким климатом. Эти факторы способствуют развитию кожных и респираторных заболеваний. Согласно отчетам ВОЗ, в странах Ближнего Востока высокий уровень заболеваемости онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом [4]. В таблице 3 приведены данные по объему экспорта из России в эти страны [3], численности населения, ВВП на душу населения и доли расходов на здравоохранение за 2020 год [5]. Большая часть поставок из России за 2020 год осуществлялась в Иран (4,3 млн долл.) и Саудовскую Аравию (4,2 млн долл.). Лидерами по ВВП на душу населения являются Катар и ОАЭ, наименьшее значение наблюдается у Ирака. По доле расходов на здравоохранение лидируют такие страны, как Иран (8,7 %), Ливан (8,2 %) и Иордания (8,1 %). Фармацевтический рынок Ближнего Востока неоднородный. Учитывая разное экономическое положение стран, структура потребления лекарственных средств будет отличаться. Наиболее бедные регионы нуждаются в жизненно важных лекарственных средствах, а в более развитых и благополучных КСА и ОАЭ растет потребление дорогостоящих лекарственных препаратов за счет системы здравоохранения и БАДов в розничном сегменте рынка.

**Таблица – Данные по странам Ближнего Востока за 2020 год**

Страна	Объемы экспорта из России, млн долл.	Численность населения, млн чел.	ВВП на душу населения (по паритету покупательной способности, долл.)	Доля расходов на здравоохранение от ВВП (%)
Ирак	4,3	40,2	9 954	4,2
Саудовская Аравия	4,2	34,8	46 778	5,2
Сирия	0,9	17,5	-	-
Йемен	0,9	29,8	-	-
Иран	0,73	83,9	15 791	8,7
Египет	0,7	102,3	12 606	5,3
ОАЭ	0,7	9,8	66 766	3,3
Иордания	0,5	10,2	10 354	8,1
Ливан	0,47	6,8	11 377	8,2
Бахрейн	0,4	1,7	43 821	4,7
Кувейт	0,1	4,2	47 303	5,3
Израиль	0,1	8,6	39 489	7,4
Оман	0,09	5,1	31 118	3,8
Ливия	0,09	6,8	17 286	-
Катар	0,04	2,8	89 961	2,6

Обращение лекарственного препарата в стране начинается с регистрации. Важно заметить, что в странах Ближнего Востока перед регистрацией необходимо классифицировать свой продукт. Например, в ОАЭ регистрацией ЛП и БАД занимается Министерство здравоохранения и профилактики заболеваний (МОНАР) и Отдел по безопасности пищевых продуктов [11]. Некоторые лекарственные средства на территории ОАЭ могут классифицироваться как пищевая добавка, так как аналогичные препараты, с несколько отличающимся механизмом действия, уже зарегистрированы как БАД. БАД с лечебным эффектом будет классифицирован не как пищевая добавка, а как лекарственный препарат. В зависимости от классификации меняются требования и особенности регистрации продукта, что существенно влияет на его продвижение. Все лекарственные препараты, выходящие в обращение в ОАЭ, должны иметь серийный номер. МОНАР разработал платформу Татмин для отслеживания фармацевтической продукции на территории ОАЭ (аналог Честного знака). БАДы должны быть маркированы и зарегистрированы в Системе импорта и реэкспорта пищевых продуктов (FIRS).

Так как в странах Ближнего Востока преобладает исламская религия, то наличие сертификата Халяль для лекарственных препаратов и БАДов является обязательным. Сертификат показывает, что продукция соответствует законам страны, нормам шариата и допустима для использования мусульманами. Халяльные продукты не должны содержать желатин свиной, этиловый спирт, производные крови и добавки: E120 (краситель кармин, карминовая кислота), E921 (цистенн, L- и его гидрохлорид), E1000 (холевая кислота), E1001 (холин), E1100 (амилазы животного происхождения), E1101 (химозин, пепсин) и E1104 (липазы). С 2023 года халяльный сертификат, полученный в России, является действительным на территории ОАЭ [10]. Например, инсулины компании «Герофарм» получили сертификат Халяль, что означает возможность выхода в страны Ближнего Востока.

Несмотря на активные темпы роста фармацевтического рынка на Ближнем Востоке, уровень дистрибуции довольно низок. В отличие от России, в этих странах нет крупных дистрибьюторов. Дистрибьюторский рынок не консолидирован. Например, в ОАЭ порядка 400 дистрибьюторов, а в КСА насчитывается около 3000. Логистические маршруты еще не развиты, что во многом объясняется тем, что регион горный и пустынный. Но Ближний Восток перспективен не только как рынок для поставок. К примеру, КСА инвестировало в развитие фармацевтической промышленности 3,4 млрд долл. Саудовская Аравия планирует локализовать производство жизненно важных лекарственных препаратов, инсулина и вакцин от наиболее распространенных заболеваний [6]. Локализация производства на территории КСА позволит упрощенно доставлять лекарства в другие страны Ближнего Востока.

В отличие от дистрибьюторского сегмента, крупные аптечные сети содержат 80 % рынка. Например, компания Aster Pharmacy – одна из крупнейших в регионе аптечных сетей Ближнего Востока. Она продолжает активно расширяться – новые аптечные пункты и учреждения открываются в городах стран GCC. Наличие аптечных гигантов затрудняет сотрудничество с ними, так как низкая конкуренция среди аптек позволяет крупным сетям диктовать свои условия сотрудничества, которые могут быть не совсем выгодными для фармацевтических компаний. В странах GCC много частных больниц и поликлиник со своими аптечными пунктами, через которые тоже можно реализовывать свою продукцию. По сравнению с Россией, цены на лекарства достаточно высокие.

В регионе также есть свои крупные фармацевтические компании. В КСА в рейтинг 10 лучших фармацевтических компаний входят региональные производители Tabuk, Spimako и Nikma Pharma. Tabuk Pharmaceuticals является крупнейшей частной фармацевтической компанией Саудовской Аравии с более чем 250 зарегистрированными продуктами. Мировые гиганты Pfizer, Sanofi и Novartis входят в тройку лидеров. Pfizer работает в Саудовской Аравии с начала 1960-х годов, предлагая широкий ассортимент лекарств.

Ближний Восток – это растущий рынок сбыта. С каждым годом увеличивается не только численность, но и доходы населения. Фармацевтические компании предпочитают сначала выходить на рынки Саудовской Аравии и ОАЭ, так как после этого регистрация на других территориях Ближнего Востока значительно упрощается. Многие страны ориентируются на решения ОАЭ и КСА в сфере регистрации новых лекарственных средств.

**Заключение.** Ближний Восток – перспективное направление для экспорта. Увеличивается спрос на лекарственные препараты и БАД вследствие роста числа населения. На данный момент идет активное развитие сферы здравоохранения, распространяется медицинское страхование. Для увеличения конкурентного потенциала на мировом рынке компаниям необходимо инвестировать в исследования и разрабатывать новые препараты. Ближний Восток значительно отличается в продвижении лекарственных препаратов и БАД по ряду факторов, поэтому нужна тщательная проработка стратегии выхода на рынок. При учете всех особенностей региона, культуры, соблюдении требований законодательства и наличии необходимых сертификатов российскими компаниями может быть занята существенная доля рынков стран Ближнего Востока.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00 Экономика и экономические науки

06.81.55 Сбыт продукции, маркетинг

## ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ от 17.02.2011 N 91 (ред. от 28.12.2017) «О федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» // Справочная правовая система «Консультант Плюс». URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_111638/fc7249d448b9456b292b5f35f5c68f3999fd7733/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_111638/fc7249d448b9456b292b5f35f5c68f3999fd7733/) (дата обращения 13.02.2024).
2. Постановление Правительства РФ от 07.06.2023 N 1495-р «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2023 года» // Справочная правовая система «Консультант Плюс». URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_449976/66bd2ee0f4116a1ede3a18a38436ee750e43ada6/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_449976/66bd2ee0f4116a1ede3a18a38436ee750e43ada6/) (дата обращения 13.02.2024).
3. Федеральная таможенная служба. Справочные и аналитические материалы. Данные по таможенной статистике внешней торговли Российской Федерации в разрезах товаров, стран, временных периодов. URL: <https://customs.gov.ru/statistic> (дата обращения 13.02.2024).
4. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Данные ВОЗ. URL: <https://www.who.int/ru/data> (дата обращения 11.02.2024).
5. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) / Рейтинг стран мира по уровню расходов на здравоохранение / Global Health Expenditure. URL: <http://apps.who.int/nha/database> (дата обращения 11.02.2024).
6. ТАСС: Эр-Рияд инвестирует \$3,4 млрд в развитие фармацевтической промышленности. URL: <https://tass.ru/ekonomika/15029921> (дата обращения 11.02.2024).
7. Торгово-промышленная палата Российской Федерации. URL: <https://www.tpprf.ru/ru/> (дата обращения 11.02.2024).
8. Янкевич Е. Чем привлекателен для российских фармкомпаний рынок Ближнего Востока? URL: <https://lekoboz.ru/farmrynok/chem-privlekatelen-dlya-rossijskikh-farmkompanij-rynok-blizhnego-vostoka> (дата обращения 11.02.2024).
9. IQVIA Institute for Human Data Science. Global Use of Medicines: Outlook to 2028, January 2024. URL: [www.iqviainstitute.org](http://www.iqviainstitute.org) (дата обращения 11.02.2024).
10. Ministry of Food & Water Security United Arab Emirates. URL: <https://foodsecurity.gov.ae/> (дата обращения 11.02.2024).
11. Ministry of Health and Prevention United Arab Emirates (UAE). URL: <https://mohap.gov.ae/en> (дата обращения 11.02.2024).

## SUMMARY

### SPECIFICS OF EXPORT OF MEDICAL PRODUCTS AND DIETARY SUPPLEMENTS TO THE MIDDLE EAST COUNTRIES

**Maklakova A.A.**, 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0007-0510-4836)

Adviser: **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, 197022, Russian Federation  
**E-mail:** anna.maklakova@spcpcu.ru

This article considers the peculiarities of exporting pharmaceuticals and dietary supplements to the Middle East. It was found out that in order to strengthen the positions of Russian companies in the Middle East markets, it is necessary to analyse all the characteristics of the region.

**Key words:** *exports, Russian pharmaceutical market, pharmaceutical marketing, Middle East.*

## REFERENCES

1. Resolution of the Government of the Russian Federation from 17.02.2011 N 91 (ed. from 28.12.2017) «On the federal target programme «Development of the pharmaceutical and medical industry of the Russian Federation for the period up to 2020 and further perspective» // Reference legal system «Consultant Plus». URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_111638/fc7249d448b9456b292b5f35f5c68f3999fd7733/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_111638/fc7249d448b9456b292b5f35f5c68f3999fd7733/) (Accessed: 13.02.2024). (In Russ).
2. Resolution of the Government of the Russian Federation of 29.12.2021 N 2544 «On Amendments to the State Programme of the Russian Federation «Development of the Pharmaceutical and Medical Industry» // Reference legal system «Consultant Plus». URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_405675/%20](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_405675/%20) (Accessed: 13.02.2024). (In Russ).
3. Federal Customs Service. Reference and analytical materials. Data on customs statistics of foreign trade of the Russian Federation in terms of goods, countries, time periods. URL: <https://customs.gov.ru/statistic> (Accessed: 13.02.2024). (In Russ).
4. World Health Organisation (WHO). WHO data. URL: <https://www.who.int/ru/data> (Accessed: 11.02.2024).
5. World Health Organisation (WHO) / Ranking of the world countries by the level of health expenditure / Global Health Expenditure. URL: <http://apps.who.int/nha/database> (Accessed: 11.02.2024).
6. TASS: Riyadh to invest \$3.4bn in the development of pharmaceutical industry. URL: <https://tass.ru/ekonomika/15029921> (Accessed: 11.02.2024). (In Russ).
7. Chamber of Commerce and Industry of the Russian Federation. URL: <https://www.tpprf.ru/ru/> (Accessed: 11.02.2024). (In Russ).
8. Yankevich E. What is the attractiveness of the Middle East market for Russian pharmaceutical companies? URL: <https://lekoboz.ru/farmrynok/chem-privlekatelen-dlya-rossijskikh-farmkompanij-rynok-blizhnego-vostoka> (Accessed: 11.02.2024). (In Russ).
9. IQVIA Institute for Human Data Science. Global Use of Medicines: Outlook to 2028, January 2024. URL: [www.iqviainstitute.org](http://www.iqviainstitute.org) (Accessed: 11.02.2024).
10. Ministry of Food & Water Security United Arab Emirates. URL: <https://foodsecurity.gov.ae/> (Accessed: 11.02.2024).
11. Ministry of Health and Prevention United Arab Emirates (UAE). URL: <https://mohap.gov.ae/en> (Accessed: 11.02.2024).

УДК 615.07

### ВЫЯВЛЕНИЕ НЕКАЧЕСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ И РАЗРАБОТКА РЕКОМЕНДАЦИЙ ДЛЯ ОТДЕЛА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

**Малашенко Е.В.**, маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0001-6552-0627)

Руководитель: **Коваленко А.В.**, кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления (ORCID: 0000-0002-0314-841X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** ekaterina.malashchenko@spcpcu.ru

В данной статье рассмотрена роль и значение отдела контроля качества (ОКК) как структурного подразделения фармацевтического предприятия. Показана суть входного контроля сырья и материалов, используемых в производстве лекарственных препаратов. Изучены причины несоответствия качества фармацевтических субстанций (АФС) установленным стандартам и требованиям. Раскрыты понятия фальсифицированного и недоброкачественного лекарственного средства. Предложены рекомендации для работы отдела контроля качества в случае выявления несоответствия качества фармацевтических субстанций.

**Ключевые слова:** *отдел контроля качества, фармацевтическое предприятие, контроль качества, субстанция, некачественные субстанции, несоответствие качества, лекарственные препараты.*

Отдел контроля качества играет ключевую роль на фармацевтическом предприятии, обеспечивая надлежащее качество продукции и ее соответствие стандартам и требованиям. В мире фармацевтики, где качество и безопасность играют фундаментальную роль, отдел контроля качества является структурным элементом, обеспечивающим соответствие выпускаемых лекарственных препаратов стандартам Государственной Фармакопеи, GMP (Good Manufacturing Practice) и другим регуляторным требованиям.

Этот отдел отвечает за контроль всех этапов производства, начиная с поступления сырья и заканчивая выпуском готовой продукции, обеспечивая высокое качество, безопасность и эффективность лекарственных препаратов. К задачам отдела контроля качества относятся отбор проб, проведение соответствующих тестов и анализов, установление соответствия сырья и материалов требованиям нормативной документации, контроль промежуточной и готовой продукции. «Качество – это пригодность фармацевтической субстанции или лекарственного препарата для использования по их целевому назначению. Термин включает такие показатели, как подлинность, дозировка и чистота» [1].

Одним из этапов контроля качества является входной контроль сырья и материалов. В процессе данного этапа проводится комплексный анализ и тестирование поставляемых сырья и материалов – печатной и упаковочной продукции, – которые используются в производстве лекарственных препаратов [2]. Это является важнейшей составляющей контроля качества, поскольку он определяет начальное качество сырья и материалов и влияет на последующие этапы производства лекарственных препаратов. Данный этап гарантирует, что сырье, к которому относятся субстанции и вспомогательные вещества, соответствует установленным стандартам качества и безопасности.

Фармацевтическая субстанция – лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность [3]. Лидерами по экспорту фармацевтических субстанций являются Индия и Китай [4, 5], поскольку эти страны имеют низкие производственные издержки, связанные с дешевой рабочей силой, а также обладают развитым техническим обеспечением. Эти факторы позволяют поставлять субстанции по более низким ценам в сравнении с европейскими субстанциями, что улучшает конкурентные позиции на мировом фармацевтическом рынке. Однако недобросовестность некоторых производителей ставит под угрозу качество субстанций из-за желания снизить затраты на производство и увеличить прибыль компании.

Проблема качества фармацевтических субстанций представляет серьезный вызов для фармацевтической промышленности, так как качество сырья и ингредиентов, используемых в производстве лекарственных препаратов, непосредственно влияет на безопасность, эффективность и стабильность конечного продукта.

Целью настоящей работы является изучение причин несоответствия качества фармацевтических субстанций, а также разработка рекомендаций для отдела контроля качества в отношении выявленных некачественных субстанций.

В качестве основных причин несоответствия качества поставляемых субстанций можно выделить следующие:

1. Фальсифицированные субстанции;
2. Низкое качество продукции или несоответствие стандартам;
3. Различия стандартов и требований нормативной документации в разных странах.

В соответствии с ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 фальсифицированное лекарственное средство – лекарственное средство, сопровождаемое ложной информацией о его составе и (или) производителе [6]. Фальсификация фармацевтических субстанций представляет серьезную проблему для фармацевтической промышленности с негативными последствиями для здоровья пациентов, репутации компании и безопасности общества в целом. Фальсифицированные субстанции могут содержать недостаточное количество активного ингредиента, неверные компоненты или даже опасные добавки, что может привести к недостаточной эффективности лечения, развитию побочных эффектов, ухудшению состояния пациентов и даже угрожать жизни в случае несвоевременного выявления фальсификата. В связи с чем необходимо особенно тщательно проверять и анализировать поставляемые субстанции от новых производителей, включая соответствующую документацию.

В случае выявления фальсификата в ходе анализа образцов отдел контроля качества должен незамедлительно уведомить вышестоящее руководство предприятия о ситуации, также необходимо составить детальный отчет о проведенных анализах, результатах тестирования и потенциальных последствиях использования такой субстанции. После проведения всех необходимых проверок и подтверждения факта фальсификации, отдел контроля качества должен рекомендовать уничтожение проблемной субстанции для предотвращения возможных угроз здоровью пациентов в соответствии с ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 [6]. Следующим этапом является расследование, в ходе которого выявляются причины появления фальсифицированной субстанции на предприятии. На основе этого анализа должны быть разработаны и внедрены меры предотвращения подобных ситуаций в будущем, включая усиленный контроль поставщиков субстанций, внутренних процессов, а также обучение сотрудников.

Когда речь идет о низком качестве субстанции или же несоответствии установленным стандартам, подразумеваются недоброкачественные лекарственные средства. Недоброкачественное лекарственное средство – лекарственное средство, не соответствующее требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия требованиям нормативной документации или нормативного документа [6]. Также к данному понятию относят лекарственное средство с истекшим сроком годности [7, 8]. Использование недоброкачественных субстанций может иметь серьезные негативные последствия для здоровья и безопасности пациентов, например, риск заболеваний, аллергические реакции, а также инфекции и отравления. Такие субстанции могут быть неэффективными при лечении, содержать недостаточное количество активных веществ, а также содержать нежелательные примеси. Реагирование отдела контроля качества на выявление субстанций низкого качества должно соответствовать тому же алгоритму, что и при выявлении фальсифицированных субстанций [9].

Различные страны имеют разные стандарты качества и требования к производству и контролю фармацевтических продуктов, что может привести к несоответствию и различиям в качестве субстанций, поставляемых из одной страны в другую. Речь идет об установлении разными странами собственных стандартов качества, включая требования к процессу производства, условиям хранения, транспортировке и контролю качества продукции. Также может различаться использование методов анализа и испытаний для оценки качества фармацевтических субстанций, что может в свою очередь привести к различным результатам и интерпретации данных о качестве продукта. Вместе с тем различия могут касаться документации и информации, которую требуют при регистрации субстанций. Если поставщик не предоставляет требуемую документацию фармацевтическому предприятию, возникают проблемы с регистрацией и законным использованием продукции в стране заказчика.

Данная проблема приводит к решению о воссоздании отечественной базы производства субстанций, которая будет удовлетворять потребностям России и ускорит процесс импортозамещения и уменьшения зависимости от других стран, а также способствует уменьшению влияния различия нормативной документации стран заказчика и производителя субстанций.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что в случае выявления каких-либо несоответствий качества поставляемой продукции, идет работа именно с поставщиками и производителями фармацевтических субстанций. Это говорит о важности выбора добросовестного поставщика и/или производителя субстанций, выявлении поставщика, продукция которого будет соответствовать стандартам и требованиям нормативной документации, а также об ограничении количества поставщиков, чтобы лучше контролировать процесс поставок [10].

В заключение данной работы можно сделать следующие выводы:

1. Основными причинами некачественных фармацевтических субстанций являются фальсифицированные субстанции, низкое качество продукции и ее несоответствие установленным требованиям и стандартам, а также различие в нормативной документации различных стран.

2. Прежде всего, необходимо выбирать добросовестных поставщиков фармацевтических субстанций, у которых проверены соответствующие документы, установлена цепь поставки, проведены требуемые аудиты производителей субстанций, а также с которыми согласованы требования к качеству продукции.

3. В случае выявления фальсифицированных и низкокачественных субстанций отдел контроля качества обязан не допустить попадания такого сырья в производственный процесс.

4. Для решения вышеперечисленных проблем необходимо восстановить отечественное производство фармацевтических субстанций, чтобы снизить риск несоответствия качества субстанций.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00 Экономика и экономические науки

06.81.00 Экономика и организация предприятия. Управление предприятием

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А. Н., Реутская Л. А., Байдуллаева Ш. А., Горячев Д. В., Гавришина Е. В., Ниязов Р. Р. Качество лекарственных препаратов. Суть вопроса и зарубежный опыт // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2014. № 10. С. 14-27.

2. Позднякова К. С., Минин О. В. Организация процесса контроля качества на производстве // Интерэкспо Гео-Сибирь. 2018. № 9. С. 50-52.

3. Государственная Фармакопея XV, ОФС.1.1.0006 «Фармацевтические субстанции».

4. Логина М. В., Родыгина Н. Ю., Мусихин В. И. Развитие экспорта России продукции фармацевтической промышленности в Индию // Образование и право. 2021. № 3. С. 186-208. DOI:10.24411/2076-1503-2021-00153.

5. Костин К. Б. Перспективы развития фармацевтического рынка в странах БРИКС // Известия Санкт-Петербургского государственного экономического университета. 2019. № 4. С. 32-39.

6. «Об обращении лекарственных средств»: Федеральный закон от 04.08.2023 № 61-ФЗ // Российская газета. 2010. № 474. С. 4.

7. Иликбаева Е. С. Фальсифицированные, недоброкачественные и незарегистрированные лекарственные средства как предмет преступления, предусмотренного статьей 238. 1 уголовного кодекса Российской Федерации // Вестник Краснодарского университета МВД России. 2017. № 2 (36). С. 76-79.

8. Двоеглазов В. А. Соотношение понятий недоброкачественное, фальсифицированное и контрафактное лекарственное средство // Рос. следователь. 2014. № 13. С. 18-22.

9. Пожилова Е. В., Новиков В. Е., Гусева Е. С., Савченко А. В. Фальсифицированные лекарственные средства и борьба с ними в Российской Федерации // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020. № 18 (1). С. 63-70.

10. Цыплов Е.А., Новиков В.А., Иванова Т.И., Шапагатов С.Р. Совершенствование процессов контроля качества продукции на промышленном предприятии // Форум молодых ученых. 2018. № 10 (26). С. 1277-1282.

## SUMMARY

### IDENTIFICATION OF SUBSTANDARD SUBSTANCES AND DEVELOPMENT OF RECOMMENDATIONS FOR THE QUALITY CONTROL DEPARTMENT OF A PHARMACEUTICAL COMPANY

**Malashchenko E.V.**, 1<sup>st</sup> year master student (ORCID: 0009-0001-6552-0627)

Adviser: **Kovalenko A.V.**, Candidate of Economic Sciences, Docent,

Associate Professor of the Department of Economics and Management (ORCID: 0000-0002-0314-841X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** ekaterina.malashchenko@spcpcu.ru

This article examines the role and importance of the Quality control Department (QCC) as a structural unit of a pharmaceutical enterprise. The essence of incoming control of raw materials used in the production of pharmaceuticals is shown. The reasons of non-compliance of the quality of pharmaceutical substances (APS) with the established standards and requirements are studied. The concepts of falsified and substandard drug are considered. Recommendations for the work of the quality control department in case of detection of non-compliance with the quality of pharmaceutical substances are offered.

**Key words:** *quality control department, pharmaceutical enterprise, quality control, substance, substandard substances, quality non-compliance, pharmaceuticals.*

## REFERENCES

1. Vasiliev A.N., Reutskaya L.A., Baidullaeva S.A., Goryachev D.V., Gavrishina E.V., Niyazov R.R. Quality of medicines. The essence of the issue and foreign experience // *Remedium. Journal of the Russian market of drugs and medical equipment.* 2014. No 10. PP. 14-27. (In Russ)
2. Pozdnyakova K.S., Minin O. V. Organisation of the quality control process in production // *Interexpo Geo-Siberia.* 2018. No 9. PP. 50-52. (In Russ)
3. State Pharmacopoeia XV, OFS.1.1.0006 «Pharmaceutical substances». (In Russ)
4. Logina M. V., Rodygina N. Y., Musikhin V. I. Development of Russian exports of pharmaceutical products to India // *Education and Law.* 2021. No 3. PP. 186-208. DOI:10.24411/2076-1503-2021-00153. (In Russ)
5. Kostin K. B. Prospects for the development of the pharmaceutical market in the BRICS countries // *Izvestiya St. Petersburg State University of Economics.* 2019. No 4. PP. 32-39. (In Russ)
6. «On the circulation of medicines»: Federal Law dated August 4, 2023 No. 61-FZ // *Russian newspaper.* 2010. No. 474. PP. 4. (In Russ).
7. Ilikbayeva E. C. Falsified, substandard and unregistered medicines as the subject of the offence under Article 238. 1 of the Criminal Code of the Russian Federation // *Bulletin of Krasnodar University of the Ministry of Internal Affairs of Russia.* 2017. No 2 (36). PP. 76-79. (In Russ)
8. Dvoeglazov V. A. Correlation of the concepts of poor-quality, falsified and counterfeit medicines // *Ros. investigator.* 2014. No 13. PP. 18-22. (In Russ)
9. Pozhilova E. V. V., Novikov V.E., Guseva E. S., Savchenko A. V. Falsified drugs and the fight against them in the Russian Federation // *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2020. No 18 (1). PP. 63-70. (In Russ)
10. Tsyplov E.A., Novikov V.A., Ivanova T.I., Shapagatov S.R. Improvement of product quality control processes at the industrial enterprise // *Forum of Young Scientists.* 2018. No 10 (26). PP. 1277-1282. (In Russ)

УДК 615.3

### ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОГО РЫНКА ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Осипова Ю.С.**, маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0004-7316-1697)

Руководитель: **Коваленко А.В.**, кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления (ORCID: 0000-0002-0314-841X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** yuliya.osipova@spcpcu.ru

В данной статье рассмотрены виды иммунотропных препаратов и направления их применения. Иммуностимулирующее лечение в настоящее время является важным звеном современной медицины, обладающим большим потенциалом и направленностью действия. В связи с этим растет актуальность разработок в этой сфере. Перспективные разработки отечественных фармацевтических компаний и научно-исследовательских институтов могут помочь в лечении целого спектра сложных и неизлечимых ранее заболеваний.

**Ключевые слова:** *иммунотропные препараты, иммуномодуляторы, иммуностимуляторы, иммунодепрессанты, инфекционные заболевания, внутриклеточный иммунитет.*

В настоящее время растет количество инфекционных заболеваний, включая вирусные, бактериальные и грибковые. Проблема устойчивости возбудителей различных заболеваний к антибиотикам и другим препаратам стала реальной угрозой. Поэтому акцент в лечении переключается на укрепление и поддержание иммунитета. Очень часто нарушение функционирования иммунной системы приводит к осложнениям и делает неэффективной основную терапию, а иногда увеличивает риск летальности.

**Целью** данной работы является анализ перспективных направлений развития российского рынка иммуностропных препаратов.

**Задачи:**

1. Рассмотреть понятие иммуностропных препаратов и их виды.
2. Изучить последние отечественные разработки препаратов данной группы.

Применение иммуностропных препаратов является актуальным направлением в современной медицине, так как это помогает регулировать и укреплять иммунный ответ, повышая его эффективность в борьбе с инфекциями и другими патологическими процессами.

В классе иммуностропных средств выделяют три группы: иммуномодуляторы, иммуностимуляторы, иммунодепрессанты. Названия этих групп препаратов похожи, но сами лекарства могут обладать противоположным действием.

Вещества, которые способны оказывать влияние на иммунную систему организма называются иммуномодуляторами. Иммуномодуляторы по своей природе способны как стимулировать, активировать иммунитет в случае его ослабления, так и помогают снизить активность иммунного ответа, снижая воспаление и подавляя аутоиммунные реакции. В первом случае они помогают усилить защитные функции организма, повышают активность иммунных клеток, таких как лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты и макрофаги. Это способствует быстрому и эффективному уничтожению патогенов, не давая им размножаться и вызывать развитие болезни. А во втором случае иммуномодуляторы могут применяться при аллергических реакциях и аутоиммунных заболеваниях, когда иммунная система организма агрессивно реагирует на собственные ткани и клетки. Иммуномодуляторы используются для укрепления и модуляции иммунного ответа организма в различных патологических состояниях, таких как инфекционные заболевания, аутоиммунные заболевания, аллергические реакции и онкологические заболевания.

Если иммуномодуляторы относятся к лекарствам, которые снижают повышенные и повышают сниженные показатели иммунитета, то иммуностимуляторы, как и следует из их названия, отвечают за стимуляцию иммунитета, т.е. преимущественно усиливают его, поднимая имеющиеся показатели. Эти препараты усиливают активность иммунной системы без учета ее первоначального состояния. Эти биологически активные вещества доводят пониженные показатели иммунитетной защиты до нормальных значений.

Имунодепрессанты позволяют снижать избыточный иммунный ответ, что часто требуется при аутоиммунных заболеваниях, когда иммунная система атакует клетки собственного организма, при трансплантации органов, чтобы избежать отторжения пересаженного органа.

При исследовании российского рынка иммуностропных препаратов можно отметить интересные разработки, которые являются перспективными для лечения ряда неизлечимых на сегодняшний день заболеваний.

Одним из таких заболеваний является, например, болезнь Бехтерева. Это хроническое воспалительное заболевание, которое поражает преимущественно область позвоночника и суставы. Основными признаками болезни Бехтерева являются боли и жесткость в позвоночнике, особенно в нижней части спины и в области крестца. Постепенно суставы позвоночника становятся менее подвижными, что может привести к сколиозу и анкилозам (облитерации суставов). Кроме того, болезнь может поражать другие суставы, такие как тазобедренные, коленные и плечевые. Причина возникновения болезни Бехтерева не полностью изучена, но считается, что на нее оказывают влияние генетическая предрасположенность и факторы неблагоприятной окружающей среды. Лечение болезни Бехтерева направлено на снятие боли, улучшение подвижности суставов и контроль воспаления. Однако пока полностью вылечить заболевание не представляется возможным.

Как сообщает фармацевтическая компания Biocad, ей удалось добиться первого в истории клинического случая, когда получилось остановить развитие болезни Бехтерева на длительный срок. После введения препарата пациент с болезнью Бехтерева достиг долгосрочной ремиссии при приеме препарата в течение трех лет, побочных эффектов не наблюдалось. Новый препарат сенипрутут, как ожидает компания Biocad в будущем, сможет помогать людям не только для терапии болезни Бехтерева, но и при лечении различных заболеваний, таких как: ювенильный идиопатический артрит, псорнатический артрит, острый неинфекционный уевент, болезнь Крона. В связи с проведением исследований компании Biocad было выдано Минздравом разрешение на проведение третьей фазы клинических исследований препарата, которые будут проведены в нескольких городах, в специальных исследовательских центрах, в таких как Москва, Нижний Новгород, Санкт-Петербург, Ярославль и другие. По данным компании лекарственный препарат будут вводить в виде инфузий 842 пациентам с болезнью Бехтерева. Завершение третьей фазы клинических исследований запланировано на 2030 год.

Специалисты в Сеченовском университете разработали специальный метод, который позволяет «настроить» внутриклеточный иммунитет человека. Благодаря такому методу будет возможно создать иммуностропные препараты, а именно иммуностимуляторы направленного действия без побочных эффектов, что впоследствии позволит определить новый класс препаратов. Данный метод может позволить специалистам настроить силу активации вирусных генов, управлять ею. При инфицировании клетки заложенные в ней эволюционные противовирусные программы способны бороться с вирусом: подавлять его репликацию, противодействовать ему, распознавать вирусные белки, нуклеиновые кислоты в ядре или цитоплазме клеток. Поскольку на протяжении многих лет вирусы научились адаптироваться, подавлять противовирусную защиту, а в каких то случаях и вовсе «прятаться» от иммунного ответа, то необходимо обходить все этапы

и воздействовать напрямую на противовирусный ген, моделируя его активность. Настроить активность гена можно с помощью использования такого понятия как уровень активации, он представляет собой то, с какой силой противовирусный фактор действует в клетке, а также подавляет размножение вируса. Так разработанный способ решили проверить на модели вируса гепатита В. Удалось активировать противовирусные факторы, которые относятся к внутриклеточному иммунитету. Это способствовало снижению размножения вируса гепатита В на целых 90-99 %.

В мировой практике ранее уже предпринимались попытки активировать противовирусные факторы с помощью сверхвысокой дозы интерферонов, но выяснилось то, что такие дозы нельзя использовать у пациентов, поскольку образуются тяжелые побочные эффекты. Поэтому метод ученых Сеченовского университета позволил это сделать впервые, что заслуживает особого внимания при дальнейших разработках.

При использовании метода за основу берется геномный редактор CRISPR/Cas. Он привлекает к конкретному противовирусному гену факторы активации. Поэтому данный подход позволяет активировать любой ген, а также противовирусный фактор.

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке присутствует достаточно большое количество иммунотропных препаратов, которые официально зарегистрированы и разрешены для медицинского применения, а также имеются отечественные разработки лекарственных препаратов с положительными результатами, что может существенно облегчить последующее изучение иммунотропных препаратов и способствовать открытию новых методов борьбы с различными заболеваниями.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

УДК 338.28

### ОСОБАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗОНА НОВООРОЛОВСКАЯ КАК КАТАЛИЗАТОР РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

Потапова К.Э., маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0007-6835-5202)

Руководитель: Коваленко А.В., кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления (ORCID: 0000-0002-0314-841X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ksenia.potapova@spcpcu.ru

Инвестиции способствуют экономическому развитию, технологическому прогрессу, повышению квалификации, обмену информацией и другим факторам, улучшающим социально-экономическую жизнь страны. Для привлечения иностранных инвесторов страны используют различные инструменты, среди которых особые экономические зоны (ОЭЗ). Сегодня ОЭЗ играют важную роль в развитии многих стран, в том числе и России. В ОЭЗ заинтересованы как государство, так и инвесторы. Была поставлена следующая задача: рассмотреть особую экономическую зону Санкт-Петербург, площадку Новоорловская на предмет деятельности ее резидентов. Основной целью данной работы является изучение функциональности фармацевтических предприятий на определенной территории. Статья исследует деятельность особых экономических зон как одного из эффективных инструментов региональной политики государства.

**Ключевые слова:** особая экономическая зона, фармацевтическая компания, резидент, лекарственные препараты.

Особая экономическая зона – это территория, на которой устанавливаются специальные правила для проведения предпринимательской деятельности и деятельности федеральных компаний с целью привлечения инвестиций, создания новых рабочих мест и стимулирования экономического развития. Эти зоны обычно предлагают налоговые льготы, таможенные преференции, упрощенные процедуры ведения бизнеса и другие преимущества для инвесторов. В разных странах могут существовать различные виды особых экономических зон, такие как свободные торговые зоны, промышленные парки, технопарки и т. д. Особые экономические зоны (ОЭЗ) создаются с целью стимулирования экономического развития определенных регионов или отраслей путем предоставления различных льгот и преференций для инвесторов. Существует несколько типов особых экономических зон, расположенных на территории России. Основными преимуществами к их внедрению являются:

- привлечение инвестиций. Здесь инвесторам предлагаются всевозможные льготы, преследуя идею задержать как можно больше инвесторов и предложить им наилучшие условия.
- появление вакантных мест. Создание и развитие ОЭЗ требуют рабочих рук, тем самым в регионе снижается уровень безработицы.
- развитие инфраструктуры. Правительство региона, в котором планируется создание ОЭЗ, обычно воплощает идею строительства транспортной магистрали и социально значимых объектов вблизи ОЭЗ.
- увеличение и повышение экспортных связей. Создание ОЭЗ способствует увеличению объемов вывоза товара и улучшению качества внешнеторгового оборота.

- технологический прогресс. ОЭЗ обычно стимулируют привлечение новых технологий и инноваций, что способствует развитию экономики и повышению конкурентоспособности компаний.
- экономическое разнообразие. ОЭЗ могут способствовать распределению инвестируемых средств между различными объектами вложения и развитию новых отраслей, что уменьшает зависимость от определенных секторов и повышает устойчивость экономики.

Исследована площадка Новоорловская в особой экономической зоне Санкт-Петербург. Новоорловская – это территория технико-внедренческого типа, созданная для развития промышленного производства и привлечения инвестиций в данный регион. Новоорловская зона включает в себя производственные предприятия, инфраструктуру, жилые районы и другие объекты, способствующие развитию экономики и обеспечению рабочих мест.

Предпосылками к созданию площадки Новоорловской, включенной в особую экономическую зону Санкт-Петербург, стали:

- изменение геополитической обстановки,
- проводимая политика импортозамещения,
- потребность не только жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области, но и остальных субъектов России в лекарственных препаратах.

Она предоставляет уникальные возможности для привлечения инвестиций и создания благоприятных условий для работы крупных компаний из различных отраслей промышленности. Благодаря этому, здесь развивается экономика региона, и появляются новые вакантные места. Большинство резидентов относятся к представителям фармацевтической промышленности. Фармацевтические резиденты Новоорловской зоны – это профессионалы по изготовлению лекарственных препаратов и не только, которые прошли специальную подготовку и занимаются научной и промышленной деятельностью. Они осуществляют разработку, производство, продажу и распространение лекарственных средств и медицинских изделий на территории данной особой экономической зоны. Основная задача – обеспечить население северо-западного региона качественными безопасными лекарственными средствами, многие из которых входят в перечень ЖНВЛП. На сегодняшний момент перед государством остро стоит тема политики импортозамещения лекарственных препаратов. Создание особых экономических зон послужило стимулом для возникновения и развития собственных производств.

В 2006 году появилась особая экономическая зона Санкт-Петербург. По структуре видно, что из 26 компаний 18 являются фармацевтическими резидентами, что составляет 69 % от общего числа. Одной из первых российских фармкомпаний резидентов «Новоорловской» стал завод «ВЕРТЕКС». Миссия компании состоит в заботе об улучшении качества жизни и укреплении здоровья людей посредством производства эффективных, безопасных, качественных и доступных лекарств. Среди выпускаемой продукции безрецептурные и рецептурные АС, косметика и БАДы, а также изделия медицинского назначения в области аллергологии, дерматологии, кардиологии и других. В 2014 году компания получила разрешение на ввод объекта в эксплуатацию и свидетельство о регистрации права собственности. Для эксплуатации нового производства Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения выдала резиденту лицензию на осуществление фармацевтической деятельности. По данным фармкомпаний, продуктовый портфель насчитывает более 370 наименований. Предприятие работает, соблюдая все основные стандарты, например, такие как GMP, ISO 9000, ISO 22000.

Резидентом ОЭЗ Новоорловская с 2011 года является ООО «Новартис Нева». На нем ведется разработка, строительство и сертификация современного фармацевтического производства, которое соответствует требованиям международного стандарта надлежащей производственной практики для лекарственных средств (GMP), с производственной мощностью 1,5 млрд рублей единиц твердых фармацевтических препаратов для перорального применения (таблетки, покрытые оболочкой или без нее, порошки и капсулы) в год; а также проведение лабораторных испытаний, которые являются частью процесса разработки инновационных фармацевтических продуктов; координация и проведение лабораторных работ; участие в других инновационных фармацевтических проектах, включая разработку новых лекарственных средств, на территории Российской Федерации; производство инновационных запатентованных фармацевтических продуктов и высококачественных современных дженериков.

Ярким резидентом ОЭЗ Новоорловская служит предприятие АО «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД», которое функционирует на площадке Новоорловская с 2016 года. Оно занимается производством противоопухолевых препаратов и препаратов из перечня «12-ВЗН». Данные лекарственные препараты компании используются для лечения сложнейших хронических заболеваний таких, как онкология, туберкулез, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), сахарный диабет, гепатит. Продуктовый портфель насчитывает около 300 позиций лекарственных препаратов и более чем 60 наименований фармсубстанций, 80 % из которых входят в перечень ЖНВЛП. Созданы условия для полного производственного цикла. В настоящий момент группа компаний «ФАРМАСИНТЕЗ» представлена во многих странах. Организация отличается развитой дистрибуторской сетью, имея более 50 трейдеров в странах СНГ, АСЕАН, МЕНА, Латинской Америки. Осуществляют непрерывные поставки социально-значимых препаратов иностранным покупателям уже почти 10 лет.

ООО «Балтфарма» – еще один действующий фармрезидент Новоорловской зоны. ООО «Балтфарма» получило разрешение на строительство завода в ОЭЗ «Санкт-Петербург» в 2020 году. «Балтфарма» осуществляет организацию высокотехнологичного научно-производственного предприятия полного цикла от разработки новых технологий синтеза химических веществ и фармацевтических субстанций, масштабирования этих технологий для промышленного применения, до производства фармацевтических субстанций и малых серий готовых лекарственных форм. Доля продуктового портфеля составляет 5,3 % от общего объема рынка АФС РФ в денежном выражении на 2018 год. Направления деятельности производства:

- производство химических веществ и активных фармацевтических субстанций, соответствующих требованиям надлежащей производственной практики (GMP);

- технологический инжиниринг и подготовка к трансферу технологий;
- производство малых серий фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм для целей проведения исследований;
- внедрение прорывных технологий синтеза АФС с использованием микро- и микрореакторов;
- разработка технологических регламентов и внедрение высокотехнологичного оборудования для синтеза химических веществ;
- разработка лабораторных и пилотных технологий очистки АФС.

Преимущество деятельности резидентов особой экономической зоны Новоорловская выражается в том, что им предоставлены следующие льготные условия:

- 2 % налог на прибыль (2 % в ФБ в течение 6 налоговых периодов, с налогового периода, в котором получена первая прибыль; 7 % в течение последующих 4 налоговых периодов (2 % ФБ + 5 % РБ); 15,5 % по истечении 10 налоговых периодов (2 % ФБ + 13,5 % РБ));
- 0 % налог на имущество (в течение 10 лет с момента постановки на учет);
- 0 % налог на транспорт (на транспортное средство, которое используется на территории ОЭЗ в течение 5 лет с момента его регистрации);
- ставка страховых взносов 7,6 % для IT-компаний;
- 0 % налог на землю (в течение 5 лет с месяца получения права собственности).

Таможенные льготы:

- режим свободной таможенной зоны, позволяющий на льготных условиях ввозить оборудование и компоненты.

Льготы на аренду и выкуп земельных участков:

- аренда – 2 % от кадастровой стоимости в год;
- выкуп – 25 % от кадастровой стоимости.

Благодаря инвестициям в развитие инфраструктуры и технологий, компании на Новоорловской площадке обеспечивают высокое качество продукции, соответствующее международным стандартам. Это позволяет им успешно конкурировать на рынке и экспортировать свою продукцию.

В рамках особых экономических зон идет развитие промышленности, в частности, фармацевтической, если смотреть на примере зоны Санкт-Петербург. Особая экономическая зона Новоорловская является примером зоны, где активно развивается фармацевтическая промышленность. Все это осуществляется в рамках политики импортозамещения. Выпуск продукции позволяет решить проблему лекарственной безопасности и обеспечения лекарственными средствами всю страну. В Новоорловской особой экономической зоне предоставляются льготы для фармацевтических компаний, включая высвобождение от налогов, упрощенные процедуры регистрации и лицензирования. Благодаря этим мерам, компании, занимающиеся производством лекарственных средств, активно развиваются и расширяют производственные мощности в этой зоне.

Кроме того, на Новоорловской площадке созданы благоприятные условия для развития фармацевтической отрасли, включая налоговые льготы, доступ к квалифицированной рабочей силе и содействие со стороны государства. Все это способствует привлечению инвестиций, созданию новых рабочих мест и обеспечению устойчивого развития фармацевтической промышленности на этой территории.

Новоорловская площадка в России, действительно, является успешным примером развития фармацевтической промышленности. На этой площадке расположены несколько фармацевтических компаний, которые занимаются производством лекарственных препаратов и медицинской продукции.

Таким образом, Новоорловскую площадку можно рассматривать как успешный пример реализации фармацевтического производства, который способствует развитию отрасли и экономическому росту региона.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00 Экономика и экономические науки

06.81.00 Экономика и организация предприятия. Управление предприятием

## ЛИТЕРАТУРА

1. Малинина Г.Г. Особые экономические зоны: опыт и перспективы развития // Особые экономические зоны. 2019. № 1. С. 8-10.

2. Приоритеты импортозамещения ОЭЗ: биофармацевтика. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/priority-importozamesheniya-oez-biofarmatsevtika> (дата обращения 22.01.2024).

3. Особая фармацевтическая зона. URL: <https://www.kommersant.ru/doc/1664927> (дата обращения 16.11.2023).

4. Основные параметры концепции создания фармацевтического кластера в Санкт-Петербурге. Задачи и пути решения. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-parametry-kontseptsii-sozdaniya-farmatsevticheskogo-klastera-v-sankt-peterburge-zadachi-i-puti-resheniya-1> (дата обращения 21.01.2024).

5. В Петербурге наладят производство 30 лекарств, из которых 20 прежде в стране не выпускались. URL: <https://rg.ru/2022/10/03/reg-szfo/farma-nabiraet-temp.html> (дата обращения 21.01.2024).

## SUMMARY

### NOVOORLOVSKAYA SPECIAL ECONOMIC ZONE AS A CATALYST FOR THE DEVELOPMENT OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY IN THE NORTHWESTERN REGION OF RUSSIA

Potapova K.E., 1<sup>st</sup> year master student (ORCID: 0009-0007-6835-5202)

Adviser: Kovalenko A.V., Candidate of Economic Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Economics and Management (ORCID: 0000-0002-0314-841X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: ksenia.potapova@spcpcu.ru

Investments contribute to economic development, technological progress, professional development, information exchange and other factors that improve the socio-economic life of the country. To attract foreign investors, countries use various tools, including special economic zones (SEZs). Today, SEZs play an important role in the development of many countries, including Russia. Both the state and investors are interested in the SEZ. The following task was set: to consider the special economic zone of St. Petersburg, the Novoorlovskaya site for the activities of its residents. The main purpose of this work is to study the functionality of pharmaceutical enterprises in a certain area. The article explores the activities of special economic zones as one of the effective tools of the regional policy of the state.

**Key words:** *special economic zone, pharmaceutical company, resident, medicines.*

## REFERENCES

1. Malinina G.G. Special economic zones: experience and development prospects // Special economic zones. 2019. No.1. PP. 8-10. (In Russ).
2. Priorities of SEZ import substitution: biopharmaceutics. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/priority-importozamesheniya-oez-biofarmatsevtika> (Accessed: 22.01.2024). (In Russ).
3. Special pharmaceutical zone. URL: <https://www.kommersant.ru/doc/1664927> (Accessed: 16.11.2023). (In Russ).
4. The main parameters of the concept of creating a pharmaceutical cluster in St. Petersburg. Tasks and solutions. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-parametry-kontseptsii-sozdaniya-farmatsevticheskogo-klastera-v-sankt-peterburgezadachi-i-puti-resheniya-1> (Accessed: 21.01.2024). (In Russ).
5. In St. Petersburg, the production of 30 medicines will be established, of which 20 have not been produced in the country before. URL: <https://rg.ru/2022/10/03/reg-szfo/farma-nabiract-temp.html> (Accessed: 21.01.2024). (In Russ).

УДК 661.12, 339.13

### КЛАССИФИКАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА ПО СТЕПЕНИ ИННОВАЦИОННОСТИ ИХ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Савинкова А.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: Трофимова Е.О., доктор фармацевтических наук, профессор (ORCID: 0000-0002-4940-9953)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: savinkova.anna@spcpcu.ru

Цель исследования состояла в классификации фармацевтических компаний Санкт-Петербурга по степени инновационности их деятельности на основе анализа номенклатуры лекарственных препаратов, находящихся в основе их продуктового портфеля и портфеля разработок. Анализ портфелей проведен с использованием базы данных компании DSM Group и реестра разрешенных клинических исследований. В соответствии с данным подходом с учетом различных категорий продуктов были сформированы три группы компаний: с высоким, средним и низким уровнем инновационности. Результаты проведенной классификации показали, что основная часть компаний Санкт-Петербурга ориентирована на разработку и производство воспроизведенных препаратов. Относительно высокий уровень инновационности присущ биотехнологическим компаниям полного производственного цикла.

**Ключевые слова:** *фармацевтические компании Санкт-Петербурга, инновации, степень инновационности, продуктовый портфель, портфель разработок, лекарственные препараты, фармацевтический рынок.*

Важной предпосылкой развития российской фармацевтической промышленности явилась принятая в 2009 году стратегия «Фарма-2020», в рамках реализации которой была построена современная отрасль, способная производить не только дженерики и биоаналоги, но также отчасти и оригинальные препараты. За счет модернизации и расширения производственных мощностей, трансфера технологий, введения правила «третий лишний», создающего приоритет для продукции локального производства в системе госзакупок, во многом была решена задача «дженерикового» импортозамещения, но при этом была также создана инфраструктура и запущен процесс инновационных разработок.

Одной из целей проводимой промышленной политики было создание и развитие высокотехнологичных фармацевтических кластеров. Преимущество работы в кластерах для его субъектов заключалось в их локализации на одной территории [1]. Ключевая роль в развитии кластеров отводилась государству, которое на условиях государственно-частного партнерства должно было обеспечить создание инфраструктуры, ориентированной на снижение издержек бизнеса, а также создать предпосылки для эффективного сотрудничества глобальных и местных представителей фармацевтической и медицинской промышленности. В 2010 году правительством Санкт-Петербурга была принята концепция создания фармацевтического кластера, который в результате стал одним из драйверов развития российской фармацевтической промышленности в период ее модернизации [2]. На начало 2024 года петербургский фармацевтический кластер объединял 167 участников<sup>1</sup>. Значительная часть вновь созданных научно-производственных комплексов сосредоточена в ОЭЗ Санкт-Петербурга (объем инвестиций составил более 60 млрд руб.).

Недавно принятая стратегия «Фарма-2030» сместила акценты в сторону «инновационного» импортозамещения и локализации производства по полному производственному циклу стратегически значимых лекарственных препаратов (ЛП), что должно обеспечить лекарственную независимость страны от зарубежных производителей. Готовность и стремление компаний разрабатывать инновационные препараты во многом определяется реализуемой бизнес-моделью, достигнутыми масштабами и успешностью бизнеса. В настоящее время российскими фармацевтическими компаниями успешно реализуются 4 вида основных бизнес-моделей: биотехнологические компании полного цикла производства, дженериковые компании с широким номенклатурным портфелем, специализированные фармацевтические производственные компании, производители активных фармацевтических субстанций (АФС) [3]. Из перечисленных бизнес-моделей только биотехнологические и специализированные компании обладают продуктовыми портфелями, в которых присутствуют инновационные ЛП.

Единого подхода к определению и оценке уровня инновационности компаний и производимой ими продукции не существует, поскольку природа и разнообразие инноваций со временем менялась и требовала новых подходов к измерению. Современная оценка инноваций в глобальном масштабе базируется на четвертой редакции Руководства Осло, принятой в 2018 году [4]. Под инновацией понимается новый или усовершенствованный продукт или процесс, который значительно отличается от предыдущих продуктов или процессов, доступен для потенциальных пользователей (продукт) или внедрен (процесс). В действующей редакции руководства остались две классификационные группы инноваций: продуктовые и процессные, в которые были интегрированы ранее выделяемые также организационные и маркетинговые инновации. Для измерения инновационной активности, согласно рекомендациям Руководства Осло, существуют два основных семейства научно-технических показателей – это ресурсы, выделяемые на исследования и разработки, и патентная статистика.

В России для официальной статистической оценки инновационной деятельности в отдельных отраслях экономики используется такой показатель, как «Удельный вес организаций, осуществляющих технологические инновации, в общем количестве обследованных организаций». Данный показатель несколько противоречит подходу Руководства Осло, так как в четвертой редакции этого документа уже окончательно отказались от понятия «технологические инновации», которое ранее объединяло в единую категорию (более высокой иерархии) продуктовые и процессные инновации. Росстатом для оценки осуществления организациями технологических инноваций (согласно форме федерального статистического наблюдения № 4–инновация «Сведения об инновационной деятельности организации») в выборку включаются не только те организации, которые имели фактические затраты на инновационную деятельность, выполняли научные исследования и разработки или отгружали инновационную продукцию в отчетном году, но и организации, начавшие деятельность в отчетном году. Согласно Росстату, продукция, произведенная организацией в течение первых 3-х лет ее существования, считается инновационной.

В фармацевтической отрасли продуктовые инновации, с точки зрения их конечного назначения и использования, можно разделить по уровню инновационности в зависимости от их фармакотерапевтических и фармацевтических характеристик, при этом наиболее высокими показателями инновационности будут характеризоваться оригинальные препараты, обладающие значительными клиническими преимуществами по сравнению с имеющимися средствами терапии и созданные на основе новых молекул [5]. При данном подходе, с точки зрения рынка, воспроизведенные препараты не относятся к инновациям. В то же время для фармацевтических компаний, внедряющих в свое производство дженерики и биоаналоги, это является инновационной деятельностью, и именно так она и будет квалифицирована Росстатом.

Ценностное предложение фармацевтических компаний формируется продуктовым портфелем. Именно по продуктовому портфелю выведенной на рынок продукции, а также по портфелю перспективных разработок можно судить о степени инновационности компаний. При этом оценивая уровень инновационности продуктовых портфелей, необходимо учитывать уровень инновационности продуктовых инноваций как с точки зрения рынка, так и конкретного предприятия.

Цель данной работы заключается в классификации фармацевтических компаний Санкт-Петербурга по степени инновационности продуктового портфеля и портфеля разработок. Были поставлены следующие задачи:

- выделить критерии для классификации по степени инновационности продуктового портфеля и портфеля разработок;
- провести классификацию фармацевтических компаний Санкт-Петербурга по степени инновационности.

Для исследования были выбраны 14 фармацевтических предприятий Санкт-Петербурга, которые занимаются производством и разработкой ЛП. В выборку не были включены компании, специализирующиеся на производстве АФС.

<sup>1</sup> Кластер медицинской и фармацевтической промышленности // Центр кластерного развития Санкт-Петербурга. URL: <https://spbcluster.ru/klaster-meditsinskoj-i-farmatsevticheskoy-promyshlennosti/> (дата обращения: 09.02.2024).

Продуктовые портфели фармацевтических компаний можно классифицировать как по качественным, так и по количественным характеристикам. Одним из подходов к классификации компаний и их портфелей является разделение по технологическому профилю на производителей ЛП на основе биотехнологических субстанций, на основе низкомолекулярных соединений, а также производителей ЛП из сырья природного происхождения. Компании биотехнологического профиля преимущественно производят ЛП по полному циклу, а компании, специализирующиеся на низкомолекулярных соединениях, в основном занимаются производством только готовых лекарственных форм (ГЛФ), за исключением случаев наличия у них аффилированных производителей субстанций.

К качественным характеристикам продуктового портфеля относятся также соотношение оригинальных и воспроизведенных препаратов, рецептурных и безрецептурных, относящихся (или нет) к перечню ЖНВЛП. Ключевой характеристикой продуктового портфеля, помимо прочего, является также его терапевтическая специализация, ориентация на розничный или государственный сегменты рынка. К количественным характеристикам относятся широта и глубина номенклатуры выпускаемой продукции с учетом числа МНН, торговых наименований (ТН) и отдельных презентаций.

Анализ продуктовых портфелей проведен с использованием базы данных компании DSM Group о продажах ЛП на российском рынке по итогам 2022 г. Доля продаж в сегменте государственных закупок и аптечном сегменте были рассчитаны в стоимостном выражении. Также в качестве исходных данных использовалась информация с сайтов компаний и данные Государственного реестра лекарственных средств. Анализ портфеля разработок проведен с использованием данных, представленных в реестре разрешенных клинических исследований (РКИ) по состоянию на начало 2024 года. Учитывались только те РКИ, которые находятся в состоянии «проводится».

Для решения поставленной задачи определения степени инновационности продуктовых портфелей было выделено несколько групп ЛП. В порядке снижения инновационности выделили следующие категории продуктов: оригинальные препараты на основе новой молекулы / на основе модифицированной молекулы / на основе новой комбинации известных молекул; собственные оригинальные разработки старой генерации; современные воспроизведенные препараты первого поколения; традиционные воспроизведенные препараты. Под современными воспроизведенными и биоаналоговыми препаратами первого поколения имели в виду препараты, которые были зарегистрированы вскоре после окончания патентной защиты оригинального продукта. Под традиционными понимали МНН, которые представлены на рынке более 10 лет и имеют множество версий. Первые три группы препаратов в основном являются рецептурными, традиционные дженерики представлены как рецептурными, так и безрецептурными средствами.

Для классификации фармацевтических компаний Санкт-Петербурга была разработана матрица, учитывающая категории ЛП, которые находятся в основе продуктового портфеля или портфеля разработок. Под основой продуктового портфеля понимали категории ЛП, которые составляют в структуре продаж в стоимостном выражении более 70 %, а под основой портфеля разработок понимали группы ЛП, клинические исследования по которым преобладают в реестре РКИ. В соответствии с данным подходом с учетом различных категорий продуктов были сформированы три группы компаний: компании с высоким, средним и низким уровнем инновационности (см. рисунок). Крайние позиции матрицы (в верхнем левом и нижнем правом углу) в классификации не учитывались в связи с нереалистичностью сочетаний соответствующих им категорий ЛП по продуктовому портфелю и портфелю разработок.

Апробация разработанной классификации для фармацевтических компаний Санкт-Петербурга представлена на рисунке.

		Уровень инновационности продуктового портфеля			
		Основа продуктового портфеля	Воспроизведенные традиционные ЛП	Оригинальные разработки старой генерации / Современные воспроизведенные ЛП первого поколения	Оригинальные ЛП на основе новой молекулы / на основе модифицированной молекулы / на основе новой комбинации известных молекул
Уровень инновационности портфеля разработок	Основа портфеля разработок				<b>Компании с высоким уровнем инновационности</b>  АО «Биокад»
	Оригинальные ЛП на основе новой молекулы / на основе модифицированной молекулы / на основе новой комбинации известных молекул		<b>Компании со средним уровнем инновационности</b>		
	Современные воспроизведенные ЛП первого поколения	ООО «Гротекс», АО «Вертекс», АО «Фармасинтез-Норд»	ООО «Герофарм», ООО «29 февраля», ФГУП СПбНИИВС ФМБА		
	Воспроизведенные традиционные ЛП / Портфель разработок отсутствует	<b>Компании с низким уровнем инновационности</b>			
		АО «Фармпроект», НАО «Северная звезда», АО «Фирма Медполимер»	ООО «НТФФ «Полисан», АО «МБНПК «Цитомед», ПАО «Фармсинтез», ООО «Самсон-Мед»		

Рисунок. Классификационная матрица распределения фармацевтических компаний по степени инновационности продуктового портфеля и портфеля разработок

В результате проведенной классификации большая часть фармацевтических компаний Санкт-Петербурга попала в группы со средним и низким уровнем инновационности. Самый высокий уровень инновационности имеет биотехнологическая компания АО «Биокад» – одна из крупнейших компаний в России полного цикла, ориентированная на сегмент государственных закупок (97,1 %). Основу продуктового портфеля представляют оригинальные препараты на основе новой молекулы или модифицированной молекулы, такие как левилимаб («Илсира»), прололимаб («Фортека»), эмпагфилграстим («Экстимия») и нетакимаб («Эфлейра»), а также современные биоаналоги первого поколения – это препараты бевацизумаб («Авегра»), трастузумаб («Гертикад»), ритуксимаб («Ацеллбия»), интерферон бета-1А («Гебериф») и др. Широта продуктового портфеля компании средняя. Основными терапевтическими направлениями являются препараты для лечения онкологических, аутоиммунных, инфекционных заболеваний. Практически все ЛП компании являются рецептурными и находятся в перечне ЖНВЛП. Портфель разработок ориентирован на оригинальные ЛП на основе новой / модифицированной молекулы и на современные биоаналоги первого поколения. Направления разработок совпадают с основными терапевтическими направлениями компании. На данный момент, согласно реестру РКИ, проводится 48 исследований, относящихся к I-IV фазам, и 4 исследования на биоэквивалентность.

Компании со средним уровнем инновационности разделились на две группы. Так, ООО «Гротекс», АО «Вертекс», АО «Фармасинтез-Норд» являются компаниями неполного цикла, специализирующимися на производстве препаратов на основе низкомолекулярных соединений. АО «Вертекс» и ООО «Гротекс» ориентированы на аптечный сегмент (95,4 % и 86,6 %), имеют портфели достаточно широкой номенклатуры по числу ТН. Основу продуктового портфеля компаний представляют рецептурные традиционные дженерики, находящиеся в перечне ЖНВЛП. АО «Вертекс» имеет уклон в сторону препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, для ООО «Гротекс» терапевтическая специализация не характерна. Также стоит отметить наличие в портфеле АО «Вертекс» оригинальных ЛП на основе новой комбинации известных молекул – это препараты «Эльжина», «Тетрадерм» и «Дуоколд». Портфель разработок АО «Вертекс» и ООО «Гротекс» состоит из воспроизведенных ЛП различных терапевтических областей. АО «Фармасинтез-Норд» – дочерняя фармацевтическая компания ГК «Фармасинтез», ориентированная на сегмент государственных закупок (99,8 %). В основе продуктового портфеля находятся современные дженерики первого поколения, такие как эверолимус («Николимус»), фулвестрант («Фулвесан»), сорафениб («Сорафениб»), а также традиционные дженерики. Широта продуктового портфеля компании средняя, в основном это номенклатура противоопухолевых средств. Все препараты портфеля компании являются рецептурными, и практически все входят в перечень ЖНВЛП. Портфель разработок АО «Фармасинтез-Норд» состоит из воспроизведенных препаратов, а направления разработок совпадают с основными терапевтическими направлениями компании. Стоит отметить новые направления расширения продуктового портфеля – это генноинженерные инсулины и биотехнологические противоопухолевые препараты.

Вторая группа со средним уровнем инновационности представлена биотехнологическими компаниями полного цикла ООО «Герофарм» и ФГУП СПбНИИВС ФМБА, а также компанией – ООО «29 февраля». Компании ООО «29 февраля» и ФГУП СПбНИИВС ФМБА полностью ориентированы на сегмент государственных закупок, в то же время продажи ООО «Герофарм» почти наполовину относятся к аптечному сегменту (прежде всего за счет оригинального препарата старой генерации – «Кортексина»). Основное отличие этой группы компаний от предыдущей состоит в наличии конкретной специализации. Так, ООО «Герофарм» специализируется на современных биоаналогах первого поколения – инсулинах различной продолжительности действия, ФГУП СПбНИИВС ФМБА – на вакцинах («Конваксэл») и аллергенах собственной разработки. Новая компания неполного цикла ООО «29 февраля» специализируется в разработке и производстве орфанных препаратов на основе низкомолекулярных соединений («Элтромбопаг-29Ф»), вышедших из-под патентной защиты. Портфель разработок данной группы компаний ориентирован как на современные препараты первого поколения, так и на оригинальные разработки, которые совпадают с основными терапевтическими направлениями компаний.

Компании с низким уровнем инновационности тоже разделились на две группы. К первой относятся ООО «НТФФ «Полисан» и ПАО «Фармсинтез» – фармацевтические компания полного цикла, специализирующиеся на производстве ЛП на основе низкомолекулярных соединений. ООО «Самсон-Мед» – компания полного цикла, производящая препараты из сырья животного происхождения, в том числе для компаний АО МБНПК «Цитомед» и ООО «Герофарм». В основе продуктового портфеля данной группы находятся собственные оригинальные разработки старой генерации, а также ряд традиционных дженериков. ООО «НТФФ «Полисан», ООО «Самсон-Мед» и АО «МБНПК «Цитомед» ориентированы на продажи в аптечном сегменте рынка (74,1 %, 92,9 % и 99,9 %), а препараты ПАО «Фармсинтез» в большей степени закупаются за счет государственных средств (61,7 %). Данная группа компаний отличается наличием терапевтической специализации в продуктивном портфеле. Разработки у компаний на данный момент либо отсутствуют, либо ведутся исследования, относящиеся к изучению собственных препаратов.

АО «Фармпроект», НАО «Северная звезда», АО «Фирма Медполимер» – компании неполного цикла, специализирующиеся на производстве традиционных дженериков на основе низкомолекулярных соединений. АО «Фармпроект» и АО «Северная звезда» ориентированы на аптечный сегмент рынка (80,7 % и 98,7 %), а препараты АО «Фирма Медполимер» закупаются за счет средств из государственных источников финансирования (99,5 %). Портфель разработок у компаний на данный момент либо отсутствует, либо проводятся исследования по изучению уже имеющихся собственных препаратов.

Таким образом, проведенная классификация фармацевтических производителей Санкт-Петербурга по продуктивному портфелю и портфелю разработок продемонстрировала, что относительно высокий уровень инновационности характерен прежде всего для биотехнологических компаний полного цикла производства. Половина из числа рассмотренных компаний имеет неамбициозный портфель разработок, лишь небольшое число компаний ориентировано на разработку

инновационных препаратов. Одна из причин такого положения дел связана с отсутствием должного инвестирования в данное направление, поскольку считается, что разработка и вывод инновационных лекарств требуют значительных затрат и сопряжены с высокими рисками. В то же время разработка лекарств по типу «следующие в классе» (модифицированных молекул «первых в классе»), как показывает мировая практика и опыт лидирующих российских производителей, является достаточно экономичной моделью, позволяющей быстро выводить на рынок аналоги инновационных препаратов и решать задачи импортозамещения не только в результате разработки воспроизведенных, но и оригинальных препаратов.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.54.31 Научно-технический прогресс. Новые технологии. Нововведения. Исследования и разработки

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Голант З.М., Трофимова Е.О. Фармацевтические кластеры – в поддержку развития отечественной фармотрасли. Петербургские инициативы // Ремедиум. 2010. № 7. С. 5-15.
2. Трофимова Е.О., Ясинская Л.Е. Финансовые результаты деятельности компаний Петербургского фармацевтического кластера // Фармация. 2021. № 4. С. 37-43.
3. Ясинская Л.Е., Трофимова Е.О. Сравнительная характеристика бизнес-моделей лидеров фармацевтического производства: аспекты коммерческой деятельности // Ремедиум. 2020. № 1-3. С.50-59.
4. Oslo Manual 2018: Guidelines for Collecting, Reporting and Using Data on Innovation. 4th Edition. The Measurement of Scientific, Technological and Innovation Activities. OECD Publishing, Paris/Eurostat, Luxembourg, 2018. URL: <https://doi.org/10.1787/9789264304604-en>. (дата обращения: 01.02.2024).
5. Трофимова Е.О., Дельвиг Т.Ю. Основы классификации инноваций в сфере создания лекарственных средств // Новая аптека. 2009. № 1. С. 43-48.

#### SUMMARY

#### CLASSIFICATION OF PHARMACEUTICAL COMPANIES OF ST. PETERSBURG ACCORDING TO THE INNOVATIVENESS DEGREE OF THEIR ACTIVITIES

Savinkova A.A., 2<sup>st</sup> year master student

Adviser: Trofimova E.O., Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0002-4940-9953)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: savinkova.anna@spcpu.ru

The purpose of the study was to classify St. Petersburg pharmaceutical companies by the degree of their innovativeness on the bases of analysis of drugs' range underlying their product portfolio and R&D portfolio. The portfolios were analyzed using the DSM Group database and the register of approved clinical trials. In accordance with this approach, three groups of companies were formed considering different product categories: with a high, medium, and low level of innovativeness. The results of the classification demonstrated that the most of St. Petersburg companies are focused on the development and production of generics. A relatively high level of innovativeness is typical for biotech companies with full production cycle.

**Key words:** *pharmaceutical companies of St. Petersburg, innovations, degree of innovation, product portfolio, portfolio of developments, medicines, pharmaceutical market.*

#### REFERENCES

1. Golant Z.M., Trofimova E.O. Pharmaceutical clusters for support of development of domestic pharmaceutical industry. Petersburg' initiatives // Remedium. 2010. No 7. PP. 5-15. (In Russ).
2. Trofimova E.O., Yasinskaya L.E. Financial results of the companies of the St. Petersburg pharmaceutical cluster // Pharmacy. 2021. No 4. PP. 37-43. (In Russ).
3. Yasinskaya L.E., Trofimova E.O. Comparative characteristics of business models of pharmaceutical production leaders: aspects of commercial activity // Remedium. 2020. No 1-3. PP. 50-59. (In Russ).
4. Oslo Manual 2018: Guidelines for Collecting, Reporting and Using Data on Innovation. 4th Edition. The Measurement of Scientific, Technological and Innovation Activities. OECD Publishing, Paris/Eurostat, Luxembourg, 2018. URL: <https://doi.org/10.1787/9789264304604-en>. (Accessed: 01.02.2024).
5. Trofimova, E.O., Delvig T.Y. Fundamentals of classification of innovations in the field of creation of medicines // Novaya apteka. 2009. No 1. PP. 43-48. (In Russ).

**КЛАССИФИКАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОГО ОБОРУДОВАНИЯ,  
ИСПОЛЪЗУЕМОГО В БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ****Самочкова А.Н.**, маг. 1 года обучения

Руководитель: **Симакова Е.К.**, кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация  
**E-mail:** anna.samochkova@spcspu.ru

Рассмотрены существующие классификации лабораторного оборудования. На основе литературных данных и электронных ресурсов предложена развернутая классификация лабораторного оборудования для биотехнологических производств. Приведены основные поставщики и производители оборудования, а также краткое количественное сравнение импортного и отечественного оборудования на российских производствах.

**Ключевые слова:** *биотехнологическое производство, лабораторное оборудование, классификация оборудования, импортозамещение, производители лабораторного оборудования.*

Биотехнология – одно из ключевых направлений технологического развития в целом ряде отраслей экономики. Потенциал возможностей и спектр применения биотехнологии превратил ее в один из ведущих факторов развития отдельных государств и мирового сообщества.

Для развития биотехнологий в России, как и для развития любой другой прикладной науки, требуется хорошая техническая оснащенность. Вследствие этого логично предположить важность исследования лабораторного оборудования для биотехнологических производств в России.

Биотехнологический процесс – это последовательность стадий работы с биообъектом, которая приводит к получению конечного продукта. На фармацевтическом рынке представлено большое разнообразие аппаратуры, которое включает устройства для ферментации, выделения и получения готового продукта [1]. Помимо основных аппаратов имеется множество другого лабораторного оборудования, требуемого для отлаженного технологического процесса производства биотехнологических продуктов.

Учитывая многообразие лабораторных приборов, специалисты могут столкнуться с проблемой выбора необходимого оборудования под требуемые задачи. Для упрощения данной задачи можно провести деление оборудования на категории и подкатегории (классифицировать его).

В многообразии литературы, посвященной данной теме, представлены различные способы классификации лабораторного оборудования. Например, один из самых простых способов деления на виды оборудования заключается в разделении его на такие группы, как аналитическое, испытательное, технологическое и пилотное [2].

Еще один способ классификации заключается в делении оборудования на группы в зависимости от того, на какой стадии производства его используют. Так, например, можно выделить оборудование для стадий синтеза, выделения, очистки продукта и т.д. [3].

Помимо этого существует деление оборудования, прописанное в Приказе Минэкономразвития России от 30 мая 2014 г. № 326 об утверждении критериев аккредитации [4]. Согласно данному документу, оборудование, используемое в аккредитованной лаборатории, делится на средства измерения, испытательное оборудование и вспомогательное оборудование. Оно используется для удобства ориентирования в многообразии позиций и подбора оборудования под конкретные задачи.

Но рассматривая данные классификации, мы получаем достаточно обширные группы оборудования, по которым сложно ориентироваться. Если попробовать объединить их и дополнить, можно получить более структурированную классификацию.

Цель данной статьи – разработать подробную классификацию лабораторного оборудования для биотехнологических производств, а также рассмотреть основных производителей данного оборудования.

Для этого первым этапом разделим оборудование в зависимости от его предназначения в производстве на основное, дополнительное, вспомогательное и аналитическое.

К основному оборудованию отнесем такие аппараты, которые используются непосредственно на основных стадиях технологического процесса в биотехнологическом производстве. К такому оборудованию мы отнесем инкубаторы, ферментаторы, фильтры, центрифуги, хроматографические и мембранные установки и сушилки. Данное оборудование в свою очередь разделим на подгруппы, согласно тому, на какой стадии производства оно используется (биосинтез, выделение, очистка, сушка). В итоге мы получим схему, представленную на рисунке 1.



Рисунок 1. Виды основного оборудования

К группе дополнительного оборудования отнесем такие аппараты, которые используются для переноса веществ из резервуара в резервуар, а также те, которые используют для поддержания асептики между основными стадиями производства. К такому оборудованию отнесем разные виды насосов и лабораторных шкафов (рис. 2).



Рисунок 2. Виды дополнительного оборудования

К вспомогательному оборудованию отнесем аппараты, которые используются на вспомогательных стадиях технологического процесса. Разделим также данную группу на несколько подгрупп: общелабораторное оборудование для таких стандартных операций на производстве как перемешивание, взвешивание и хранение реактивов, оборудование для стерилизации и мойки лабораторной посуды, а также оборудование для подготовки воды очищенной и питательной среды. В итоге получим схему, представленную на рисунке 3.



Рисунок 3. Виды вспомогательного оборудования

И к последней группе причислим оборудование, используемое для определения соответствия продукта и полупродуктов определённым характеристикам – аналитическое оборудование. К нему отнесем аппараты для жидкостной и газовой хроматографии, оборудование для физико-химических анализов и титрования, а также оборудование для подсчета и анализа клеток (рис. 4).



Рисунок 4. Виды аналитического оборудования

Основные производители лабораторного оборудования для биотехнологических производств, согласно данным с официальных сайтов таких крупных поставщиков, как «ДИА-М» [5], «ХИММЕД» [6], «МИЛЛАБ» [7] и «DV Expert» [8], представлены в таблице «Основные производители лабораторного оборудования».

В таблице представлены как западные, так и китайские и российские производители лабораторного оборудования. Согласно данным источника [9] в 2018 году доля импортного оборудования на предприятиях составляла более 60 %. Но с 2022 года практически все бренды западного оборудования остановили экспорт в Россию, и сейчас российские биотехнологические предприятия закупают больше отечественного оборудования, чем раньше.

Таблица – Основные производители лабораторного оборудования

Вид оборудования	Производители		
	западные	китайские	российские
Инкубаторы	Binder, Memmert	Daihan	ЛОИП, СКТП СПУ
Ферментаторы	Eppendorf, Sartorius	LABOAO	BioTechno Group, BIORUS
Центрифуги	Beckman Coulter, Thermo Fisher	Biobase, Drawell	–
Фильтровальное оборудование	Merck	–	Владисорт
Хроматографические установки	АКТА, BPG	Hanbon, Sepure	Biorus
Мембранные установки	GVS, Helix	Filtrace	Владисорт
Насосы	Heidolph	Lead Fluid, Osilion	ЛОИП
Ламинарные и вытяжные шкафы	ESCO	Biobase	Ламинарные системы, ЛОИП
Стерилизаторы	Tuttnauer	Haishu	ТермИкс, Витязь
Моющие машины	Miele, Steris	Benovar, Euaping	Сапфир, Фармстил
Установки очистки воды	Merck Millipore	Innova	Медиана-фильтр
Общелабораторное	Heidolph, IKA, Mettler Toledo	Daihan, DLAB, Methel	ЛОИП, ЭКРОСХИМ
Аналитическое	Agilent, Bruker, Sartorius	FPI, Sepure	Измерительная техника, Хромос, ЭКРОСХИМ

То есть можно сказать, что происходит вынужденное импортозамещение. Невозможность обслуживания ранее купленного импортного оборудования и отсутствие запчастей на рынке ещё более подталкивает к закупке у отечественных производителей [10].

В настоящее время под импортной зависимостью понимают существующую или потенциальную угрозу для национальной экономической системы, возникающую в случае существенного изменения условий поставок импортной продукции [9].

Цены на российское оборудование объективно ниже, однако его эксплуатация предприятию обходится дороже. Если иностранное оборудование способно работать бесперебойно пять и более лет, то российское, как правило, уже спустя год эксплуатации потребует небольшого ремонта и замены деталей.

Статистика подтверждает: импортозамещение сегодня имеет количественный, но не качественный успех. Принятые санкции вынуждают российские компании искать новых поставщиков оборудования и технологий, а также новые способы и возможности финансирования инвестиционных программ [10].

В целом, вопрос классификации оборудования является очень интересной темой для исследования. Благодаря структурированной системе классификации и её описанию руководители могут более быстро подобрать оборудование, для создания производства с нуля, а специалистам, уже работающим на предприятиях, проще ориентироваться в разнообразии аппаратов и подбирать точки возможного совершенствования производства.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.81.12 Организация и управление. Планирование на предприятии

62.01.11 Современное состояние и перспективы развития

62.13.15 Биотехнологические аппараты

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коротаева Е.О. Современное оборудование, используемое в биотехнологическом производстве. Ферментеры и биореакторы разных производителей // Актуальные вопросы фармацевтических и естественных наук. 2021. С. 319-322.
2. Лабораторное оборудование. Классификация, основные категории. URL: <https://labblog.ru/laboratornoe-oborudovanie-klassifikaciya-osnovnye-kategorii/> (дата обращения 17.01.2024).
3. Никифоров А.К. Современные приборы и оборудование биотехнологических лабораторий. 2021. С. 229.
4. Приказ Минэкономразвития России № 326. Об утверждении критериев аккредитации.
5. Оборудование, приборы // ДИА-М. URL: <https://www.dia-m.ru/catalog/lab/> (дата обращения 18.01.2024).
6. Оборудование для лабораторий // Химмед. URL: <https://chimmed.ru/manufacturers> (дата обращения 18.01.2024).
7. Каталог оборудования // MILLAB GROUP. URL: <https://millab.ru/catalog/> (дата обращения 18.01.2024).
8. Каталог. Производители // DV Expert. URL: <https://dv-expert.org/laboratornoe-oborudovanie/proizvoditeli> (дата обращения 18.01.2024).
9. Жуков А.О. Определение степени импортозависимости биотехнологических организаций // Журнал прикладных исследований. 2022. Т.2. № 6. С.126-131.
10. Прохорова Э.К. Влияние состояния основных фондов на развитие Российской промышленности в условиях международных санкций // Вестник международного института рынка. 2019. № 1. С.30-36.

## SUMMARY

### CLASSIFICATION OF LABORATORY EQUIPMENT USED IN BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTION

Samochkova A.N., 1<sup>st</sup> year master student

Adviser: **Simakova E.K.**, Candidate of Economics Sciences, Associate Professor of Economics and Management department  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** [anna.samochkova@spcpu.ru](mailto:anna.samochkova@spcpu.ru)

The existing classifications of laboratory equipment are considered. A detailed classification of laboratory equipment for biotechnological production is proposed based on literature data and electronic resources. The main suppliers and manufacturers of equipment are given, as well as a brief quantitative comparison of imported and domestic equipment in Russian production.

**Key words:** *biotechnological production, laboratory equipment, classification of equipment, import substitution, manufacturers of laboratory equipment.*

## REFERENCES

1. Korotaeva E.O. Modern equipment used in biotechnological production. Fermenters and bioreactors from different manufacturers // Current issues in pharmaceutical and natural sciences. 2021. PP. 319-322. (In Russ).
2. Laboratory equipment. Classification, main categories. URL: <https://labblog.ru/laboratornoe-oborudovanie-klassifikaciya-osnovnye-kategorii/> (Accessed: 17.01.2024). (In Russ).
3. Nikiforov A.K. Modern instruments and equipment of biotechnological laboratories. 2021. PP. 229. (In Russ).
4. Order of the Ministry of Economic Development of Russia No. 326 On approval of the Accreditation Criteria.
5. Equipment, instruments // DIA-M. URL: <https://www.dia-m.ru/catalog/lab/> (Accessed: 18.01.2024). (In Russ).
6. Equipment for laboratories // Khimmed. URL: <https://chimmed.ru/manufacturers> (Accessed: 18.01.2024). (In Russ).
7. Equipment catalog // MILLAB GROUP. URL: <https://millab.ru/catalog/> (Accessed: 18.01.2024). (In Russ).
8. Catalog. Manufacturers // DV Expert. URL: <https://dv-expert.org/laboratornoe-oborudovanie/proizvoditeli> (Accessed: 18.01.2024). (In Russ).

9. Zhukov A.O. Determining the degree of import dependence of biotechnological organizations // Journal of Applied Research. 2022. T.2, No 6. PP. 126-131. (In Russ).

10. Prokhorova E.K. The influence of the state of fixed assets on the development of Russian industry in the conditions of international sanctions // Bulletin of the International Market Institute. 2019. No. 1. PP.30-36. (In Russ).

УДК 338.28

## НОМЕНКЛАТУРА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ РЫНКА

Сорокина К.Н., маг. 2 года обучения (ORCID: 0000-0002-7382-1470)

Руководитель: Коваленко А.В., кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления (ORCID: 0000-0002-0314-841X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: sorokina.kseniya@spspu.ru

В статье представлены данные о современном состоянии номенклатуры отечественных активных фармацевтических субстанций в Российской Федерации. Приведен анализ основных проблем, связанных с их производством. Показано, что основными тенденциями в данной области является унификация требований к производству фармацевтических субстанций и развитие отечественных производств.

**Ключевые слова:** *активные фармацевтические субстанции, производство, отечественные, тенденции 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). АФС являются основой для производства лекарственных препаратов в сочетании с другими фармсубстанциями [1]. При этом стоимость фармпродукции в России с 2015 по 2019 г выросла в 1,5 раза, с \$5,2 млрд до \$7,8 млрд, а производство сырья сократилось с 900 млн долларов до 700 млн долларов. В 2019 г. на рынок было поставлено только 20 % отечественных субстанций [2]. Одной из проблем, связанных с низкой долей отечественных производителей, является политико-правовой контекст, который усложняет общую картину российского фармацевтического рынка. Вступление Российской Федерации в ВТО дало преимущество в основном иностранным производителям. Длительность процесса регистрации АФС является серьезной проблемой на пути отечественных производителей лекарственных средств [3]. Проведенный в 2011 г. анализ ста тринадцати досье на АФС для пятидесяти пяти отечественных производителей показал, что почти в 40 % случаев эти субстанции представляли собой промежуточные продукты с дополнительной очисткой, поэтому не могут рассматриваться как отечественные АФС. При этом свыше 45 % лекарственных препаратов, произведенных на основе зарубежных АФС, входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛП), что свидетельствует о зависимости от импорта в такой стратегической сфере, как здравоохранение [4]. Таким образом, целью настоящей работы явился анализ современных тенденций в области производства АФС в Российской Федерации и оценка их номенклатуры. Основными задачами работы являлись: изучение основных потребителей и поставщиков АФС в РФ, анализ количества зарегистрированных отечественных АФС, а также оценка применения этих АФС для производства лекарств, применяемых для лечения основных социально-значимых заболеваний. Анализ номенклатуры отечественных АФС позволит оценить современное состояние этого рынка и выявить его основные проблемы и перспективы развития с целью обеспечения населения РФ безопасными и эффективными лекарственными средствами [5], гарантированной для всех слоев населения [6].

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 все еще 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 %) [8]. Подсчитано, что стоимость АФС, производимых в Китае, примерно в 53 раза меньше, чем в Европе: средняя стоимость производства 1 кг субстанции в Китае составляет около 27 долларов по сравнению с 1452 долларами в Европе. В Таблице также представлена структура импорта АФС, ввозимых в РФ фармацевтическими компаниями, зарегистрированными в РФ.

**Таблица – Основные компании – потребители АФС в РФ [8]**

Компания	Доля, %		Прирост, %, 2018/2017
	долл.	кг	
Servier	14,0	1,4	2
КРКА-РУС	13,0	1,5	-59
Gedeon Richter	5,8	0,5	72
Sanofi	5,8	0,0	232
Pfizer	5,3	0,0	17

Компания Servier является крупнейшим импортером АФС как в денежном выражении, так и объемах закупок. КРКА-Рус занимает второе место по объему потребления АФС, в конце 2018 г. компания импортировала такой продукции на 177 млн долл. и 205 000 кг. Gedeon Richter занимает третье место в рейтинге, демонстрируя высокие темпы роста импорта как в денежном выражении (+72 %), так и в натуральном выражении (+92 %). По сравнению с 2017 г. импорт увеличился (Германия по-прежнему является основным поставщиком ключевого сырья для Sanofi, используемого в производстве инсулина) [8].

Для совершенствования обращения АФС в ЕАЭС проводятся координирования взаимодействия участников рынка АФС по следующим направлениям:

- согласование мер стимулирования и поддержки фармпроизводителей в государствах-членах ЕАЭС;
- развитие существующего сотрудничества с участием фармпроизводителей государств-членов ЕАЭС для создания полного цикла производства лекарственных средств. В связи с этим, важно обеспечить евразийскую производственную кооперацию в вопросах производства АФС, субподряд и трансфер технологий;
- формирование новых цепочек поставок и развития логистики для участников фармацевтического рынка в рамках ЕАЭС;
- развитие взаимодействия между научными учреждениями, фармацевтическими производителями и смежными отраслями, учебными заведениями для обеспечения разработки, создания и производства новых лекарственных средств [2].

Именно поэтому одним из основных отраслевых приоритетов государственной политики является 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. В федеральном и региональном бюджетах на 2013-2015 годы на поддержку этих кластеров было выделено почти 2 миллиарда рублей. Фармацевтические кластеры включают:

- Географически локализованный набор взаимосвязанных инновационных компаний по разработке лекарственных средств;
- Компании-производители, оборудование, комплектующие, поставщики профессиональных услуг;
- Инфраструктура: научно-исследовательские институты, университеты, технопарки, бизнес-инкубаторы и другие организации, дополняющие и усиливающие конкурентные преимущества отдельных фирм и целых кластеров [9].

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, а иностранные компании постепенно избавляются от импорта. Для создания производств, не зависящих от импорта, необходимо инвестирование средств в заводы полного цикла, осуществляющих как синтез АФС, так и производство готовых лекарственных форм. Таким образом, государственное стимулирование отечественной фармацевтической отрасли привело к усилению тарифного регулирования в сфере импорта и созданию более благоприятных условий для компаний, локализуя производство в РФ. Крупные компании, осуществляющие свою деятельность в рамках фармацевтических кластеров, также формируют устойчивый спрос на АФС.

Для анализа номенклатуры АФС, зарегистрированных в РФ на момент 2023 г был проведен поиск действующих регистрационных удостоверений (РУ) на препараты в реестре лекарственных средств (ГРЛС) по каталогу «фармацевтические субстанции» (<https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>) по действующим организациям (в том числе не находящихся в стадии ликвидации), зарегистрированных под кодом ОКВЭД 21.1 (Производство фармацевтических субстанций) – всего было найдено 318 организаций. Для каждой организации по ГРЛС были найдены используемые ею фармацевтические субстанции в рамках действующих РУ (только произведенные в РФ) – всего суммарно 941 шт. Для полученных данных был проведен анализ количества АФС, зарегистрированных в ГРЛС в период 2005 – 2023 гг., результат представлен на рисунке 1.

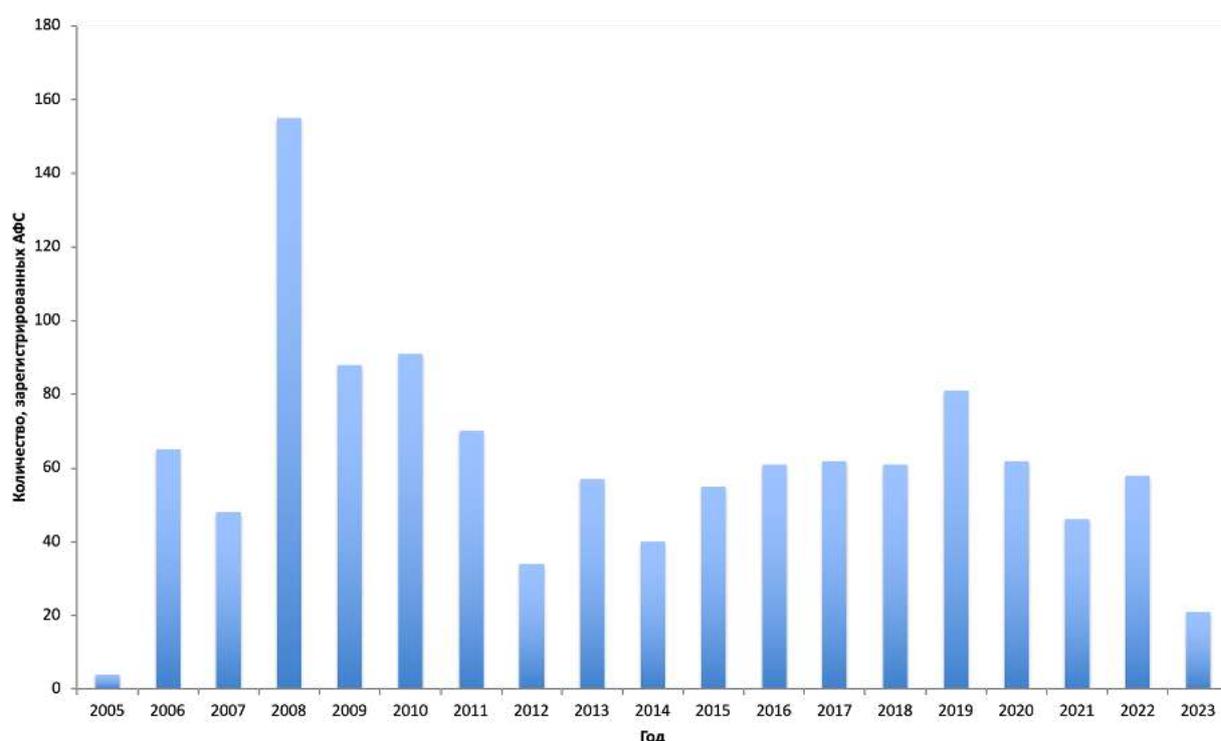


Рисунок 1. Количество впервые выданных РУ на АФС за период 2005-2023 гг.

Среднее значение количества зарегистрированных АФС за период 2012-2022 гг составляет  $56 \pm 13$  шт/год. Наибольшее количество РУ на отечественные АФС было выдано в 2008 г. (124 шт) и в 2019 г. (73 шт), затем отмечался спад активности компаний-производителей. Стоит отметить, что периоды спада отмечены в связи событиями 2008 г. и пандемией COVID-19 в 2020 г.

Для анализа распределения компаний, использующих или производящих зарегистрированные АФС в ГРЛС, был проведен анализ количества АФС, зарегистрированных по производителям в различных регионах РФ (Рисунок 2, взяты производители с количеством производимых АФС более 2). Таким образом, прослеживается тенденция к созданию крупных отечественных производств АФС за Уралом (Иркутская, Новосибирская, Кемеровская области, Алтайский край), при этом в европейской части РФ преимущественно расположены производства среднего уровня. Показано, что наиболее крупным производителем АФС в РФ является АО «Усолье-Сибирский химфармзавод» (102 АФС), затем следуют ОАО «Самарамедпром» (Самарская область), ОАО «Синтез» (Курганская область) и АО «Активный компонент» (Ленинградская область). Стоит отметить, что созданные фармацевтические кластеры в Московской области, в Санкт-Петербурге, Алтайском крае, Томской, Новосибирской, Калужской и Ленинградской областях, способствуют преимущественному появлению в этих регионах производств АФС как в виде самостоятельных компаний-производителей (АО «Активный компонент»), так и в форме производств полного цикла. Обращает на себя внимание высокая концентрация крупных производств АФС за Уралом, что свидетельствует о преимуществах использования логистических возможностей при доставке компонентов для производства АФС из КНР.



Рисунок 2. Производство АФС в РФ в 2023 г

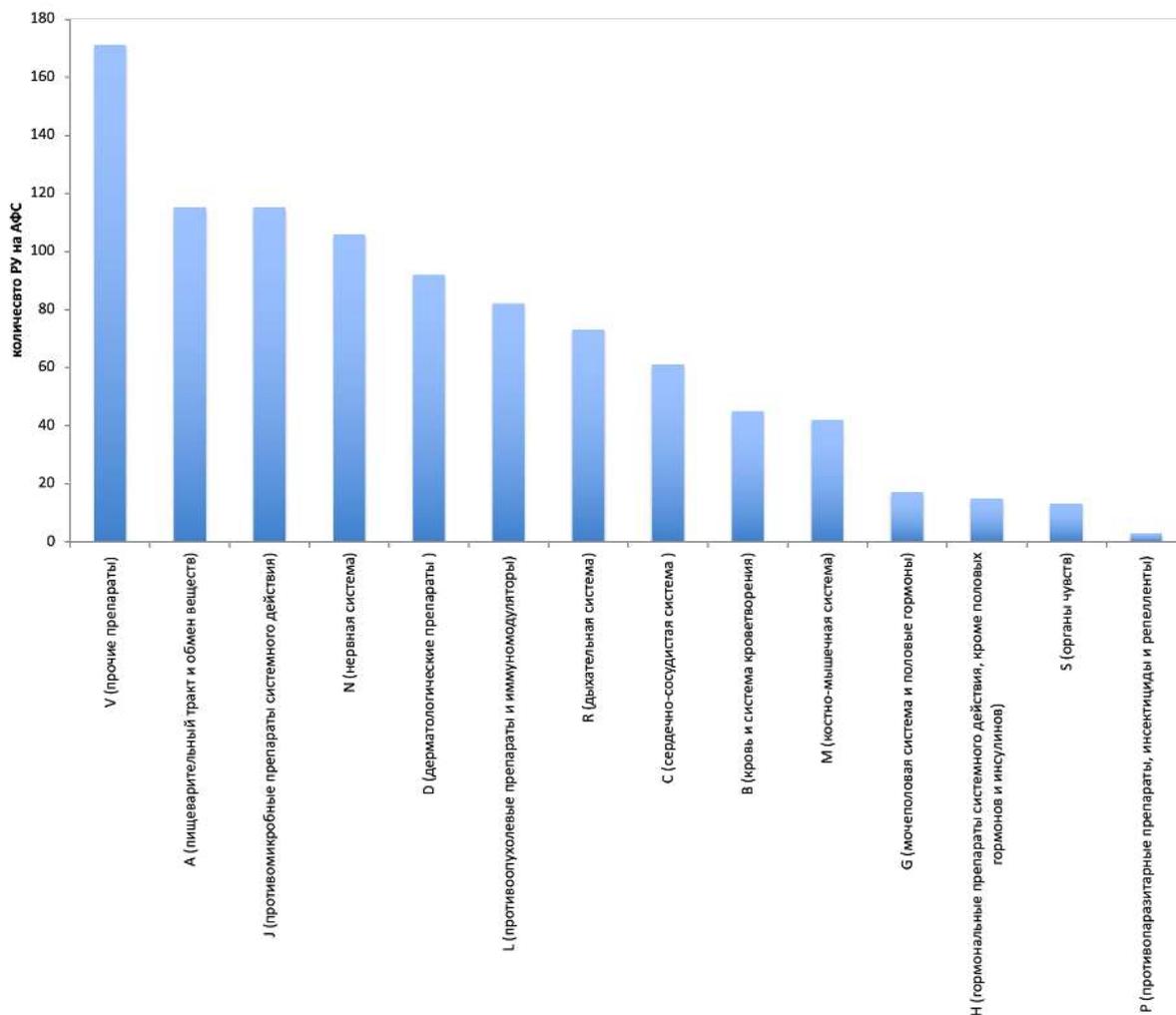


Рисунок 3. Распределение отечественных АФС, используемых для получения лекарственных средств, входящие в отдельные группы АТХ (по данным 2023 г.)

Выявлено, что наиболее представлены отечественные АФС, которые являются неклассифицированными в соответствии с АТХ (являются субстанциями низкого передела или используются для производства лекарственных средств, не указанных в международной фармакопее). За ними следуют АФС, которые используются для производства лекарственных средств, применяемых в лечении заболеваний пищеварительного тракта, противомикробные и применяющиеся при заболеваниях нервной системы. Выявлено, что наиболее представленная группа АТХ D08 – антисептики и дезинфицирующие средства (59 АФС) J05 – противовирусные препараты системного действия (50 АФС), J01 – антибактериальные препараты системного действия (46 АФС), затем L01 противоопухолевые препараты (41 АФС). При этом основной причиной заболеваемости в 2020 г. являлись болезни органов дыхания, составившие 47,5 %, что в том числе связано с пандемией COVID-19. При этом впервые выявленные новообразования составили 1,2 % от всех выявленных случаев заболеваний. Таким образом, производство отечественных АФС в целом обеспечивает достаточно широкую номенклатуру для производства отечественных лекарственных средств, применяемых для лечения этих заболеваний [10].

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.

Анализ номенклатуры АФС, зарегистрированных в РФ показал, что среднее значение количества зарегистрированных АФС за период 2012-2022 гг. составляет  $56 \pm 13$  шт/год, а наибольшее количество зарегистрированных АФС наблюдается для компаний, имеющих производственные мощности в Иркутской области. При этом производимая номенклатура отечественных АФС обеспечивает производство лекарственных средств для основных социально-значимых заболеваний. Тем не менее, объем производимых отечественных субстанций пока значительно уступает импортному, в связи с чем необходимо стимулировать создание отечественных производств, в том числе полного цикла.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00 Экономика и экономические науки

06.81.00 Экономика и организация предприятия. Управление предприятием

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция) 12 апреля 2010 года N 61-ФЗ // КонсультантПлюс. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (дата обращения: 15.02.2024).
2. Доклад о состоянии рынка фармацевтических субстанций Евразийского экономического союза / Евразийская экономическая комиссия. 2021. 44 с. URL: [https://eec.eaeunion.org/commission/department/dep\\_prom/analiticheskie-materialy/sectorreview.php/](https://eec.eaeunion.org/commission/department/dep_prom/analiticheskie-materialy/sectorreview.php/) (дата обращения: 15.02.2024).
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. Ковалёва Е. А., Баландина И. А., Митькина Л. И. Международный и отечественный опыт в сфере регулирования допуска фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ в производство лекарственных препаратов // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2011. № 1. С. 19-24.
5. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (дата обращения: 15.02.2024).
6. Федеральный закон от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_23735/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/) (дата обращения: 15.02.2024).
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. № 1. С. 214-218.
8. Импорт фармацевтических субстанций по итогам 2018 года // Ремедиум. 2019. № 7-8. С. 33-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2019-7-8-33-36>
9. Панаедова Г. И., Бородин А. И. Детерминанты и риски импорта высокотехнологичной фармацевтической продукции // Современная организация лекарственного обеспечения. 2020. Т. 7. № 1. С. 12-26.
10. Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями / Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 15.02.2024).

## SUMMARY

### NOMENCLATURE OF RUSSIAN PHARMACEUTICAL SUBSTANCES: PROBLEMS AND PROSPECTS FOR MARKET DEVELOPMENT

**Sorokina K.N.**, 2<sup>st</sup> year master student (ORCID: 0000-0002-7382-1470)

Adviser: **Kovalenko A.V.**, Candidate of Economic Sciences, Docent, Associate Professor  
of the Department of Economics and Management (ORCID: 0000-0002-0314-841X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** sorokina.kseniya@spcpu.ru

The article presents data on the current state of the nomenclature of domestic active pharmaceutical ingredients in the Russian Federation. An analysis of the main problems associated with their production is provided. It is shown that the main trends in this area are the unification of requirements for the production of pharmaceutical substances and the development of national production.

**Key words:** *active pharmaceutical ingredients, production, national, pharmacy trends.*

## 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. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (Accessed: 15.02.2024). (In Russ).
2. Report on the state of the market for pharmaceutical substances of the Eurasian Economic Union / Eurasian Economic Commission. 2021. 44 p. URL: [https://eec.eaeunion.org/commission/department/dep\\_prom/analiticheskie-materialy/sectorreview.php/](https://eec.eaeunion.org/commission/department/dep_prom/analiticheskie-materialy/sectorreview.php/) (Accessed: 15.02.2024). (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. T. 1. PP: 188-192. (In Russ).
4. Kovaleva E. L., Balandina I. A., Mitkina L. I. International and domestic experience in the field of regulating the admission of pharmaceutical substances and excipients to the production of drugs // Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical Products. 2011. No. 1. PP: 19-24. (In Russ).
5. Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation» // ConsultantPlus. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (Accessed: 15.02.2024). (In Russ).
6. Federal Law of July 17, 1999 No. 178-FZ «On State Social Assistance2 // ConsultantPlus. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_23735/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/) (Accessed: 15.02.2024). (In Russ).
7. Bazueva A.V., Eremicheva O.Yu., Verevkina D.S. Marketing aspects of introducing substances to the pharmaceutical market for the production of domestic drugs // Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them. 2018. No. 1. PP: 214 – 218. (In Russ).
8. Import of pharmaceutical substances based on the results of 2018 // Remedium. 2019. No. 7-8. PP: 33-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2019-7-8 -33-36>. (In Russ).
9. Panaedova G.I., Borodin A.I. Determinants and risks of importing high-tech pharmaceutical products // Modern organization of drug supply. 2020. T. 7. No. 1. PP: 12-26. (In Russ).
10. Morbidity of the population with socially significant diseases / Federal State Statistics Service. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (Accessed: 15.02.2024). (In Russ).

УДК 338

### ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПОДДЕРЖКА ИНВЕСТИЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

**Тодиева В.В.**, студ. 4 курса (ORCID: 0009-0005-5809-5027)

Руководитель: **Коваленко А.В.**, кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления  
(ORCID: 0000-0002-0314-841X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** viktoriya.todieva@spcpu.ru

В статье рассмотрены меры государственной поддержки российских фармацевтических предприятий в современных условиях на фоне введения санкций и ограничений на импорт некоторых товаров. Эти меры включают импортозамещение, производство дженериков, активных фармацевтических субстанций, оптимизации логистических цепочек сбыта, перехода на производственное оборудование российских производителей и надежных зарубежных поставщиков из дружественных стран.

**Ключевые слова:** *инвестиции, инвестиционная деятельность, фармацевтическая промышленность, государственные программы.*

Государственная поддержка российских фармацевтических предприятий является важной составляющей в достижении автономности и развития фармацевтической отрасли России в настоящее время. Введение экономических санкций и ужесточение импортных ограничений подтолкнуло правительство Российской Федерации предпринимать меры по поддержке и стимулированию отечественного производства фармацевтических препаратов.

**Целью** данной работы является изучение проблем, с которыми столкнулись фармацевтические предприятия в ходе санкций недружественных государств и рассмотрение вопроса, какие меры поддержки использует государство Российской Федерации.

**Задачи:**

1. Проанализировать проблемы, с которыми столкнулись фармацевтические предприятия в ходе санкций недружественных государств.
2. Изучить меры поддержки государством российских фармацевтических предприятий.
3. Сделать выводы о полученных результатах.

Поиск источников финансирования для фармацевтических предприятий становится критически важным. Российская фармацевтическая отрасль столкнулась с практически непреодолимыми трудностями, такими как дефицит материалов, сырья, оборудования, стандартных образцов и передовых технологий [1]. Одним из путей решения данной проблемы является участие в государственных программах поддержки и инвестирования в развитие фармацевтической отрасли. Это может включать в себя получение грантов, льготных кредитов или других форм государственной поддержки.

Так, государство предоставляет различные формы финансовой поддержки, например, для разработки лекарств, аналоги которых сейчас находятся под действием зарубежных патентов и пока не производятся в Российской Федерации, запускается новый механизм поддержки под названием «продукты на полку», который направлен на снижение рисков дефицита и обеспечение лекарственной безопасности российской системы здравоохранения. Максимальный размер субсидии для разработки биологического лекарственного препарата установлен в размере 100 млн рублей, для разработки иного лекарственного препарата – 50 млн рублей, также средства субсидии могут покрывать до 100 % затрат на проведение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ [2].

К еще одной форме финансовой поддержки можно также отнести кластерную инвестиционную платформу, запущенную в 2023 году, в рамках этой программы, предприятия фармацевтической промышленности могут претендовать на получение кредита до 100 млрд рублей с льготной процентной ставкой на создание производств полного цикла и выпуска фармацевтических субстанций [3].

В конце 2019 года в рамках государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» был создан Венчурный фонд «ФармМедИнновации», который отдаст предпочтение разработкам на ранней или средней стадии развития [4]. На данный момент длится инвестиционная фаза, в рамках которой проводится активный поиск перспективных проектов и стартапов по разработке новых препаратов. На финальной стадии разработчикам или промышленным партнерам, заинтересованным в коммерческом использовании разработки, предлагается выкупить долю фонда. Использование механизма венчурного инвестирования помогает уменьшить риски при реализации инновационных проектов.

С марта 2022 года на уровне Евразийского экономического союза (ЕАЭС) был утвержден механизм освобождения от уплаты ввозных таможенных пошлин для определенных критически важных товаров. В этот список включены лекарства, медицинские изделия, а также некоторые виды сырья и комплектующих, которые сложно быстро заменить [5].

Одним из основных инструментов привлечения инвестиций фармацевтических компаний является специальный инвестиционный контракт, согласно которому компания получает льготы и преференции в обмен на строительство или модернизацию производства. Так, например, на территории Санкт-Петербурга было успешно реализовано три проекта компании Биокад, Герофарм и Активный компонент [6].

Еще одним успешным инструментом поддержки фармацевтических компаний являются офсетные контракты. Которые можно заключать средним и малым предприятиями с властями регионов на срок до десяти лет, с инвестиционным порогом до 100 млн рублей, что является большим стартом возможностей для небольших компаний в сфере фармацевтического бизнеса. Так, например, за 2023 год Москва заключила 4 офсетных контракта с производителями лекарств. Первые поставки препаратов в медицинские учреждения начнутся в 2025–2026 годах [7].

Для повышения конкурентоспособности и представления четкого плана действия, государство разработало ряд программ и стратегий.

Так, государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности», которая, в свою очередь, направлена на переход отрасли на инновационную модель развития. Целью которой является увеличение объемов производства отечественных лекарственных средств и медицинских изделий в денежном выражении в 2 раза к 2030 году по сравнению с 2021 годом [8]. В рамках программы проводятся мероприятия, направленные на создание новых производственных мощностей, модернизацию существующих предприятий, развитие инновационных технологий и поддержку научных исследований.

По причине усугубления ситуации со стандартными образцами в России, используемыми для определения соответствия качеству лекарственных средств, была создана программа грантовой поддержки производителей стандартных образцов фармацевтических субстанций, используемых в медицине. Сейчас созданием образцов занимаются компании «Активный Компонент», «Эндофарм» и «Национальный центр экспертизы образцов» [1]. В планах к концу 2024 года разработать все образцы для перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

На данный момент идет процесс реализации стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 года. Основной фокус сделан на обеспечении системы здравоохранения современными, качественными,

безопасными и эффективными лекарственными препаратами, на развитии компетенций отечественных производителей, на достижении лекарственной независимости в России, на развитии научных, производственных и профессиональных компетенций в фармацевтике, включая производство готовых лекарственных средств, а также необходимых для этого материалов, оборудования и сырья [9].

В рамках Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года с 2015 года поддержан 171 проект в фармацевтической промышленности, объем выданных льготных займов составил 43,6 млрд руб. [10].

В целях помощи отечественным производителям быстрее запускать новые продукты на рынок и повысить конкурентоспособность на мировой арене, в данный момент времени стал возможен перевод процедуры регистрации лекарственных препаратов в электронный формат при помощи Единого портала государственных и муниципальных услуг или Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) [11], что упрощает и ускоряет их вывод на рынок, а соответственно, сокращает денежные затраты.

**Заключение.** Были изучены трудности, с которыми сталкиваются российские фармацевтические предприятия на фоне изменения геополитической ситуации. А также рассмотрены программы, применяемые государством Российской Федерации для их решения. Оно принимает комплексные меры для поддержки производства и обеспечения доступности критически важных товаров, особенно в условиях экономической нестабильности или кризиса, с целью национальной безопасности и поддержания независимости в лекарственном обеспечении страны. Работа по улучшению мер государственной поддержки фармацевтической отрасли продолжается, и в ней активно участвуют как представители регулирующих органов, так и сами фармацевтические компании.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.01.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Постановление № 529 «О внесении изменений в Правила предоставления субсидий из федерального бюджета российским организациям на финансовое обеспечение затрат на проведение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по современным технологиям в рамках реализации такими организациями инновационных проектов и признании утратившими силу некоторых положений актов Правительства Российской Федерации» // Правительство России. URL: <https://www.consultant.ru/law/hotdocs/79914.html> (дата обращения: 08.02.2024).
3. Кластерная инвестиционная платформа // Министерство экономического развития Российской Федерации. URL: <https://invest.economy.gov.ru/klasternaya-investicionnaya-platforma> (дата обращения: 08.02.2024).
4. О нас // ООО «Юникорн Кэпитал Партнерс». URL: <https://www.unicpartners.com> (дата обращения: 08.02.2024).
5. Постановление № 2084 «Об освобождении от предоставления обеспечения исполнения обязанности по уплате таможенных пошлин, налогов в отношении отдельных категорий товаров» // Правительство России. URL: <https://www.consultant.ru/law/hotdocs/77967.html> (дата обращения: 08.02.2024).
6. 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.
7. В 2023 году Москва заключила рекордное количество офсетных контрактов – Собянин // Официальный портал Мэра и Правительства Москвы. URL: <https://www.mos.ru/mayor/themes/12299/10598050/> (дата обращения: 08.02.2024).
8. Постановление № 2544 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» // Правительство России. URL: <https://docs.cntd.ru/document/727709301> (дата обращения: 08.02.2024).
9. Полякова Ю.Ю., Коваленко А.В., Халимова А.А., Гришина М.Г., Сафронова Ж.С. Инвестиционные процессы на предприятиях фармацевтической отрасли // Russian Economic Bulletin. 2024. Том 7. № 1. С. 377 – 385.
10. Минпромторг: С 2022 года в России открыли более 10 фармпроизводств для импортозамещения. URL: <https://finance.rambler.ru/economics/51502276-minpromtorg-s-2022-goda-v-rossii-otkryli-bolee-10-farmproizvodstv-dlya-importozamescheniya/> (дата обращения: 08.02.2024).
11. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 05.01.2024) // КонсультантПлюс. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (дата обращения: 08.02.2024).

## SUMMARY

### STATE SUPPORT FOR INVESTMENT ACTIVITIES OF DOMESTIC PHARMACEUTICAL ENTERPRISES IN MODERN CONDITIONS

**Todjeva V. V.**, 4<sup>th</sup> year student (ORCID: 0009-0005-5809-5027)

Adviser: **Kovalenko A.V.**, Candidate of Economic Sciences, Docent, Associate Professor  
of the Department of Economics and Management (ORCID: 0000-0002-0314-841X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** viktoriya.todjeva@spcpcu.ru

The article discusses measures of state support for Russian pharmaceutical enterprises in modern conditions in the context of the introduction of sanctions and restrictions on the import of certain goods. These measures include import substitution, production of generics, active pharmaceutical ingredients, optimization of supply chains, transition to production equipment from Russian manufacturers and reliable foreign suppliers from friendly countries.

**Key words:** *investments, investment activity, pharmaceutical industry, government programs.*

## REFERENCES

1. Kovalenko A. V., Khalimova A. A., Safronova Zh. S., Polyakova Yu. Yu. Exit of foreign capital from the pharmaceutical industry in Russia // Medical and pharmaceutical journal «Pulse». 2022. T. 24, No 8. PP. 36-41. (In Russ)
2. Resolution No. 529 «On amendments to the Rules for the provision of subsidies from the federal budget to Russian organizations for financial support of the costs of carrying out research and development work on modern technologies as part of the implementation of innovative projects by such organizations and invalidating certain provisions of Government acts Russian Federation» // Government of Russia. URL: <https://www.consultant.ru/law/hotdocs/79914.html> (Accessed: 08.02.2024) (In Russ).
3. Cluster investment platform // Ministry of Economic Development of the Russian Federation. URL: <https://invest.economy.gov.ru/klaster'naya-investicionnaya-platforma> (Accessed: 08.02.2024) (In Russ).
4. About us // Unicorn Capital Partners LLC. URL: <https://www.unicpartners.com> (Accessed: 08.02.2024). (In Russ).
5. Resolution No. 2084 «On exemption from providing security for the fulfillment of the obligation to pay customs duties and taxes in relation to certain categories of goods» // Government of Russia. URL: <https://www.consultant.ru/law/hotdocs/77967.html> (Accessed: 08.02.2024). (In Russ).
6. Khalimova A. A. State support for sustainable development of the pharmaceutical industry in St. Petersburg // 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. PP. 572-576. (In Russ).
7. In 2023, Moscow concluded a record number of offset contracts – Sobyenin // Official portal of the Mayor and Government of Moscow. URL: <https://www.mos.ru/mayor/themes/12299/10598050/> (Accessed: 08.02.2024). (In Russ).
8. Resolution N 2544 «On amendments to the state program of the Russian Federation «Development of the pharmaceutical and medical industry» // Government of Russia. URL: <https://docs.cntd.ru/document/727709301> (Accessed: 08.02.2024). (In Russ).
9. Polyakova Yu.Yu., Kovalenko A.V., Khalimova A.A., Grishina M.G., Safronova Zh.S. Investment processes at pharmaceutical industry enterprises // Russian Economic Bulletin. 2024. Volume 7. No. 1. PP. 377-385. (In Russ).
10. Ministry of Industry and Trade: Since 2022, more than 10 pharmaceutical production facilities have been opened in Russia for import substitution. URL: <https://finance.rambler.ru/economics/51502276-minpromtorg-s-2022-goda-v-rossii-otkryt-10-farmproizvodstv-dlya-importozamescheniya/> (Accessed: 08.02.2024). (In Russ).
11. Federal Law of November 21, 2011 N 323-FZ «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation» (as amended and supplemented, entered into force on January 5, 2024) // ConsultantPlus. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (Accessed: 08.02.2024). (In Russ).

УДК 615.37

### ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ПРОТИВ ГРИППА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

**Шеховцова М.А.**, маг. 2 года обучения (ORCID: 0009-0000-4124-0500)

Руководитель: **Коваленко А.В.**, кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления  
(ORCID: 0000-0002-0314-841X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** shekhovcova.mariya@spcpcu.ru

В данной статье анализируются данные об охвате вакцинопрофилактики среди населения Российской Федерации. Исследована номенклатура препаратов, используемых для профилактики гриппа. Изучены вопросы, связанные с объемами государственных закупок противогриппозных вакцин 2020-2023 гг.

**Ключевые слова:** *грипп, вакцинация, государственные закупки, профилактика, номенклатура, импортные вакцины.*

С каждым годом процент населения, вакцинированного от гриппа, растет. В настоящее время применение вакцин против гриппа считается наиболее эффективным способом профилактики болезни. В текущем эпидемиологическом сезоне 2023-2024 в РФ используются только препараты отечественного производства.

**Целью** данной работы является рассмотрение вопроса об организации вакцинопрофилактики против гриппа в Российской Федерации.

Ключевыми **задачами** являются:

1. Ознакомиться с данными об охвате вакцинопрофилактики среди населения страны.
2. Провести обзор номенклатуры препаратов для профилактики гриппа, привести их краткую характеристику с указанием предприятий-производителей.
3. Рассмотреть объем закупок на 2023-2024 эпидемиологический сезон и сравнить их с предыдущими годами.

В настоящее время грипп является актуальной клинической и социальной проблемой. Считается, что самым эффективным способом защиты является вакцинопрофилактика [1]. Исходя из этого, можно говорить о том, что препараты для вакцинации против гриппа имеют большую значимость для населения страны и мира в целом.

В настоящее время вакцинация против гриппа не может дать полной гарантии, что человек не заразится, но она сводит эту вероятность к минимуму. Вакцинопрофилактика почти полностью исключает вероятность серьезных осложнений [2].

Вакцинация против гриппа внесена в НКПП (Национальный календарь профилактических прививок).

По данным Роспотребнадзора, на конец 2023 года почти 75 миллионов россиян привились от гриппа с начала Всероссийской кампании по вакцинации против гриппа, что составляет примерно 48 % населения страны. В прошлом эпидемиологическом сезоне (2022-2023 гг.) на конец ноября вакцинацию прошли 59,9 млн человек, что составляет около 40,9 % населения страны. Данные цифры свидетельствуют о том, что охват вакцинации против гриппа среди населения увеличивается. Это объясняется ростом доверия граждан к вакцинам, используемых для профилактики против гриппа.

В России вакцинация проводится инактивированными вакцинами. Состав вакцин обновляется каждый год [3,4]. Необходимость в данном действии связана с тем, что вирус гриппа постоянно меняется, появляются новые модификации.

В настоящее время происходит переход от использования трехвалентных вакцин к четырехвалентным. Это связано с тем, что становится сложно спрогнозировать, какие вирусы гриппа будут циркулировать в предстоящем эпидемиологическом сезоне. Появляется необходимость в расширении серотипового состава вакцины. В четырехвалентную вакцину в отличие от трехвалентной включен дополнительный штамм вируса В.

В ходе анализа выявлено, что ассортимент противогриппозных вакцин включает 13 торговых наименований и 5 международных непатентованных наименований ЛП согласно государственному реестру лекарственных средств.

На данный момент рынок противогриппозных вакцин в России представлен как трехвалентными (Совигрипп® (АО НПО Микроген, ООО ФОРТ, ФГУП СПбНИИВС ФМБА России), Гриппол® Плюс (Петровакс), Ультрикс® (ООО ФОРТ) и Флю-М® (ФГУП СПбНИИВС ФМБА России)), так и четырехвалентными (Гриппол® Квадривалент (Петровакс), Ультрикс® Квадри (ООО ФОРТ) и Флю® М Тетра (ФГУП СПбНИИВС ФМБА России)) отечественными вакцинами [5,6].

Ультрикс® Квадри компании ООО ФОРТ и Флю® М Тетра компании ФГУП СПбНИИВС ФМБА России подходит для вакцинации всех возрастных групп (в это число входят дети с 6 месяцев и беременные женщины). Гриппол® Квадривалент, производимый компанией Петровакс, можно использовать для детей с 6 месяцев, подростков и взрослым до 60 лет.

Препарат Флю® М Тетра компании ФГУП СПбНИИВС ФМБА России Тетра производят по специальной технологии полного цикла, которая обеспечивает меньшее остаточное содержимое куриного белка, как в сравнении с российскими, так и с зарубежными аналогами [7]. Из-за этого данная вакцина актуальна и рекомендована для людей, у которых имеется аллергия на куриный белок.

Раньше можно было привиться импортными вакцинами, например, Инфлювак (Abbott, Нидерланды) или Ваксигрипп (Sanofi, Франция). В 2017 году начались проблемы с поставками зарубежных вакцин, а в 2018 году Инфлювак и вовсе исчез с российского рынка. В настоящее время на российском рынке отсутствуют импортные вакцины против гриппа.

Проблемы с поставками зарубежных вакцин стали толчком для развития отечественной фармацевтической промышленности и способствовали увеличению объемов отечественного производства.

В таблице приведено сравнение, какие вакцины были доступны в разные года.

**Таблица – Сравнение доступности вакцин по годам**

Год	Вакцины	
	Отечественные	Иностранные
2017	Совигрипп, Ультрикс	Инфлювак (Abbott, Нидерланды), Ваксигрипп (Sanofi, Франция)
2018	Гриппол Плюс, Гриппол, Ультрикс, Совигрипп,	Ваксигрипп (Sanofi, Франция)
2019	Совигрипп, Гриппол Плюс, Ультрикс, Ультрикс Квадри	не доступно
2023	Совигрипп, Ультрикс, Ультрикс Квадри, Флю-М, Флю-М Тетра, Гриппол Плюс, Гриппол Квадривалент	не доступно

Основной объем (более 80 %) вакцин против гриппа закупает Минздрав. С 2021 г. функции по закупке были переданы ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» Минздрава России.

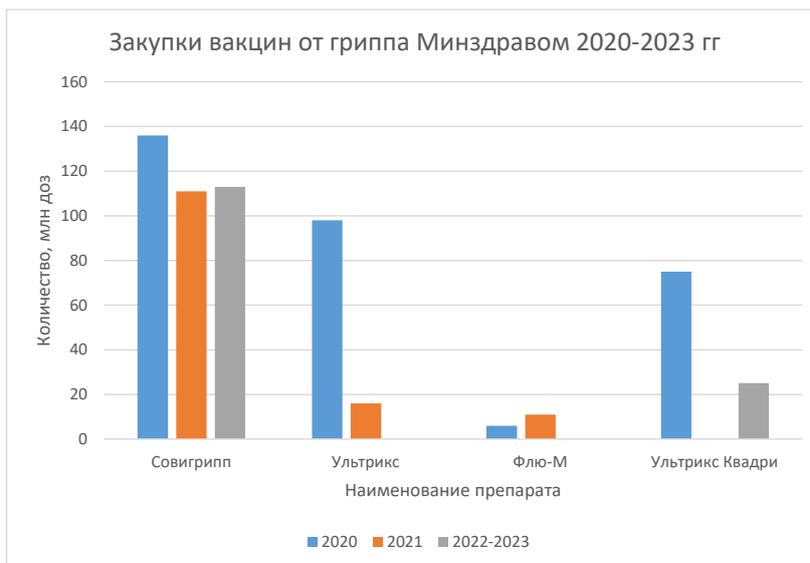


Рисунок. Закупки вакцин от гриппа Минздравом 2020-2023 гг.

В 2020 году было закуплено: 13,6 миллионов упаковок препарата Совигрипп®, 9,8 миллионов упаковок Ультрикс®, 600 тысяч упаковок Флю-М®, а также 7,5 миллионов упаковок Ультрикс® Квадри [8].

В 2021 году ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» Минздрава России закупил 11,1 миллионов упаковок препарата Совигрипп®, 1,1 миллионов упаковок Флю-М®, а также 16 миллионов доз Ультрикс® Квадри [8].

На эпидемиологический сезон 2022-2023 гг. были закуплены вакцины Совигрипп® и Ультрикс® Квадри 113 миллионов доз и 25,12 миллионов доз соответственно [8].

В эпидемиологическом сезоне 2023-2024 гг. фармхолдинг «Нацимбио» по госконтрактам 2023 года должен направить в регионы 69 миллионов доз вакцины против гриппа. По информации на конец ноября 2023 г. все партии вакцин от гриппа были доставлены. Всего в российские регионы было отправлено 69,1 млн доз вакцин. 82 % от всего объема отгруженных вакцин пришлось на трехвалентную вакцину «Совигрипп», оставшиеся 18 % – на четырехвалентную вакцину «Ультрикс Квадри». «Нацимбио» обеспечивает население страны отечественными вакцинами против гриппа, произведенные по технологии полного цикла.

Рассмотрев объемы госзакупок вакцин для профилактики гриппа за последние 3 года, можно сделать вывод о том, что объем закупок растет. Это связано с ростом охвата вакцинации против гриппа среди населения, что в свою очередь приводит к снижению уровня заболевания и смертности.

**Заключение.** В результате проведенной работы был рассмотрен вопрос об организации вакцинопрофилактики против гриппа в Российской Федерации. Была представлена номенклатура используемых для этого препаратов. С каждым годом отечественные предприятия наращивают объемы производства, так как объем закупок по госконтрактам растет из-за увеличивающегося охвата вакцинопрофилактики среди населения. Российские фармацевтические компании в полной мере обладают ресурсами для производства и обеспечения населения страны необходимым количеством препаратов для профилактики гриппа, которые по качеству ничем не уступают импортным вакцинам.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

06.58.51 Вакцины, полученные методом генетической инженерии

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шахтагинская Ф.Ч., Намазова-Баранова А.С., Федосеенко М.В., Калужная Т.А. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики гриппа // Вопросы современной педиатрии. 2021. № 20 (4). С. 333-337. DOI: 10.15690/vsp.v20i4.2291.
2. WHO. Global influenza strategy 2019-2030 // World Health Organization. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184> (дата обращения: 15.01.2024).
3. Остерхаус А.Д.М.Е. Актуальность четырехвалентных гриппозных вакцин. Мировой опыт // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17. № 4. С. 76-82.
4. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика // Терапевтический архив. 2018. Т. 90. № 1. С. 22-26.
5. Хасанова Р. Р. Заболеваемость и смертность населения России от гриппа в 2008-2019 гг // Экономическое развитие России. 2020. Т. 27. № 4. С. 88-92.

6. Грипп и другие ОРВИ в период продолжающейся пандемии COVID-19: профилактика и лечение // Федеральное медико-биологическое агентство. URL: [https://fmba.gov.ru/upload/iblock/e94/ae892ecoprkk8gthhw13l3r2etrhurv6/MR-FMBA-Gripp-iORVI\\_utv.pdf](https://fmba.gov.ru/upload/iblock/e94/ae892ecoprkk8gthhw13l3r2etrhurv6/MR-FMBA-Gripp-iORVI_utv.pdf) (дата обращения: 15.01.2024).

7. 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, 14.11.18–15.11.18 / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург: СПХФУ, 2018. С. 266-270.

8. Минздрав закупил на 15 млн доз меньше вакцины от гриппа на текущий эпидсезон // Фармацевтический вестник. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Minzdrav-zakupil-na-15-mln-doz-menshe-vakciny-ot-grippa-na-tekushii-epidsezon.html> (дата обращения: 15.01.2024).

9. 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. № 2. С. 129-134.

10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2021 г. N 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

11. Брико Н.И., Никифоров В.В., Суранова Т.Г. Иммунопрофилактика и лечение гриппа: успехи и проблемы // Лечащий врач. 2019. № 12. С. 53-58.

## SUMMARY

### VACCINATION AGAINST INFLUENZA IN MODERN CONDITIONS

**Shekhovcova M.A.**, 2<sup>nd</sup> year master student (ORCID: 0009-0000-4124-0500)

Adviser: **Kovalenko A.V.**, Candidate of Economic Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Economics and Management (ORCID: 0000-0002-0314-841X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** shekhovcova.mariya@spcpu.ru

This article analyzes data on the coverage of vaccine prevention among the population of the Russian Federation. The range of drugs used to prevent influenza has been investigated. Issues related to the volumes of public procurement of influenza vaccines 2020-2023 have been studied.

**Key words:** *Influenza, vaccination, government procurement, prevention, assortment, imported vaccines.*

## REFERENCES

1. Shakhtakhtinskaya F.C., Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Kaliuzhnaia T.A. Topical Issues of Influenza Vaccine Prevention // Current Pediatrics. 2021. Vol. 20(4). PP. 333-337. DOI: 10.15690/vsp.v20i4.2291 (In Russ).

2. WHO. Global influenza strategy 2019–2030 // World Health Organization. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184>. (Accessed: 15.01.2024).

3. Osterhaus ADME. The relevance of tetraivalent influenza vaccines. World experience // Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018. T.17. No 4. PP:76-82. (In Russ).

4. Belichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination // Therapeutic Archive. 2018. T. 90, No 1. PP. 22-26. (In Russ).

5. Khasanova R.R. Morbidity and mortality of the Russian population from influenza in 2008-2019 // Economic development of Russia. 2020. T. 27. No 4. PP. 88-92. (In Russ).

6. Influenza and other acute respiratory infections during the ongoing COVID-19 pandemic: prevention and treatment // Federal Medical and Biological Agency. URL: [https://fmba.gov.ru/upload/iblock/e94/ae892ecoprkk8gthhw13l3r2etrhurv6/MR-FMBA-Gripp-iORVI\\_utv.pdf](https://fmba.gov.ru/upload/iblock/e94/ae892ecoprkk8gthhw13l3r2etrhurv6/MR-FMBA-Gripp-iORVI_utv.pdf) (Accessed: 15.01.2024). (In Russ).

7. 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, St. Petersburg, 14.11.18–15.11.18 / St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. – St. Petersburg: SPCPU, 2018. PP. 266-270. (In Russ).

8. Minzdrav zakupil na 15 mln doz men'she vakciny ot grippa na tekushij jepidsezon // Farmaceuticheskij vestnik. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Minzdrav-zakupil-na-15-mln-doz-menshe-vakciny-ot-grippa-na-tekushii-epidsezon.html> (Accessed: 15.01.2024). (In Russ).

9. Grishina M.G., Kabachevskaya E.A., Kovalenko A.V., Khalimova A.A. The pharmaceutical market of Russia: the prism of development in the context of the existing problems of modernity // Modern Economy Success. 2023. No 2. PP. 129-134. (In Russ).

10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 1122n dated December 6, 2021 «On approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications».

11. Briko N.I., Nikiforov V.V., Suranova T.G. Immunoprofilaktika i lechenie grippa: uspekhi i problemy // Lechaschi Vrach. 2019. No 12. PP. 53–58. (In Russ).

## ПРОБЛЕМЫ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ РЕКЛАМЫ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Щербенко Е.А., маг. 1 года обучения

Руководитель: **Симакова Е.К.**, кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры экономики и управления Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация  
**E-mail:** elena.shcherbenko@spcpu.ru

Рассмотрены существующие актуальные методы правового регулирования, касающиеся рекламы безрецептурных лекарственных препаратов в Российской Федерации, а также государственные органы, отвечающие за это. Определены основные недостатки и проблемы описанных методов регулирования, рассмотрены возможные последствия использования недобросовестной рекламы безрецептурных лекарственных препаратов для потребителя и для производителя.

**Ключевые слова:** *лекарственные препараты, нормативно-правовое регулирование, реклама, нарушения в рекламе.*

Согласно действующим законодательным нормам, реклама безрецептурных лекарственных препаратов в Российской Федерации разрешена на телевидении и радио, а также в печатных СМИ и Интернете. В последние годы влияние рекламы на принятие решений о здоровье и самолечении среди населения стремительно растет. Около 70 % населения России предпочитают самостоятельное применение препаратов без предварительной консультации врача.

Реклама лекарственных препаратов оказывает существенное воздействие на потребителей, стимулирует их к покупке и использованию без консультации специалиста. Однако безрецептурные лекарства имеют потенциальные риски и побочные эффекты, которые могут нанести вред здоровью, особенно при неправильном использовании.

Надлежащее правовое регулирование в рекламе безрецептурных лекарственных препаратов защищает права и интересы потребителей. Оно должно обеспечивать достоверность и четкость информации, предоставляемой в рекламе, и предотвращать ситуации, которые могут привести к неправильному использованию или негативным последствиям.

С развитием технологий и цифровизации рекламная сфера быстро растет. Реклама безрецептурных лекарственных препаратов стала активно появляться в онлайн-среде, в том числе в социальных сетях. В связи с этим важно обеспечивать соответствующее правовое регулирование, которое учитывает новые форматы и способы распространения рекламы.

**Целью** данного исследования является изучение актуальных методов правового регулирования рекламы безрецептурных лекарственных препаратов в Российской Федерации, определение основных проблем данных методов, а также описание возможных последствий недобросовестной рекламы.

**Задачами**, позволяющими выполнить поставленную цель, являются:

1. Изучение текущих методов правового регулирования рекламы безрецептурных лекарственных препаратов в Российской Федерации.
2. Идентификация основных проблем и недостатков в существующих методах правового регулирования рекламы безрецептурных лекарственных препаратов.
3. Определение потенциальных рисков и негативных последствий, связанных с недостатками в текущих методах регулирования.

Россия занимает пятое место в мире по объему продаж безрецептурных препаратов. В Российской Федерации зарегистрировано более 60 тыс. лекарств. При этом в 2023 году около 60 процентов проданных лекарств относились к безрецептурным, а остальные можно было продавать только по назначению врача. Количество продаж безрецептурных лекарственных средств снизилось на 20,9 % (рис.).

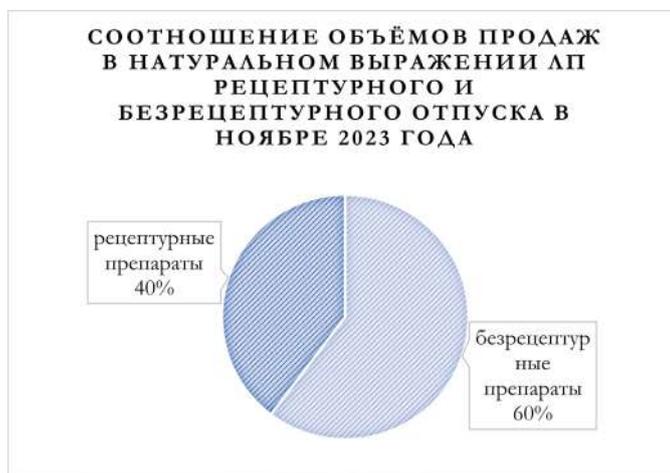


Рисунок. Соотношение объемов продаж в натуральном выражении лекарственных препаратов рецептурного и безрецептурного отпуска в Российской Федерации в ноябре 2023 года

Безусловно, продвижение лекарственных препаратов требует определенного регулирования. Сейчас основным документом, отвечающим за рекламу лекарственных препаратов, является Федеральный Закон «О рекламе» №38-ФЗ, а именно статья 24 «Реклама лекарственных средств, медицинских изделий и медицинских услуг, методов профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации, методов народной медицины». Данный закон содержит как общие требования, так и специальные, касающиеся именно рекламы лекарственных средств.

В законе формулируется перечень информации, которую не должна содержать реклама лекарственных средств:

1. обращаться к несовершеннолетним;
2. содержать ссылки на конкретные случаи излечения от заболеваний, улучшения состояния здоровья;
3. содержать выражение благодарности физическими лицами;
4. создавать представление о преимуществах объекта рекламирования путем ссылки на факт проведения исследований, обязательных для государственной регистрации объекта рекламирования;
5. содержать утверждения или предположения о наличии у потребителей рекламы тех или иных заболеваний либо расстройств здоровья;
6. способствовать созданию у здорового человека впечатления о необходимости применения объекта рекламирования;
7. создавать впечатление ненужности обращения к врачу;
8. гарантировать положительное действие объекта рекламирования, его безопасность, эффективность и отсутствие побочных действий;
9. содержать утверждения о том, что безопасность и (или) эффективность объекта рекламирования гарантированы его естественным происхождением и т.д.

Помимо этого, в документе описано что обязательно должно присутствовать в тексте рекламы: наличие противопоказаний, необходимость ознакомления с инструкцией по применению или получения консультации специалистов и т.д. Регламентируется и продолжительность рекламы в радио- и телепрограммах, при кино- и видеообслуживании. Указаны и ситуации, на которые данные требования не распространяются.

Также рекламную деятельность в фармацевтической области регулирует Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ. Согласно данному законодательству, запрещается представление рекламой лекарственного препарата как уникального, самого безопасного или наиболее эффективного. Также реклама не должна вводить потребителя в заблуждение относительно состава и фармакологических свойств препарата. Закон запрещает сравнение лекарственного препарата с другими, а также обещание гарантированного положительного эффекта и других подобных утверждений.

Так как формулировки, содержащиеся в представленных законах, являются достаточно общими и формальными, возникло большое количество неоднозначных моментов. Например, не было раскрыто, что именно подразумевается под «создавать впечатление», «способствовать созданию у здорового человека впечатления» или «гарантировать положительное действие». В законе лишь сказано, что не допускается «указание на лечебные свойства, то есть положительное влияние на течение болезни» [1]. Для прояснения подобных моментов «на основе анализа практики ФАС России и судов по вопросам применения Закона о рекламе» [2] составлены «Рекомендации ФАС России по соблюдению законодательства о рекламе безрецептурных лекарственных средств». Данный документ необходим для формирования «единообразной и непротиворечивой практики для того, чтобы избежать ошибок при подготовке рекламных материалов, а также снизить объем требуемого контроля и количество дел о нарушении рекламного законодательства» [2]. В нем предложены рекомендации для составления корректного рекламного текста, полностью соответствующего различным пунктам и требованиям закона.

Уполномоченным федеральным органом, который осуществляет надзор за соблюдением законодательства в сфере рекламы, является Федеральная антимонопольная служба.

В качестве конкретных примеров можно привести определение ФАС о возбуждении дела №08/05/24-50/2023 в отношении ЗАО «Эвалар» по нарушению пунктов Федерального закона «О рекламе» №38-ФЗ. Нарушения были выявлены в рекламе лекарственного препарата «Сабельника настойка» на радиостанции «Вести ФМ». В тексте рекламы было сказано: «Настойка Сабельника Эвалар» буквально отсекает боль и делает лечение суставов щадящим в отличие от синтетических средств». Данные фразы были определены, как гарантия положительного действия и эффективности, что нарушает запрет, установленный пунктом 8 части 1 статьи 24 Законом о рекламе. Помимо этого, было установлено нарушение пункта 10 части 1 статьи 24, реклама лекарственных средств не должна содержать утверждения о том, что безопасность и (или) эффективность объекта рекламирования гарантированы его естественным происхождением. На основании этого ФАС России признала рекламу ненадлежащей.

Еще одним примером может быть определение ФАС № 08/05/24-93/2023 в отношении ООО «ОМД Эвиденс» (препарат «Тыквеол») по нарушению части 7 статьи 24 Закона о рекламе. Согласно закону, распространение рекламы лекарственных препаратов, медицинских услуг и медицинских изделий должно сопровождаться предупреждением о наличии противопоказаний, а также необходимости ознакомления с инструкцией или получение консультации специалистов. Однако на размещенном баннере не было указано ни одного из требуемых предупреждений. В связи с данным нарушением Федеральная антимонопольная служба возбудила производство по данному делу.

На данный момент в Российской Федерации, помимо ФАС, занимающейся государственным контролем, многие вопросы, касающиеся рекламы лекарственных препаратов, решаются саморегулированием. К саморегулируемым организациям относятся международная рекламная ассоциация (IAA), ассоциация международных производителей медицинских изделий (IMEDA), ассоциация международных фармацевтических производителей (АМФП). В контексте регулирования рекламной деятельности фармацевтических организаций примером локального нормотворчества является Кодекс надлежащей практики АМФП, целью которого является «установление минимальных требований, которым должны

следовать фармацевтические компании-члены АМФП при осуществлении научно-исследовательской, образовательной, информационной, благотворительной и маркетинговой деятельности на территории Российской Федерации» [5]. В данном кодексе указаны общие требования к рекламе фармацевтических продуктов, требования к печатным рекламным материалам и материалам в сети интернет, а также ограничения по содержанию рекламных материалов для населения.

Примеров нарушений за последнее время выявлено достаточно большое количество, что свидетельствует о наличии определенных проблем в регулировании рекламы лекарственных препаратов. Одними из основных проблем являются неточная трактовка закона и отсутствие у ФАС и судов выработанного единого подхода в решении некоторых вопросов. Помимо этого, к проблемам можно отнести недостаточный авторитет саморегулирующих организаций и, как следствие, ограничение их полномочий.

Необходимость качественной регулировки рекламы лекарственных препаратов связана с потенциальным риском для здоровья потребителей, при необдуманном и необоснованном использовании объектов рекламирования. Количество потребления лекарств в последние годы в России увеличивается, а вместе с этим все больше растет влияние рекламы на принятие решений о здоровье и самолечении среди населения страны. Недобросовестная реклама, содержащая критические нарушения, может также негативно повлиять и на деятельность предприятий. Подобные ситуации сказываются на репутации компании и могут отразиться на лояльности покупателей продукции.

Потребитель нуждается в объективной и достоверной информации о продукте, который рекламируется. Однако такая информация должна быть обеспечена соблюдением соответствующего нормативно-правового регулирования содержания рекламных материалов, а также этическими нормами, регулирующими продвижение лекарственных препаратов. В таком случае реклама будет эффективной для фармацевтических производителей и безопасной для потребителей продукции.

Анализ видов и эффективности методов нормативно-правового регулирования рекламы безрецептурных лекарственных препаратов показал, что они имеют ряд проблем и недостатков. Основные проблемы связаны с неточностью используемых в законе формулировок, с отсутствием единообразия в принятии решений и недостаточным авторитетом саморегулирования. Для улучшения правового регулирования рекламы безрецептурных лекарственных препаратов в России необходимы некоторые изменения и дополнения в законодательстве, направленные на обеспечение достоверности информации, контроль качества рекламы и защиту интересов потребителей.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 76.01.14 Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама в медицине и здравоохранении
- 76.75.00 Социальная гигиена. Организация и управление здравоохранением

## ЛИТЕРАТУРА

1. «О рекламе». Федеральный закон от 10.07.2023 № 38-ФЗ // Российская газета. 2006. № 359. С. 24.
2. «Рекомендации ФАС России по соблюдению законодательства о рекламе безрецептурных лекарственных средств от 22.11.2018.» // Российская газета. 2006.
3. «Об обращении лекарственных средств» : Федеральный закон от 04.08.2023 № 61-ФЗ // Российская газета. 2010. № 474. С. 4.
4. Сушкова О. В. Актуальные проблемы и перспективы развития правового регулирования рекламы лекарственных средств, медицинских изделий и биологически активных добавок // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Право. 2019. Т. 19, № 1. С. 67-76.
5. Кодекс надлежащей практики Ассоциации международных фармацевтических производителей (AIPM) / URL: [https://www.aipm.org/netcat\\_files/80/124/h\\_4bc64f3bb2cbfe5cf5909529ebc26bac](https://www.aipm.org/netcat_files/80/124/h_4bc64f3bb2cbfe5cf5909529ebc26bac) (дата обращения: 26.12.2023).
6. Павлова Т. Б. Правовое регулирование рекламы лекарственных средств // КиберЮрист. 2020. № 7-8(7). С. 29-33.
7. Надеина Т. М., Чубина Е. А. Доказательственное значение судебно-экспертных лингвистических исследований недостоверной рекламы лекарственных средств и медицинских услуг // Вестник Университета имени О.Е. Кутафина (МГЮА). 2018. № 7(47). С. 133-141. DOI 10.17803/2311-5998.2018.47.7.133-141.

## SUMMARY

### PROBLEMS OF LEGAL REGULATION IN ADVERTISING OTC MEDICINES IN THE RUSSIAN FEDERATION

**Shcherbenko E.A.**, 1<sup>st</sup> year master's student

Adviser: **Simakova E.K.**, Candidate of Economic Sciences, Docent,  
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:** elena.shcherbenko@spcpu.ru

The existing current methods of legal regulation relating to the advertising of over-the-counter drugs in the Russian Federation, as well as the government bodies responsible for this, are considered. The main disadvantages and problems of the described regulatory methods are identified, and the possible consequences of the use of unfair advertising of over-the-counter drugs for the consumer and for the manufacturer are considered.

**Key words:** *medicines, legal regulation, advertising, violations in advertising.*

## REFERENCE

1. «On advertising». Federal Law of July 10, 2023 No. 38-FZ // Russian newspaper. 2006. No. 359. PP. 24. (In Russ).
2. «Recommendations of the Federal Antimonopoly Service of Russia on compliance with the legislation on advertising of over-the-counter medicines dated November 22, 2018.» // Russian newspaper. 2006. (In Russ).
3. «On the circulation of medicines»: Federal Law dated August 4, 2023 No. 61-FZ // Russian newspaper. 2010. No. 474. PP. 4. (In Russ).
4. Sushkova O. V. Current problems and prospects for the development of legal regulation of advertising of medicines, medical products and dietary supplements // Bulletin of the South Ural State University. Series: Law. 2019. T. 19, No. 1. PP. 67-76. (In Russ).
5. Code of Good Practice of the Association of International Pharmaceutical Manufacturers (AIPM) / URL: [https://www.aipm.org/netcat\\_files/80/124/h\\_4bc64f3bb2cbfe5cf5909529ebc26bac](https://www.aipm.org/netcat_files/80/124/h_4bc64f3bb2cbfe5cf5909529ebc26bac) (Accessed: 26.12.2023). (In Russ).
6. Pavlova T. B. Legal regulation of advertising of medicines // CyberLawyer. 2020. No. 7-8(7). PP. 29-33. (In Russ).
7. Nadeina T. M., Chubina E. A. Evidentiary value of forensic linguistic studies of false advertising of medicines and medical services // Bulletin of the University named after O.E. Kutafina (MSAL). 2018. No. 7(47). PP. 133-141. DOI 10.17803/2311-5998.2018.47.7.133-141. (In Russ).

УДК 33:338.5

### РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННОМ РЕГУЛИРОВАНИИ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В РОССИИ

Яновер Ю.И., маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0008-7030-9333)

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: yuliya.yanover@spcpcu.ru

В статье представлено описание ключевых изменений в государственном регулировании ценообразования на российском фармацевтическом рынке и их влияние на динамику цен на лекарственные препараты. Для оценки эффективности регуляторных изменений приведены и проанализированы значения показателей динамики цен на медикаменты и динамики общей инфляции, а также результаты сравнительного анализа показателей динамики цен на лекарственные препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, и тех, которые не входят в данный Перечень. Определены ближайшие перспективы развития системы государственного регулирования цен на лекарственные препараты в России.

**Ключевые слова:** *российский фармацевтический рынок, государственное регулирование цен, лекарственные препараты, индексы цен, нормативно-правовые акты, динамика продаж, ценообразование.*

Фармацевтическая отрасль является одной из ключевых отраслей в экономике любой страны и обладает высокой социальной значимостью. Она не только обеспечивает население качественными лекарственными препаратами, но и играет важную роль в повышении уровня здоровья и продолжительности жизни людей. Государственное регулирование цен на лекарственные препараты является одной из важнейших задач, поскольку позволяет установить справедливые и доступные цены для населения. Государственное регулирование цен является сложным и многогранным процессом, который требует экспертных знаний и балансирования различных интересов. Оно должно учитывать как экономические, так и социальные аспекты, такие как доступность лекарств для уязвимых групп населения и экономическая устойчивость фармацевтической отрасли. В связи с необходимостью поиска оптимальных решений в нашей стране за последние годы подход к механизму ценового регулирования фармацевтического рынка неоднократно подвергался изменениям.

Целью данного исследования является изучение изменений в подходах к государственному регулированию цен на российском фармацевтическом рынке и их влиянии на ценовую динамику. Для достижения поставленной цели требовалось решить следующие задачи:

- проанализировать ключевые изменения в государственном регулировании цен на российском фармацевтическом рынке за последние несколько лет;
- оценить влияние изменений в государственном регулировании ценообразования на российском фармацевтическом рынке на динамику цен на лекарственные препараты, а также на препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и не включенные в него;
- оценить возможные перспективы в изменении государственного регулирования цен на российском фармацевтическом рынке.

Исследование базировалось на нормативно-правовых документах, касающихся государственного регулирования цен на лекарственные препараты, статьях, посвященных данной тематике, официальных данных Федеральной службы государственной статистики, а также данных исследовательской компании DSM Group, посвященных динамике ценовых изменений на российском фармацевтическом рынке.

Одним из первых и важнейших нормативно-правовых актов в сфере ценового регулирования является Федеральный закон «О лекарственных средствах», который был принят в 1998 г., в котором отмечалось, что лекарственные средства подлежат государственному регулированию цен [10]. Осенью 2001 года было принято Постановление Правительства РФ «О государственном регулировании цен на лекарственные средства», которое предписывало Федеральным органам исполнительной власти вести Государственный реестр зарегистрированных предельных отпускных цен производителей на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства. Органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации необходимо было устанавливать предельные оптовые и предельные розничные надбавки к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства [11].

В целом, промежуток с 2001 г. по 2008 г. характеризуется умеренным уровнем государственного регулирования цен на лекарственные средства. Федеральная служба по тарифам (ФСТ) осуществляла регистрацию предельных отпускных цен на лекарства, но этот процесс зачастую проводился формально. Цены устанавливались без учета таможенной стоимости импортных препаратов или уровня цен в стране происхождения. Это приводило к значительным различиям в ценах на препараты с одинаковым непатентованным названием, но разными производителями. Иногда производители намеренно указывали высокие предельные отпускные цены, чтобы избежать необходимости повторной регистрации при последующем повышении цен, а затем фактически ввозили товары по более низким ценам. В некоторых регионах действовали нормативно-правовые акты, ограничивающие торговые надбавки на лекарственные средства, но на федеральном уровне не было эффективных механизмов контроля за ценами в ходе административных проверок [12].

В начале финансового кризиса, осенью 2008 года, когда цены на лекарственные средства стали расти еще быстрее, президентом и правительством была поставлена задача не допускать роста цен на лекарства. В первую очередь, органами исполнительной власти субъектов Федерации было принято решение снизить максимальные размеры оптовых и розничных наценок. Федеральная служба по тарифам (ФСТ) пресекла попытки производителей устанавливать более высокие предельные отпускные цены и требовала подробного экономического обоснования любых повышений.

В 2009 г. было принято Постановление Правительства РФ «О совершенствовании государственного регулирования цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов».

В результате были достигнуты следующие результаты, которые определяют функционирование системы до настоящего времени:

1. Была разработана методика определения предельных отпускных цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ЖНВЛП).
2. Произошла перерегистрация всех цен на ЖНВЛП в соответствии с новой методикой.
3. Была разработана методика установления предельных оптовых и розничных наценок к ценам на ЖНВЛП, которая стала единообразной для исполнительных органов всех регионов Российской Федерации.
4. Было установлено обязательное заполнение протокола согласования цен на ЖНВЛП по единой форме на всей территории России, а также запрет на продажу товаров в отсутствие полностью заполненного протокола.
5. Был создан единый реестр предельных отпускных цен на ЖНВЛП, доступный для любого пользователя интернета на официальном сайте Министерства здравоохранения и социального развития.
6. Росздравнадзор получил обязательство отслеживать цены на лекарственные средства.

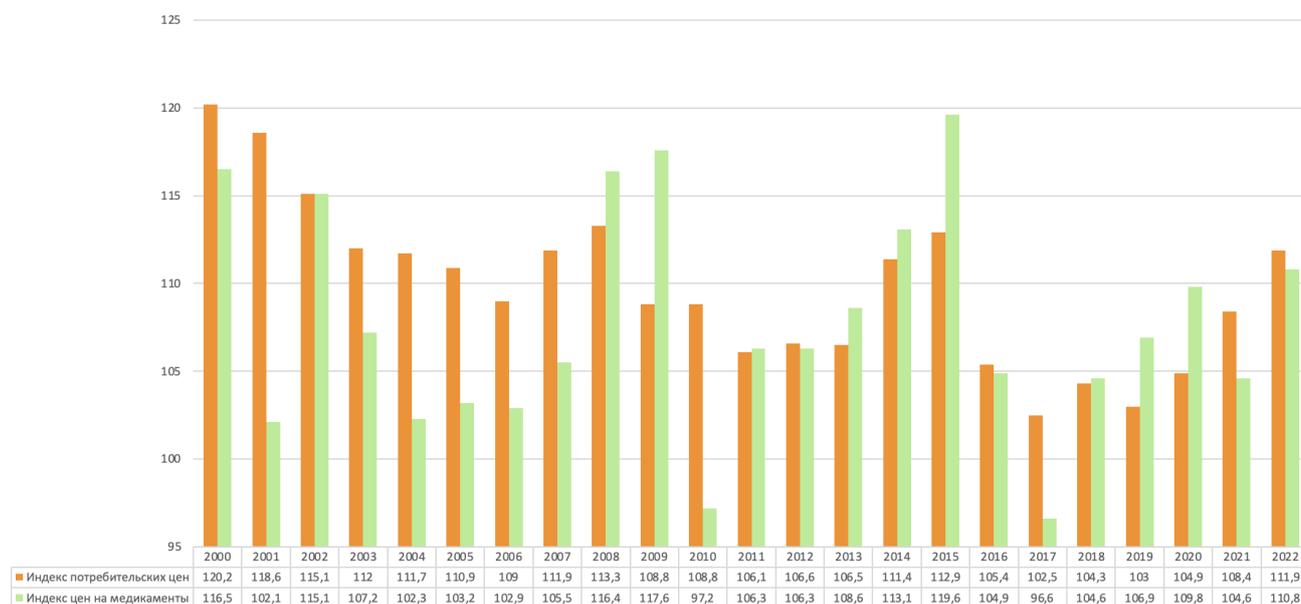
К 1 марта 2010 года исполнительные органы субъектов Федерации в соответствии с новой методикой установления предельных оптовых и розничных наценок на ЖНВЛП приняли новые нормативные акты, которые закрепили размер таких наценок. Путём создания списка жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов государство установило правила формирования цен на эти препараты и приняло меры по более жесткому контролю за их нарушением. Это позволило достичь основной цели – сделать востребованные препараты доступными для населения. Однако, чтобы компенсировать потери производителей, оптовиков и розницы от введения контроля цен на жизненно важные лекарства, было принято решение отказаться от регулирования цен на все остальные лекарства. Таким образом, система государственного регулирования цен на лекарственные препараты, которая сложилась в результате этого эволюционного процесса, была закреплена в федеральном законе «Об обращении лекарственных средств», который вступил в силу с 1 сентября 2010 года и отменил регулирование цен на лекарства, которые не являются жизненно необходимыми [1]. Это регулирование было направлено на стабилизацию ситуации на фармацевтическом рынке, на обеспечение прозрачности ценообразования на нем и доступности для потребителей основных лекарственных средств. Вместе с тем, как отмечает Федеральная антимонопольная служба, государственное регулирование полностью не устранило причины завышения цен на лекарства и не создало условия для их снижения. Более того, жесткое административное регулирование ускорило процесс вымывания дешевых лекарственных препаратов из ассортимента аптек. Это связано с тем, что производители сократили объемы реализации нерентабельной и дешевой продукции, а предприятия оптовой и розничной торговли в условиях ограниченных надбавок заинтересованы в работе с наиболее дорогими препаратами [7].

Впоследствии регулирующие органы начали дорабатывать методику расчета предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в список жизненно важных и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) при государственной регистрации и перерегистрации. Эти изменения были внесены Приказом Министерства здравоохранения России и Федеральной службы по тарифам от 3 ноября 2010 года. Позже был разработан новый документ, утвержденный Постановлением Правительства Российской Федерации от 15 сентября 2015 года № 979, который вступил в силу с 1 октября 2015 года [13]. Вместе с этим, была упразднена Федеральная служба по тарифам, и контроль за ценами на важнейшие препараты был передан в компетенцию Федеральной антимонопольной службы России.

В 2019 г. был принят Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» в части государственного регулирования цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» [14]. Перерегистрация предельных отпускных цен стала возможна в сторону их уменьшения в заявительном порядке, тогда как перерегистрация зарегистрированной в соответствии с Правилами обязательной перерегистрации предельной отпускной цены в сторону увеличения стала возможной не чаще 1 раза в год на основании представленного заявления держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата не позднее 1 октября календарного года.

Постановление Правительства РФ «О внесении изменений в особенности государственного регулирования предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов», которое было принято в 2022 г. В основном изменения коснулись дефектуры, а в частности рисков ее возникновения, а также методик ее расчёта, но постановление никак не решало проблему с нехваткой препаратов в аптечных сетях. А тем временем цены на импортные фармацевтические субстанции продолжали расти. Так как курс рубля падал и были определенные сложности с доставкой некоторых препаратов из-за международных санкций.

Для оценки эффективности изменений в государственном регулировании цен, был проведен анализ их влияния на показатели индекса потребительских цен и индекса цен на медикаменты, рассчитываемые российской федеральной службой государственной статистики. Значения данных показателей приведены на рисунке 1.



**Рисунок 1. Индекс потребительских цен и индекс цен на медикаменты в Российской Федерации, 2000–2022 гг.**

Из приведённых выше данных, начиная с 2010 года начался постепенный рост цен на медикаменты вплоть до 2016 г. В 2010 году был введен Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ, который был направлен на стабилизацию фармацевтического рынка. Однако это не поспособствовало снижению роста цен, цены на медикаменты росли каждый год в среднем на 5,5 % [8]. Также в этом постановлении была изменена процедура регистрации цен на лекарственные препараты, что также способствовало росту цен. После принятия этого федерального законодательного акта индекс роста цен на медикаменты стал выше индекса цен на непродовольственные товары и общей инфляции [2]. В 2011 году рост средних цен на лекарственные препараты для медицинского применения составил 8,8 %. При этом на лекарственные препараты, не включенные в ЖНВЛП, – 10,8 %, а на лекарственные препараты для медицинского применения, включенные в ЖНВЛП, – 3,3 %. С начала 2012 года повышение цен на лекарственные препараты для медицинского применения, включенные в ЖНВЛП, составило 3,2 %; на лекарственные препараты для медицинского применения, не включенные в ЖНВЛП, – 7,05 %.[15] На фоне кризиса, связанного с колебаниями цен на нефть и экономическими санкциями, началось снижение темпов прироста индекса потребительских цен на фармацевтическую продукцию, который в 2017 г. достиг минимального в исследуемом периоде уровня в 96,6 % [4]. В 2018 г. снова наметилась тенденция к росту цен на фармацевтическую продукцию. В 2019 году были приняты изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», в это время индекс цен на медикаменты стал превышать общую инфляцию на 3,9 %. Принятые изменения не смогли сдержать роста индекса цен на медикаменты, однако рост был замечен не только в этой группе непродовольственных товаров, а в целом по всему рынку. В 2021 году индекс цен на медикаменты стал меньше на 5,2 % по отношению к предыдущему году [3]. Согласно Постановлению «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» от 29 октября 2010 г. цена на лекарства, произведенные за пределами ЕАЭС, согласно п. 34 Правил, может быть повышена в случае, если рост курса рубля по отношению к валюте страны производителя выше прогнозируемого уровня инфляции на текущий год по закону о федеральном бюджете. Курс рубля из-за резкого снижения импорта и политики Центробанка по валютным

ограничениям в 2022 году резко вырос. Благодаря этому пункту правил удалось снизить индекс цен на медикаменты. Однако в 2022 году индекс цен на медикаменты вырос на 6,2 %. Цены на импортные товары начали расти галопирующими темпами, курс рубля падал, из-за международных санкций стали возникать трудности с доставкой некоторых препаратов, а также фармацевтической субстанции. В этот год выросла также и общая инфляция на 3,5 %.

Эффективность государственной политики ценообразования на лекарственные препараты, входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, можно наглядно оценить, используя данные DSM Group о динамике индексов цен на коммерческом рынке.



**Рисунок 2. Индекс цен на препараты, входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и препаратов, не входящих в этот список, 2012–2022 гг.**

Исходя из представленных данных можно сделать вывод о том, что механизм регулирования цен на российском фармацевтическом рынке довольно жестко ограничивал рост цен на препараты из списка ЖНВЛП, в результате чего субъекты фармацевтического рынка старались возместить свои убытки, путем увеличения надбавок к ценам на лекарственные препараты, не входящие в перечень ЖНВЛП, так как законодательством регулировалась только цена на препараты из списка [9].

Федеральный закон № 61 в 2015 г. был дополнен положением о внедрении механизмов формирования системы референтных цен, благодаря чему индекс цен на препараты, входящие и не входящие в Перечень ЖНВЛП, удалось заметно снизить. Механизм референтного ценообразования заключается в анализе уровня цен на лекарственные препараты в заранее определенном списке стран, обычно с похожей экономической ситуацией и уровнем развития. Этот метод позволяет устанавливать цены на основе сравнения с ценами в других странах [6].

Проведенный анализ изменений в области государственного регулирования цен на лекарственные препараты показал, что усиление в стране государственного регулирования цен на лекарства не устранило причины завышенных цен на них и не создало условия для их снижения. Жесткое и не всегда эффективное административное регулирование цен в России ускорило процесс вымывания дешевых лекарственных средств из ассортимента аптек. Стоит отметить, что принимаемые постановления и законы, касающиеся ценового регулирования на медикаменты, это скорее реакция на реалии рынка, нежели продуманное, четко спланированное и выверенное решение. Государственное регулирование не предвосхищает проблемы, возникающие на рынке, безусловно, законодательная база, способствовала снижению, или хотя бы сдерживанию роста цен на медикаменты, но все это имело ожидаемый эффект лишь на коротком отрезке времени. В 2023 г. Правительство Российской Федерации выпустило распоряжение утвердить стратегию развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года. Данная стратегия предусматривает совершенствование системы нормативно-правового регулирования цен, включённых в список ЖНВЛП, в части улучшения способов возмещения цен в случае резких изменений на рынке, увеличения гибкости в определении рисков возникновения дефектуры, установления гибкой системы формирования предельных отпускных цен с учетом особенностей различных групп лекарственных препаратов [16].

Необходимо отметить, исходя из зарубежного опыта, возможными эффективными и перспективными механизмами для внедрения на территорию Российской Федерации могут являться прямые соглашения между государством и фармацевтическими компаниями, а также механизм снижения цен на лекарственные средства в связи с объёмом их потребления. Прямые

соглашения между государством и фармацевтическими компаниями (прямые соглашения позволяют правительству контролировать цены на лекарства и обеспечивать их доступность, особенно для наиболее уязвимых групп населения). Этот механизм заключается в установлении соглашений между правительством и производителями лекарств о ценах на определенные лекарственные препараты. Прямые соглашения могут быть двусторонними (между правительством и определенной фармацевтической компанией) или коллективными (между правительством и группой фармацевтических компаний) [5]. В некоторых случаях, правительства могут предъявлять требования по соблюдению ценовой политики или других мер по контролю заработной платы фармацевтической отрасли. Снижение цен на лекарственные средства в связи с объемом их потребления. Этот метод предполагает, что, если фактические продажи определенных лекарственных средств превышают ожидаемые объемы, их цена должна быть пересмотрена и снижена путем переговоров между соответствующими органами власти и производителем. Идея заключается в том, что, если объемы продаж сверх дорогих лекарственных средств превышают ожидаемые значения, они могут стать объектом переговоров между органами государственной власти и производителем. Цель таких переговоров – добиться снижения цен на эти препараты для защиты интересов государства и общества.

## 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

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 04.08.2023) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2023) // Собрание законодательства РФ. 2010. N 16. С. 1815.
2. Мельников С. В. Особенности регуляторной политики в области ценообразования на лекарственные препараты // Фармация. 2016. Т. 65. N 7. С. 46-49.
3. Шарапова И. Шуляк С., Нечаева Ю., Гаджиева Ж. Фармацевтический рынок России 2021 г. // DSM Group. 2021. С. 39-55. URL: <https://dsm.ru/docs/Report2021RU.pdf> (дата обращения: 02.02.2024).
4. Копытин Д. А. Государственное регулирование цен на лекарственные препараты: поиск баланса // Ремеднум. 2018. N 1-2. С. 8-14.
5. Лешкевич А.А., Юрочкин Д.С., Голант З.М., Наркевич И.А. Обзор методик расчета, процедуры регистрации и перерегистрации цен производителей лекарственных препаратов в странах Евразийского экономического союза // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020. Т. 13, N 2. С. 193-204.
6. Орлов А.С. Совершенствование государственного регулирования цен на фармацевтическом рынке России: использование зарубежного опыта референтного ценообразования // Экономика и управление: научно-практический журнал. 2014. N 2(118). С.14-19.
7. Орлов А.С., Халимова А.А. Ретроспективный анализ изменения законодательной базы в области ценового регулирования на фармацевтическом рынке России // Экономика и управление: научно-практический журнал. 2014. N 4(120). С. 19-27.
8. Орлов А.С. Анализ уровня и динамики цен на фармацевтическом рынке России и его использование для оценки эффективности государственного регулирования цен на лекарственные препараты // Проблемный анализ и государственное-управленческое проектирование. 2015. Т. 8. N 3(41). С.123–138.
9. Орлов А.С. Государственное регулирование цен на фармрынке России. Проблемы и перспективы // Новая аптека. Эффективное управление. 2015. N 2. С.34–37.
10. Федеральный закон от 22.06.1998 N 86-ФЗ (ред. от 30.12.2008) «О лекарственных средствах» // Собрание законодательства РФ. 1998. N 26. С. 3006.
11. Постановление Правительства РФ N 782 «О государственном регулировании цен на лекарственные средства» // Собрание законодательства РФ. 2001. N 47. С. 4448.
12. Постановление Правительства РФ N 654 «О совершенствовании государственного регулирования цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» // Собрание законодательства РФ. 2005. N 43. С. 4400.
13. Постановление Правительства РФ N 979 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 29 октября 2010 г. N 865 и об утверждении методики расчета предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» // Собрание законодательства РФ. 2015. N 38. С. 5302.
14. Федеральный закон от 06.06.2019 N 134-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» в части государственного регулирования цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» // Собрание законодательства РФ. 2019. N 23. С. 2917.
15. Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации. URL: <https://rosstat.gov.ru> (дата обращения: 29.01.2024)
16. Распоряжение Правительства РФ N 1495-р «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года» // Собрание законодательства РФ. 2023. N 26. С. 4827.

## SUMMARY

### RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CHANGES IN STATE REGULATION OF PRICING OF PHARMACEUTICALS IN RUSSIA

**Yanover J.I.**, 1<sup>st</sup> year master's student, (ORCID: 0009-0008-7030-9333)

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:** yuliya.yanover@spcpcu.ru

The article presents a description of key changes in the state regulation of pricing in the Russian pharmaceutical market and their impact on the dynamics of prices for medicines. To assess the effectiveness of regulatory changes, the values of the indicators of the dynamics of prices for medicines and the dynamics of general inflation are given and analysed, as well as the results of a comparative analysis of the indicators of the dynamics of prices for medicines included in the List of Vital and Essential Medicines and those that are not included in this List. The nearest prospects for the development of the system of state regulation of prices for pharmaceuticals in Russia are determined.

**Key words:** *state regulation of prices, pharmaceuticals, price indices, regulatory acts, sales dynamics, pharmaceutical market, pricing.*

### REFERENCE

1. Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010 (as amended on 04.08.2023) «On Circulation of Medicines» (with amendments and additions, intro. effective from 01.09.2023) // Collection of Legislation of the Russian Federation. 2010. No 16. P. 1815. (In Russ)
2. Melnikov S. V. Features of regulatory policy in the field of pricing for medicines // Pharmacia. 2016. T. 65. NoN 7. P. 46-49. (In Russ)
3. Sharapova I., Shulyak S., Nechaeva Yu., Gadzhieva Zh. Russian pharmaceutical market in 2021 // DSM Group. 2021. P. 39-55. Available at : <https://dsm.ru/docs/Report2021RU.pdf> (Accessed: 02.02.2024). (In Russ)
4. Kopytin D. A. State regulation of prices for medicines: the search for balance // Remedium. 2018. No 1-2. P. 8-14. (In Russ)
5. Leshkevich A. A., Yurochkin D. S., Golant Z. M., Narkevich I. A. Review of calculation methods, registration procedure and re-registration of prices of pharmaceutical manufacturers in the countries of the Eurasian Economic Union // Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2020. T. 13, No 2. P. 193-204. (In Russ)
6. Orlov A.S. Improving the state regulation of prices in the pharmaceutical market of Russia: the use of foreign experience of reference pricing // Economics and Management: scientific and practical journal. 2014. No 2 (118). P.14-19. (In Russ)
7. Orlov A.S., Khalimova A.A. Retrospective analysis of changes in the legislative framework in the field of price regulation in the pharmaceutical market of Russia // Economics and Management: scientific and practical journal. 2014. No 4(120). P.19-27. (In Russ)
8. Orlov A.S. Analysis of the level and dynamics of prices in the pharmaceutical market of Russia and its use to assess the effectiveness of state regulation of prices for medicines // Problem analysis and state-management design. 2015. T. 8. No 3(41). P.123-138. (In Russ)
9. Orlov A.S. State regulation of prices in the Russian pharmaceutical market. Problems and prospects // New pharmacy. Effective management. 2015. No 2. P.34-37. (In Russ)
10. Federal Law No. 86-FZ of 22.06.1998 (as amended on 30.12.2008) «About medicines» // Collection of Legislation of the Russian Federation. 1998. No 26. P. 3006. (In Russ)
11. Resolution of the Government of the Russian Federation N 782 «On state regulation of prices for medicines» // Collection of Legislation of the Russian Federation. 2001. No 47. P. 4448. (In Russ)
12. Resolution of the Government of the Russian Federation N 654 «On Improving State Regulation of Prices for Medicines Included in the List of Vital and Essential Medicines»// Collection of Legislation of the Russian Federation. 2005. No 43. P. 4400. (In Russ)
13. Resolution of the Government of the Russian Federation N 979 «Concerning Amendments to Resolution No. 865 of the Government of the Russian Federation of 29 October 2010 and Approval of the Methodology for Calculation of Manufacturers' Maximum Selling Prices for Medicinal Products Included in the List of Vital and Essential Medicinal Products»// Collection of Legislation of the Russian Federation. 2015. No 38. P. 5302. (In Russ)
14. Federal Law No. 134-FZ (as amended on 06.06.2019) «Concerning the Introduction of Amendments to the Federal Law "On the Circulation of Medicines" as regards state regulation of prices for medicines included in the list of vital and essential medicines» // Collection of Legislation of the Russian Federation. 2019. No 23. P. 2917. (In Russ)
15. Federal State Statistics Service of the Russian Federation. Available at: <https://rosstat.gov.ru> (Accessed: 29.01.2024) (In Russ)
16. Order of the Government of the Russian Federation N 1495-p «On Approval of the Strategy for the Development of the Pharmaceutical Industry of the Russian Federation for the Period until 2030»// Collection of Legislation of the Russian Federation. 2023. No 26. P. 4827. (In Russ)



**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ  
К ОПТИМИЗАЦИИ УПРАВЛЕНИЯ  
ТРУДОВЫМИ РЕСУРСАМИ  
В РОССИЙСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ**

## АНАЛИЗ СИСТЕМЫ ОБУЧЕНИЯ И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ

Гаврилова А.И., студ. 2 курса магистратуры

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: anastasia.gavrilova@spcru.ru

В статье рассматривается современное фармацевтическое предприятие, ориентированное на выпуск твёрдых лекарственных форм, проводится анализ социально-демографических характеристик сотрудников компании, выявляются особенности внутренних нормативных документов по обучению и повышению квалификации, предложены пути совершенствования существующей системы обучения.

**Ключевые слова:** обучение, программа обучения, повышение квалификации, персонал, адаптация персонала, профессиональный стандарт.

В литературе неоднократно отмечаются преобразования в фармацевтической отрасли: ускорение развития, рост технологий фармацевтической промышленности, регламентация производства, «цифровизация производства, уникальность производственных систем и процессов, быстрое устаревание отраслевых знаний, в целом недостаточное количество выпускников на рынке труда, желающих реализовать в области производства лекарственных средств» [1, С. 2], что создаёт необходимость непрерывного обучения и повышения квалификации кадров фармацевтического предприятия. Повышение квалификации является неотъемлемой частью системы обучения персонала компании. В современных условиях развития фармацевтической отрасли наблюдается повышение требований к сотрудникам, в связи с чем необходимо непрерывное совершенствование знаний, умений и навыков, так как высококвалифицированный персонал не только одно из важнейших конкурентных преимуществ любой компании, но и её ценнейший ресурс. Внедрение стратегии «Фарма-2030» поставило перед фармацевтической промышленностью глобальные задачи, а значит компании нуждаются в сотрудниках, соответствующих требованиям профессиональных стандартов, нацеленных на результат и заинтересованных в обучении и повышении квалификации [2, 3].

**Цель** статьи: показать особенности системы обучения и повышения квалификации фармацевтической компании, занимающейся производством готовых лекарственных средств.

### Задачи:

- 1) дать краткую характеристику фармацевтического предприятия;
- 2) выполнить анализ социально-демографических характеристик персонала;
- 3) выявить особенности видов обучения на предприятии;
- 4) показать пути совершенствования системы обучения и повышения квалификации персонала.

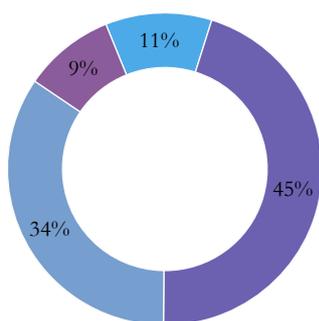
**Метод исследования:** системный анализ.

Анализ деятельности компании позволил заключить, что это современное фармацевтическое предприятие, ориентированное на производство, выпуск и хранение твёрдых лекарственных форм (таблеток, непокрытых и покрытых оболочкой, и капсул). Предприятие располагается в Северо-Западном регионе Российской Федерации, занимает площадь 40.000 кв. метров в Ленинградской области и является одним из крупнейших по территории. Включает административно-лабораторный, производственный, складской и энергетический корпуса. Производственный и лабораторный корпуса оснащены современным высокотехнологичным оборудованием, позволяющим выпускать готовые лекарственные средства, в том числе из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Деятельность предприятия в большей степени осуществляется в рамках сотрудничества с другими фармацевтическими компаниями на контрактной основе. Следует отметить, что компания является сравнительно молодой, наблюдается рост производственных мощностей, что требует роста кадрового состава, а также повышенного внимания к его квалификации и развитию интеллектуального потенциала компании. Для оценки кадровых возможностей компании необходимо отметить наиболее важные показатели социально-демографической структуры персонала, которые требуется учитывать в процессе управления сотрудниками компании.

Состав персонала представлен различными возрастными группами, было выявлено, что самому младшему сотруднику предприятия 22 года, а самому старшему – 68 лет. Анализ персонала компании показал, что большую часть составляют сотрудники среднего возраста от 35 до 50 лет (61 %), второе место занимает молодёжь в возрасте до 35 лет (25 %), третье место занимают опытные сотрудники от 50 до 68 лет (14 %). Данные представлены в округлённом значении.

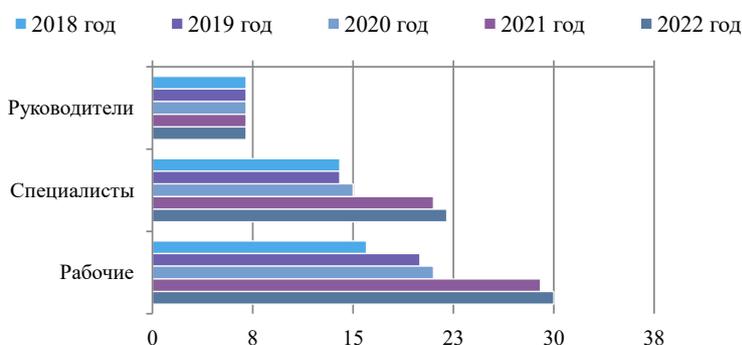
По стажу работы в компании можно выделить следующие группы сотрудников с опытом работы: менее одного года; от года до трёх лет; от трёх до семи лет; более семи лет (рис. 1).

- Более семи лет
- От трёх до семи лет
- От года до трёх лет
- Менее одного года



**Рисунок 1. Состав персонала по стажу работы**

Таким образом, большую часть персонала компании представляют сотрудники со стажем работы от трёх до семи лет. Анализ динамики численности персонала компании за 2018-2022 год показывает, что среди руководителей число сотрудников является стабильным, без изменений. В 2021-2022 году наблюдается прирост численности персонала среди специалистов, количество которых значительно увеличилось (на 57 %) по сравнению с 2018 годом, что объясняется увеличением объёма работ в связи с запуском новых проектов (рис. 2).

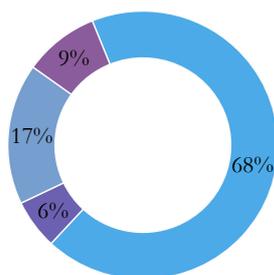


**Рисунок 2. Динамика численности промышленно-производственного персонала по категориям**

В целом, количество персонала с 2018 по 2022 год стабильно увеличивается, за счёт притока молодых специалистов благодаря тому, что фармацевтическое предприятие сотрудничает с университетами, использующими предприятие в качестве базы практики для студентов.

Большую часть персонала компании составляют сотрудники, которые имеют высшее профессиональное образование (68 %). Данные представлены на рисунке 3. Среди персонала с высшим профессиональным образованием можно отметить всех руководителей и начальников отделов, работников отдела контроля и обеспечения качества, административный персонал, технологов и т. д. Это говорит о высоком уровне компетенций персонала, а также о его конкурентоспособности. Сотрудники, имеющие начальное или среднее общее образование, являются складскими рабочими, уборщиками, охранниками, подсобными рабочими, мойщиками, операторами-техниками, наладчиками.

- Высшее профессиональное образование
- Среднее общее образование
- Среднее профессиональное образование
- Начальное профессиональное образование



**Рисунок 3. Состав персонала по уровню образования**

Особые требования предъявляются к персоналу отделов главного технолога, обеспечения и контроля качества, так как данные сотрудники напрямую отвечают за выпуск продукции надлежащего качества. Следовательно, для персонала

указанных отделов руководство компании обязано проводить непрерывное обучение и повышение квалификации, актуализировать их знания и навыки в соответствии с требованиями российских и международных стандартов. Однако не следует забывать о группе рабочих, без которых невозможно бесперебойное функционирование предприятия. Особое внимание для данных сотрудников требуется уделять адаптационным мероприятиям.

Анализ деятельности фармацевтического предприятия и социально-демографических характеристик позволил заключить, что рост производственных мощностей, использование высокотехнологичного оборудования, приводит к актуализации развития интеллектуального, человеческого и социального капиталов всей компании. Это проявляется в росте кадрового состава и возрастании требований к обучению и повышению квалификации.

На предприятии реализуется как внутреннее, так и внешнее обучение, разработаны программы обучения для специалистов и руководителей структурных подразделений. При изучении внутренних документов компании, касающихся обучения и повышения квалификации, обращает на себя внимание то, что на фармацевтическом предприятии развит документооборот, имеющий собственную специфику. Ниже представлена сводная таблица документов, необходимых для регламентации и реализации обучения и повышения квалификации на фармацевтическом предприятии.

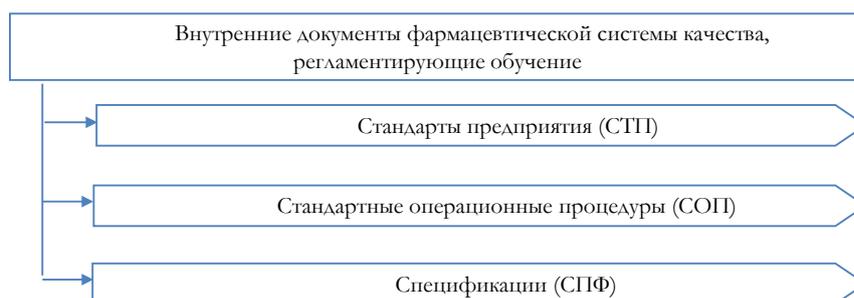
**Таблица – Документооборот по обучению и повышению квалификации**

Вид документа	Назначение	Наличие документа
Положение об обучении	Все категории персонала	-
План обучения персонала	Все категории персонала	-
Программы обучения	Для руководителей	+
	Для специалистов	+
	Для рабочих	-
Матрицы обучения	Для руководителей	+
	Для специалистов	+
	Для рабочих	+
График обучения	Все категории персонала	-
Программы адаптации	Для новых сотрудников	-
	Для практикантов	-
Программы наставничества	Для новых сотрудников	-
	Для практикантов	-
Индивидуальный план развития	Для руководителей	+
	Для специалистов	+
	Для рабочих	+
	Для практикантов	-

По данным таблицы можно сделать вывод, что отсутствуют положение об обучении – системообразующий документ, планы и графики обучения, а также программы обучения для категории рабочих, программы адаптации для новых сотрудников и практикантов – потенциальных сотрудников. Для новых сотрудников компании, на основании должностной инструкции и положения о структурном подразделении, руководитель соответствующего отдела разрабатывает и обсуждает с сотрудником индивидуальный план развития на период испытательного срока, при этом руководитель обязан контролировать процесс вхождения в должность, принимать обратную связь от нового сотрудника. Соответственно, разрабатывается локальный нормативный документ, определяемый как программа адаптации.

На предприятии существует наставничество как форма обучения, однако отсутствуют соответствующие регламентирующие документы. Также отсутствуют индивидуальные планы развития для практикантов. В основном присутствуют документы, ориентированные на внутреннее обучение и включающие направления обучения для разных категорий персонала.

В компании для всех должностей ежегодно разрабатываются матрицы, которые представляют собой план систематического обучения требованиям внутренних документов фармацевтической системы качества (рис. 4).



**Рисунок 4. Внутренние документы компании, регламентирующие обучение**

Как проиллюстрировано на рисунке 4, основной пул документов представлен стандартами, включая спецификации. В целом, предприятие активно занимается вопросом обучения и повышения квалификации сотрудников, в компании реализуется внешнее и внутреннее обучение, разрабатываются программы и матрицы обучения.

На наш взгляд, в связи с тем, что разработанные программы обучения для сотрудников определённых подразделений и категорий являются общими, в систему обучения следует включить многоуровневый подход к обучению персонала с актуализацией существующих программ. При данном подходе сотрудники будут получать знания и формировать компетенции с учётом уже имеющегося опыта. На данный момент на предприятии не разработан системный подход к обучению и повышению квалификации персонала, о чём свидетельствует отсутствие документов, указанных выше. Внедрение системного подхода к обучению и повышению квалификации является не только актуальной задачей, стоящей перед любой компанией, но и необходимым условием работы предприятия на современном этапе развития фармацевтической отрасли. Создание системы обучения и повышения квалификации персонала фармацевтического предприятия решает ряд важнейших задач, обеспечивая компанию высококвалифицированными сотрудниками.

Системный подход в данном вопросе подразумевает периодический мониторинг удовлетворённости обучением, оценку качества обучения, необходимые для непрерывного развития сотрудников. Это позволяет изучить механизм функционирования предприятия в современных условиях, адаптироваться к специфике работы компании, детально изучить обучающимся внутреннюю нормативную документацию и внешние нормативно-правовые акты, регулирующие деятельность фармацевтической компании.

Таким образом, предприятие поддерживает и повышает уровень квалификации специалистов, которые будут соответствовать требованиям как самой компании, так и профессиональных стандартов.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.52.17 Социальные и экономические проблемы развития

06.81.23 Интеллектуальный капитал. Управление знаниями

61.01.79 Кадры

82.17.25 Управление персоналом

### ЛИТЕРАТУРА

1. Сафронова, Ж.С. Факторы удовлетворённости трудом персонала современной производственной фармацевтической компании / Ж.С. Сафронова, А.А. Халимова, А.В. Коваленко, Е.К. Симакова // Международный научно-исследовательский журнал. 2023. №10 (136). С. 1-8.

2. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года. Распоряжение от 7 июня 2023 г. № 1495-р, Москва. //Government.ru URL: <http://static.government.ru/media/files/HqCzKkoTf7fzVdKSYbhNiZHwTEAAQ3p.pdf> (дата обращения 02.02.2024).

3. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 22 мая 2017 г. №430н Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области производства лекарственных средств» // Гарант. URL: <https://base.garant.ru/71692422/> (дата обращения 02.02.2024).

### SUMMARY

#### ANALYSIS OF THE SYSTEM OF TRAINING AND DEVELOPMENT OF QUALIFICATIONS OF EMPLOYEES OF A PHARMACEUTICAL COMPANY

Gavrilova A.I., 2<sup>nd</sup> 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: [anastasia.gavrilova@spcpu.ru](mailto:anastasia.gavrilova@spcpu.ru)

The article examines a modern pharmaceutical enterprise focused on the production of solid dosage forms, analyzes the socio-demographic characteristics of the company's employees, specifies the features of internal regulatory documents on training and advanced training, and suggests ways to improve the existing training system.

**Key words:** *training, the training program, professional development, staff, staff adaptation, professional standard.*

### REFERENCES

1. Safronova, Zh.S. Factors of satisfaction with the work of personnel of a modern manufacturing pharmaceutical company / Zh.S. Safronova, A.A. Halimova, A.V. Kovalenko, E.K. Simakova // International Scientific Research Journal. 2023. №10 (136). P. 1-8. (In Russ.).

2. The strategy for the development of the pharmaceutical industry of the Russian Federation for the period up to 2030. Order №1495-r of June 7, 2023, Moscow. //Government.ru. URL: <http://static.government.ru/media/files/HqCzKkoTf7fzVdKSYbhNiZHwTEAAQ3p.pdf> (Accessed 02.02.2024). (In Russ.).

3. Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation No. 430n dated May 22, 2017; On approval of the professional standard «Specialist in industrial pharmacy in the field of drug production» // Garant. URL: <https://base.garant.ru/71692422/> (Accessed 02.02.2024). (In Russ.).

УДК 338.246.027.2

## ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА МОТИВАЦИЮ ПЕРСОНАЛА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Дурманова К.В., студ. 1 курса магистратуры

Руководитель: Симакова Е.К., кандидат эк. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: kseniya.durmanova@spcpu.ru

В статье рассматривается сложный процесс стимулирования персонала в фармацевтическом секторе, подчеркивается необходимость системного подхода к повышению трудовой мотивации. В исследовании, проведенном в фармацевтических аптечных организациях г. Санкт-Петербург, тщательно изучаются предпочтения руководителей, провизоров и фармацевтов, выявляется тонкая взаимосвязь между финансовыми и неденежными стимулами. Примечательно, что руководители отдают предпочтение неденежным мотиваторам, что подчеркивает значимость внутренних факторов в формировании стратегий стимулирования. Отсутствие четкой демографической корреляции ставит под сомнение общепринятые предположения, выступая за индивидуальный и многогранный подход к разработке оптимальных стратегий стимулирования фармацевтического персонала.

**Ключевые слова:** *фармацевтический сектор, стимулирование персонала, трудовая мотивация, материальные и неденежные стимулы, демографическая корреляция, стратегии стимулирования.*

Фармацевтический сектор, являющийся важнейшим компонентом индустрии здравоохранения, требует пристального внимания к своей экономической динамике для обеспечения устойчивого роста и стабильности [1]. Данное исследование посвящено системе стимулирования персонала на фармацевтических предприятиях, подчеркивая настоятельную необходимость планомерного подхода к оптимизации трудовой мотивации.

**Цель** работы – выявить ключевые факторы, влияющие на мотивацию труда, и впоследствии предложить стратегии ее повышения. Основное внимание уделяется взаимодействию финансовых и неденежных стимулов и их влиянию на эффективность работы и удовлетворенность специалистов фармации.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в г. Санкт-Петербург и было направлено на руководителей, фармацевтов и провизоров. Когорта из 100 участников, включающая 14 руководителей, 25 провизора и 61 фармацевтов, предоставила основные данные. С помощью SPSS 10.0.5 был проведен тщательный анализ для выявления закономерностей в ответах.

**Результаты и обсуждения.** Финансовые стимулы, несмотря на их широкое распространение, продемонстрировали неубедительную связь с повышением удовлетворенности работой в разных группах. Примечательно, что руководители аптек проявили явную склонность к неденежным стимулам, отдавая предпочтение потенциальным обязанностям и возможностям для профессионального развития [2]. Эта склонность подчеркивает тонкую природу внутренних мотиваторов, которые, в отличие от преобладающих представлений, оказывают значительное влияние на предпочтения менеджеров. В результате тщательного факторного анализа было выявлено десять отличительных факторов влияния, свидетельствующих о многогранности стимулов для персонала. Выделенные факторы, каждый из которых вносит свой уникальный вклад, включают в себя (1) возможности карьерного роста, (2) образование и профессиональное развитие, (3) признание и благодарность, (4) денежное вознаграждение, (5) улучшение условий труда, (6) возможности для консультаций и советов, (7) отгулы и дополнительные отпуска, (8) гибкость рабочего графика, (9) перспективные назначения и (10) жизненные и медицинские льготы. К удивлению, произошло отклонение от ожидаемой нормы, так как не было обнаружено никакой заметной корреляции между демографическими переменными (должность, образование, возраст, пол) и предпочтениями в отношении стимулов в выборочной когорте. Это отклонение бросает вызов преобладающим предположениям и подчеркивает идиосинкразическую природу мотивационной динамики в фармацевтическом коллективе.

Дальнейший анализ позволил изучить сложную взаимосвязь между желанием получить дополнительное финансовое вознаграждение и предпочтением неденежных стимулов. Исследование выявило тонкую, но статистически значимую взаимосвязь: люди, склонные к более высоким зарплатам и бонусам, также демонстрировали повышенное стремление к благодарности и возможностям карьерного роста, что подтверждает выводы в исследовании Шевелёвой А.М. [3]. Эта связь, подтвержденная статистической значимостью, подчеркивает сложность мотивационной динамики и требует взвешенного подхода к стратегиям стимулирования.

**Таблица – Влияющие факторы и предпочтения участников**

Фактор	Процентное соглашение
Возможности карьерного роста	7,5 %
Образование и профессиональное развитие	12,5 %
Признание и благодарность	30,7 %
Денежное вознаграждение	7,8 %
Улучшение условий труда	5,2 %
Возможности для консультаций и советов	10,4 %
Отгулы и дополнительные отпуска	9,9 %
Гибкость рабочего графика	7,0 %
Перспективные назначения	9,3 %
Жизненные и медицинские льготы	0,5 %

\* Процентные доли отражают согласие в соответствующих группах участников относительно значимости каждого влияющего фактора.

Анализ влияющих факторов, основанный на процентном соотношении, показывает, что «Признание и признательность» выделяются как наиболее влиятельный фактор со значительным согласием в 30,7 %. Это говорит о значительном акценте на важности признания и положительного подкрепления в мотивации фармацевтического персонала. «Образовательное и профессиональное развитие» также оказывается влиятельным, получив заслуживающее внимания согласие в 12,5 %, что подчеркивает важность возможностей непрерывного обучения. С другой стороны, «Польза для жизни и здоровья» получила наименьшее согласие – 0,5 %, что указывает на относительно меньшее воспринимаемое влияние, возможно, отражающее более низкий приоритет в мотивационном спектре фармацевтического персонала. Таким образом, выявление разнообразных влияющих факторов и отсутствие четкой демографической корреляции говорят в пользу индивидуального, многогранного подхода к разработке стратегий стимулирования для оптимальной мотивации персонала.

**Заключение.** Сложное исследование мотивации персонала в фармацевтическом секторе подчеркивает необходимость комплексного и системного подхода к оптимизации трудовой мотивации. Исследование, проведенное в фармацевтических аптечных организациях г. Санкт-Петербург с участием разнородной когорты фармацевтических работников, выявляет многогранность влияющих факторов, опровергая общепринятые представления. В частности, выраженная склонность руководителей аптек к неденежным стимулам, таким как потенциальная ответственность и профессиональное развитие, подчеркивает тонкую динамику внутренних мотиваторов. Отсутствие четкой корреляции между демографическими переменными и предпочтениями в отношении стимулов говорит в пользу индивидуальной, тонкой стратегии при разработке эффективных программ стимулирования для оптимальной мотивации персонала в условиях динамичного фармацевтического мира.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.81.12 Организация и управление. Планирование на предприятии

06.81.65 Кадры предприятия. Организация труда. Условия труда. Оплата труда. Заработная плата на предприятии

### ЛИТЕРАТУРА

1. Спиридонов В. А. Современное состояние фармацевтического сектора мировой экономики: рынок, факторы и стратегии развития // Экономика нового мира. 2022. №1 (24). С. 34–46. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-farmatsevticheskogo-sektora-mirovoy-ekonomiki-rynok-aktory-i-strategii-razvitiya> (дата обращения: 26.12.2023).
2. Литвишко А.В. Мотивация фармацевтического персонала // БМИК. 2017. №5. С. 714. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/motivatsiya-farmatsevticheskogo-personala> (дата обращения: 26.12.2023).
3. Шевелёва А. М. Карьерные якоря и профессиональные ценности у молодежи с разной субкультурной принадлежностью // Мир науки. Педагогика и психология. 2020. №5. С. 1–18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kariernye-yakorya-i-professionalnye-tsennosti-u-molodyozhi-s-raznoy-subkulturnoy-prinadlezhnostyu> (дата обращения: 26.12.2023).

### SUMMARY

#### ASSESSMENT OF FACTORS INFLUENCING THE MOTIVATION OF PHARMACEUTICAL COMPANY PERSONNEL

**Durmanova K.V.**, student of the 1<sup>st</sup> year of the master's program

Supervisor: **Simakova E.K.**, cand. of economics sciences, associate professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** kseniya.durmanova@spcpu.ru

The article discusses the complex process of stimulating staff in the pharmaceutical sector, emphasizes the need for a systematic approach to increasing labor motivation. A study conducted in St. Petersburg carefully examines the preferences

of managers, pharmacists and pharmacists, reveals a subtle relationship between financial and non-monetary incentives. It is noteworthy that managers prefer non-monetary motivators, which emphasizes the importance of internal factors in the formation of incentive strategies. The lack of clear demographic correlation calls into question conventional assumptions, advocating an individual and multifaceted approach to developing optimal strategies to stimulate pharmaceutical staff.

**Key words:** *pharmaceutical sector, employee incentives, labor motivation, material and non-monetary incentives, demographic correlation, incentive strategies.*

## REFERENCES

1. Spiridonov V. A. The current state of the pharmaceutical sector of the world economy: market, actors and development strategies//Economy of the new world. 2022. №1 (24). P. 34–46. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-farmatsevticheskogo-sektora-mirovoy-ekonomiki-rynok-aktory-i-strategii-razvitiya> (date of appeal: 26.12.2023) (In Russ.)
2. Litvishko A.V. Motivation of pharmaceutical personnel//ВМІК. 2017. №5. P. 714. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/motivatsiya-farmatsevticheskogo-personala> (date of appeal: 26.12.2023) (In Russ.)
3. Sheveleva A.M. Career anchors and professional values of youth with different subcultural affiliation//World of Science. Pedagogy and psychology. 2020. №5. P. 1–18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kariernye-yakorya-i-professionalnye-tsennosti-molodyozhi-s-raznoy-subkulturnoy-prinadlezhnostyu> (date of appeal: 26.12.2023) (In Russ.)

УДК 331.586

## ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ОБУЧЕНИЕ ПЕРСОНАЛА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Ермуханбетова А.Д., 1 курс, магистратура

Руководитель: Кадырбаева Г.М., доцент, доктор философии

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

050012, г. Алматы, ул. Толе би, 94, Республика Казахстан

**E-mail:** [azharyermukhanbetova@gmail.com](mailto:azharyermukhanbetova@gmail.com)

В данной статье обоснована необходимость обучения персонала фармацевтического производства, рассматриваются факторы, влияющие на эффективность данного процесса. Изучена классификация факторов, приведены примеры по группам факторов и описаны особенности их влияния на образовательный процесс и эффективность получения персоналом новых знаний и компетенций.

**Ключевые слова:** *обучение персонала, фармацевтическое производство, система обучения, факторы, повышение квалификации.*

Обучение персонала фармацевтического производства – одно из важных направлений деятельности как самих организаций, занимающихся выпуском фармацевтической продукции, так и деятельности государства. В одном из направлений национального проекта Республики Казахстан «Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина «Здоровая нация»» указана необходимость развития кадрового и научного потенциала фармацевтической промышленности, что тесно связано с обучением и повышением квалификации сотрудников в организациях, относящихся к данной отрасли. Решение данной задачи обеспечит кадровую основу, которая способствует достижению целей организации, выполнению ее задач и развитию отечественной фармацевтической промышленности. Обеспечение соответствия стандарту надлежащей производственной практики (GMP) требует компетентности и профессионализма персонала, так как персонал является ключевым конкурентным преимуществом предприятия, залогом успеха в достижении цели построения системы качества. Постоянное обучение персонала является обязательным требованием стандарта GMP для всех сотрудников фармацевтического предприятия. Все это обеспечивает механизм государственного регулирования обучения персонала, направленный на обеспечение эффективности процессов на фармацевтическом предприятии и соответствия обучения потребностям общества и рынка труда. Особое внимание при этом следует уделить изучению факторов, которые влияют на ход и результат обучения, что позволит сделать его эффективнее за счет оценки всех рисков и возможностей.

**Целью** работы является изучение факторов, влияющих на обучение персонала фармацевтического производства. Исходя из поставленной цели, были решены следующие **задачи**:

1. Определить основные факторы, оказывающие влияние на обучение персонала фармацевтического производства;
2. Охарактеризовать и классифицировать определенные в данной работе основные факторы, влияющие на обучение персонала фармацевтического производства.

Персонал фармацевтического производства – это один из главных ресурсов компании, чье развитие должно постоянно обеспечиваться за счет обучения и повышения квалификации. Обучение персонала – это способ подготовки кадров, целью которого является повышение эффективности деятельности компании. На каждом фармацевтическом предприятии должна быть обеспечена система обучения персонала, которая состоит из нескольких пунктов, таких как:

- цель, задачи системы обучения;
- политика в области обучения;

- организация и планирование обучения;
- методы и подходы к обучению;
- оценка качества образовательного процесса;
- ресурсы обучения;
- факторы, оказывающие влияние на обучение и другие.

Последний пункт представляет особый интерес, данные факторы делятся на 2 группы: внутренние и внешние. Более подробно 2 группы факторов описаны ниже.

**Таблица – Факторы, влияющие на обучение персонала фармацевтического производства**

Группа факторов	Виды факторов	Описание
Внутренние факторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Психологические качества характер, темперамент, мировоззрение обучаемых</li> <li>- Усталость обучаемых;</li> <li>- Мотивация обучаемых;</li> <li>- Психологические качества и уровень знаний преподавателя;</li> <li>- Межличностные отношения и взаимодействия обучаемых и другие.</li> </ul>	Внутренние факторы – это факторы, возникающие внутри системы обучения персонала, зависящие от свойств субъектов и объектов обучения.
Внешние факторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Место, время, продолжительность обучения;</li> <li>- Подход к обучению;</li> <li>- Совмещение работы с обучением и так далее.</li> </ul>	Внешние факторы – факторы, возникающие вне системы «объект обучения – субъект обучения» [5].

Психологические качества, характер, темперамент, мировоззрение обучаемого – при обобщении, фактор, оказывающий влияние исходя из подхода самого сотрудника к обучению в зависимости от его личностных особенностей. Данный фактор необходимо учитывать преподавателям в процессе обучения, вероятно, задействуя индивидуальный подход к форме домашнего задания для каждого отдельного обучаемого и т.д. Это позволит увеличить эффективность получения знаний персоналом.

Усталость сотрудника – фактор, тесно связанный с такими внешними воздействиями, как совмещение обучения и работы, место и время обучения. Совмещение рабочей и учебной деятельности сотрудника влечет за собой повышенную нагрузку на нервные системы человека, вследствие чего он устает, что влечет за собой соответствующие симптомы. Дальнее место обучения, до которого необходимо добираться после работы, вечернее время обучения также влекут за собой проявление данного фактора, который проявляется в виде таких нежелательных реакций, как:

- ограничение работоспособности;
- раздражительность;
- быстрая утомляемость;
- ухудшение способности к вниманию и запоминанию;
- снижение активности и заинтересованности в получении знаний;
- гневливость, нервозность и так далее.

Система обучения должна быть построена таким образом, чтобы минимизировать количество внеучебных нагрузок, которые могут воспрепятствовать усвоению нового материала сотрудниками вследствие их усталости.

Мотивация обучаемых – фактор, представляющий собой метод обеспечения заинтересованности персонала в обучении. Мотивация бывает двух видов:

1. Материальная. Представляет собой мотивацию, представленную в форме материальных поощрений. В обучении материальная мотивация может быть представлена такими методами, как бонусы или надбавка к заработной плате после прохождения необходимого повышения квалификации; оплата транспортных расходов, расходов на питание, проживание во время обучения и так далее.

2. Нематериальная. Представляет собой мотивацию, заключающуюся в поощрениях, не связанных с материальными поощрениями. При обучении такой вид мотивации представлен в форме положительного внимания со стороны руководства, преподавателя; в виде оценок знаний, похвалы; продвижения прошедших обучения сотрудников на более высокопоставленные должности; моральной поддержки и так далее.

Психологические качества и уровень знаний преподавателя – также важный фактор, определяющий отношение персонала к курсу обучения. Педагогические компетенции, подход к преподаванию, формат общения преподавателя оказывают воздействие на настрой обучаемых. Желательным является предварительное прохождение обучающим персоналом психолого-педагогического курса, что позволит ему овладеть навыками эффективного преподавания учебного материала. Сам преподаватель должен обладать достаточным уровнем знаний для обучения персонала, должен уметь отвечать на вопросы обучающихся по теме, грамотно преподносить материал, иметь поставленную речь и ораторские навыки, уметь заинтересовать обучаемых и удерживать их внимание на изучаемой ими теме. Все это формирует отношение персонала к преподавателю, его авторитет. При положительной оценке персоналом преподавателя, его надлежащем подходе, эффективность обучения возрастает.

Межличностные отношения и взаимодействия обучаемых. Здесь можно рассмотреть отношения между обучающимися и преподавателем, а также взаимодействия обучающихся друг с другом. В системе «обучающийся-преподаватель» хорошие взаимоотношения, признание авторитета преподавателя, учет преподавателем мнения учащегося благоприятно влияют на обучение. Также в системе «обучающийся-обучающийся» сотрудничество, помощь, здоровая конкуренция способствуют увеличению эффективности процесса получения новых знаний.

Место, время, продолжительность обучения. Данные факторы должны быть адекватными, не вызывать переутомления, способствовать оптимизации познавательных процессов. В месте обучения должна быть комфортная температура, аудитории должны быть обеспечены канцелярскими принадлежностями, соответствующим оборудованием и материалами мотивирует на более эффективное обучение. Время и продолжительность обучения также необходимо подбирать с учетом обеспечения требуемого уровня комфорта для персонала.

Подход к обучению должен быть подобран в соответствии с учетом особенностей учебного материала, обучающихся. В настоящее время подход определяется тем, на что обучение направлено – на получение компетенций, практического опыта, коммуникативных навыков и так далее. Также подход к образованию зависит от того, какой формат актуальнее в конкретной ситуации, то есть будет ли обучение дистанционным, традиционным или смешанным; будут ли сотрудники обучаться индивидуально или в группах; на своем рабочем месте или в других организациях, образовательных центрах и так далее.

Совмещение работы с обучением напрямую влияет на усвоение полученного материала. Необходимо заранее проанализировать, возможно ли будет для персонала эффективно обучаться во время работы, или же сотрудников следует освободить от выполнения рабочих обязанностей во время прохождения обучения. Совмещение работы и учебной деятельности способствуют чрезмерной усталости сотрудника, снижению эффективности усвоения учебного материала. В связи с этим рекомендуется освобождать сотрудников от работы или сокращать их рабочее время во время прохождения повышения квалификации или обучения.

Таким образом, были изучены и охарактеризованы факторы, оказывающие непосредственное влияние на обучение персонала фармацевтического производства. Для надлежащей организации обучения следует учитывать данные факторы как по отдельности, так и в их взаимосвязи. Правильный подбор различных аспектов обучения сотрудников способствует их профессиональному росту и увеличению производительности труда, что благоприятно повлияет на развитие организации.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 81.79.11 Подготовка кадров. Повышение квалификации
- 06.81.12 Организация и управление. Планирование на предприятии
- 06.77.02 Социально-экономические проблемы труда

УДК 331.108

#### ОСОБЕННОСТИ УПРАВЛЕНИЯ КАРЬЕРОЙ ПЕРСОНАЛА В БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЯХ

Кива А.А., студ. 1 курса магистратуры

Руководитель: Сафронова Ж.С., к. пед. н., 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: anna.kiva@spcpcu.ru

В статье представлены результаты теоретического анализа источников, посвященных понятию «карьера», видам и формам карьеры персонала. Описываются ключевые факторы внешней и внутренней среды биотехнологических фармацевтических компаний. Определяются отдельные элементы системы управления карьерой в биотехнологических фармацевтических компаниях.

**Ключевые слова:** *карьеря, управление карьерой, персонал, биотехнологические фармацевтические компании, система, лекарственные средства, рынок труда, мотивация.*

Согласно новейшим эмпирическим исследованиям ученых, карьера выходит на первый план в определении жизненных ориентиров представителей различных профессиональных групп и определяет отношение к деятельности, компании, отрасли. Это подтверждают исследования практиков, в лице рекрутинговых компаний SuperJob, HH и др., где главными целями в профессиональной деятельности на протяжении последних 5 лет россияне называли повышение материального дохода и карьерный рост, развитие и освоение новых профессиональных компетенций [1]. Интересен факт, что каждый шестой россиянин уверен, что для карьерного роста ему не хватает подходящей вакантной должности, соответствующей его уровню притязаний. Каждый одиннадцатый россиянин признается, что для вертикального карьерного продвижения у него недостаточно знаний или нет подходящего образования, не хватает опыта и навыков работы. Также отмечается отсутствие полезных связей, уверенности в себе, существует убежденность, что карьерному росту может способствовать только «адекватный начальник». Намного реже россияне указывают на отсутствие мотивации (4 %), времени (3 %), а также на то, что их карьерному продвижению мешают возрастные ограничения (2 %). Для повышения в должности отдельным россиянам не хватает везения, амбиций, здоровья, «наглости», коммуникабельности, жесткости, гендерного равенства и т.д. Мужчины чаще, чем женщины, указывают на отсутствие подходящих вакантных должностей для роста, отсутствие необходимых связей. Женщины же чаще считают, что их продвижению по служебной лестнице

мешает нехватка уверенности в себе [2]. Интересен факт, что мужчины более прямолинейны в обозначении профессиональных целей, они прямо указывают, что карьера позволит больше заработать, тогда как женщины своими главными задачами называют, прежде всего, карьерный рост и повышение профессионализма, которые, в свою очередь, способствуют повышению заработка [3].

Те же тенденции были выявлены в фармацевтических биотехнологических компаниях, где карьере персонала требуется пристальное внимание. Так, отдельные исследования, посвящённые удовлетворенности трудом, развитию талантов и пр. на производственных биотехнологических фармацевтических предприятиях Санкт-Петербурга, показывают, что фактором неудовлетворенности деятельностью или недостаточной привлекательности компании служит низкая удовлетворенность персонала обучением и возможностями карьерного роста [4]. По данным исследований, большинство молодых специалистов (62 %) «в ближайшие 3 года ожидают карьерный рост, а именно, переход на следующую иерархическую ступень в организации» [5, С. 6]. В исследованиях авторов неоднократно отмечается, что возможность карьерного роста является привлекательным фактором для молодых соискателей и действующих работников предприятия, что служит мощным мотивационным фактором выбора работодателя [6]. Игнорировать данные тенденции биотехнологическим фармацевтическим компаниям нецелесообразно, в силу кадровых проблем, существующих в настоящее время в отрасли, что и обусловило тематику написания статьи.

**Цель** статьи: показать особенности управления карьерой персонала в биотехнологических фармацевтических компаниях. **Задачи:** представить результаты анализа источников по избранной тематике; продемонстрировать особенности внешней и внутренней среды биотехнологических фармацевтических компаний; определить возможные траектории карьерного развития в биотехнологических фармацевтических компаниях. Методологической основой явились труды А. Я. Кибанова, А. А. Корсаковой, С. А. Тарасовой, А. П. Егоршина, И. В. Гуськовой и др. Метод исследования: системный анализ, синтез, обобщение.

Анализ литературных источников позволил выявить, что карьера является сложным феноменом, под которым подразумевается: продвижение (А. Я. Кибанов, Н. А. Горелов, А. И. Тучков, А. В. Филиппов); жизненная траектория (О. П. Терновская, Д. Т. Шерет, А. Г. Эфендиев); движение вверх по иерархии (А. К. Маркова, В. Скориков, Д. Холл); осознанная позиция (Г. Г. Зайцев, Г. В. Черкасская, Д. В. Заводчиков, М. В. Кормильцева, С. И. Сотникова); путь к успеху (Н. В. Буравцова, Е. В. Пахомова) и мн. др.

В Малом Энциклопедическом словаре карьера определяется как «успешное (не всегда) продвижение в области служебной, социальной, научной и другой деятельности» [7, С.24]. Традиционно карьера рассматривалась в литературе как продвижение вверх по служебной лестнице. «Традиционная карьера – это стабильная занятость в компании, постоянство и предсказуемость профессиональных задач, гарантированная заработная плата и социальная защищённость, поступательный должностной рост, в связи с повышающимся уровнем опыта, квалификации и профессиональной компетентности» [8, С. 13-14]. А. М. Шевелева считает, что удовлетворение личностных установок и желаний персонала возможно при построении традиционной карьеры. К тому же, построение карьеры по традиционному типу всегда было наиболее желаемым и популярным в рабочей среде. В конце XX века в научной среде настойчиво стал подниматься вопрос неоднозначности понятия «карьера» и более широкого изучения данного феномена. В последнее время в обществе, особенно среди молодежи, намечается тенденция к построению индивидуальной карьеры, когда продвижение напрямую связано с желаниями и стремлениями отдельно взятого работника, а не с результатами работы всей компании.

Многие современные ученые в своих трудах предлагают различные варианты трактовки карьеры. Авторы, признанные авторитеты в области управления персоналом, Дж. М. Иванцевич и А. А. Лобанов считают, что «карьера – это индивидуально осознанная последовательность изменений во взглядах, позиции и поведении, связанных с опытом работы и деятельности в течение трудовой жизни» [9]. Как отмечает А. В. Михайлик, профессиональные ценности сопряжены не только с индивидуально устанавливаемыми работником показателями карьерного успеха, но и со способом его достижения [10]. С нашей точки зрения, целесообразно следующее определение: «Карьера» – это путь к достижению трудовых целей в профессиональной сфере посредством приобретения соответствующих компетенций и социально-психологических характеристик работника, обусловленных его профессиональным развитием.

Подавляющее большинство авторов, рассматривают специфику карьеры через множество ее видов. Виды карьеры служат для более детального представления данного феномена, они позволяют не только понять сущностные характеристики, но и обосновать всю систему управления карьерой.

**Таблица – Виды карьеры**

Наименование	Характеристики
<i>Внутриорганизационная</i>	Этапы профессионального роста работника, включающие в себя получение образования, прием на работу, карьерное продвижение, самореализация и выход на пенсию, реализуются в рамках одной компании
<i>Межорганизационная</i>	Этапы профессионального роста работника, включающие в себя получение образования, прием на работу, карьерное продвижение, самореализация и выход на пенсию, реализуются в рамках различных компаний
<i>Специализированная</i>	Этапы профессионального роста работника реализуются в рамках одной и той же или различных компаний, но только в пределах своей специализации
<i>Неспециализированная</i>	Этапы профессионального роста работника реализуются в рамках одной и той же или различных компаний и не только в пределах своей специализации
<i>Вертикальная</i>	Обретение более высокого статуса с соразмерным увеличением дохода

Наименование	Характеристики
<i>Горизонтальная</i>	Смена профессиональных функций или их осуществление в рамках временного назначения, а также получение более трудных заданий и увеличение их количества с соразмерным увеличением дохода
<i>Ступенчатая</i>	Варьирование горизонтального и вертикального карьерного роста в рамках одной и той же или различных компаний
<i>Центростремительная</i>	Продвижение к «сердцу» компании, руководящим лицам, при котором работник находится на ничем не выделяющейся должностной позиции, тем не менее, его доход гораздо выше соответствующего его служебному месту
<i>Целевая</i>	Профессиональные предпочтения человека влияют на его последующие побуждения для саморазвития в выбранной области
<i>Монотонная</i>	Профессиональное продвижение заторможено желаниями работника насчет получения той или иной должности, выше которой развиваться он не планирует
<i>Спиральная</i>	Работник меняет компании в связи с переменной в должностных обязанностях и ростом собственного престижа: добившись достойного результата в рамках одной специализации, он ищет более ценящуюся позицию, даже при условии, что его навыки, умения и знания не совсем ей соответствуют

Это далеко не весь перечень видов карьеры, однако, даже краткое рассмотрение позволяет определить возможности построения карьеры для различных групп персонала. Этапы профессионального роста работника, а именно: получение образования, прием на работу, карьерное продвижение, самореализация и выход на пенсию могут реализоваться в рамках одной или разных компаний, в пределах своей и не только своей специализации. Карьерный рост тоже может иметь разный характер, он может быть: восходящим с начальной должностной позиции и вплоть до руководящей; в рамках горизонтального перемещения между служебными обязанностями; постоянным и размеренным; скачкообразным и прерывистым.

Кроме видов, ученые выделяют формы карьеры, различные траектории. Особенности карьерного маршрута определяются уровнем образования, рабочим стажем, мотивацией и жизненными целями. Следует отметить, что карьера, кроме прочего, определяется гендерными и возрастными признаками. Существуют статистические данные, связанные с доверием россиян определенному гендерному составу профессиональных групп, косвенно влияющие на карьерное продвижение, более частому обращению к специалистам с определенной гендерной принадлежностью и назначением их на соответствующие позиции [11]. Карьерные траектории будут всецело зависеть от специфики, ресурсов компании, приоритетов на рынке, ее уровня стратегического и технико-технологического развития.

Рассматриваемые нами биотехнологические фармацевтические компании характеризуются значительной длительностью процессов разработки, производства и реализации лекарственных средств, разнообразием технологических процессов и используемых при этом видов оборудования, сырья и материалов. Характерны как непрерывные, так и периодические процессы производства, которые отличаются многостадийностью [12]. Согласно Приказу Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики», «производитель должен производить лекарственные средства так, чтобы гарантировать их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье или протоколу клинического исследования и исключить риск, связанный с неудовлетворительными безопасностью, качеством, эффективностью». Системы управления персоналом в отрасли, кроме прочего, строятся на основе Приказов Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, стандартов GxP, ИСО и др., которые устанавливают трудовые функции, полномочия персонала, процедуры, нацеленные на сохранение за работниками высокого положения и уровня мастерства, условия труда и его безопасность. Фармацевтическая деятельность активно регулируется со стороны государства. Согласно Распоряжению Правительства РФ от 7 июня 2023 г. № 1495-р «О Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 г.», биотехнологические фармацевтические компании включены в осуществление задач отрасли: 1) разработка, внедрение и применение новых лекарственных средств; 2) ускорение научно-технологического развития; 3) увеличение количества организаций, внедряющих технологические инновации; 4) повышение конкурентоспособности отечественных производителей; 5) обеспечение сбалансированного социально-экономического развития субъектов Российской Федерации. Для успешного решения этих задач необходимо наличие высококвалифицированных научных, технических и производственных кадров. Однако на данный момент фармацевтический рынок испытывает кадровый голод. Это обусловлено объективными и субъективными факторами, обусловленными: несоответствием программ высшего образования потребностям рынка, завышенными ожиданиями работодателей к компетенциям соискателей, неравномерным распределением кадров, с соответствующей подготовкой, в регионах и пр. Одними из причин кадрового голода могут быть и несоответствие карьерных ожиданий персонала, неудовлетворенность его профессиональным развитием, устаревший подход к работе с кадрами или формализация работы с ними. Следует подчеркнуть, что лояльность, приверженность, удовлетворенность компанией, престиж и перспективы дальнейшей работы сказываются на желании дальнейшего карьерного роста и наоборот, возможность карьерного роста служит фактором положительного отношения к компании, формированию надлежащего поведения в ней, высокой мотивации. В общем, карьера играет важную роль в самореализации личности, позволяет добиваться результатов, поставленных перед конкретной компанией и отраслью. Иначе говоря, забота о карьере персонала имеет важное значение для достижения целей организации и всего общества. Очевидным является факт, что карьера персонала будет зависеть от конъюнктуры рынка труда, отрасли и самой компании.

Анализ источников убедительно показал, что реализация деловой карьеры персонала способствует его развитию, обретению новых навыков, закреплению персонала в компаниях, что, в свою очередь, обеспечивает конкурентоспособность

компания на рынке, а значит и ее процветание. Таким образом, карьере персонала необходимо выстраивать с учетом различных переменных и рисков. Предоставление возможных вариантов решения карьерных траекторий с учетом потребностей персонала, возрастных, гендерных, квалификационных характеристик является непереносимым условием развития карьеры. Определить возможные траектории карьерного развития в биотехнологических фармацевтических компаниях возможно при учете всех имеющихся факторов компании, влияющих на карьеру: стратегия компании, достижимость планов, выполнение задач при разработке и принятии решений, а также обеспечение координации всех элементов карьеры (обучение, повышение квалификации, включение в кадровый резерв, профессиональная подготовка и переподготовка, стажировка, ротация и пр.).

Обобщая данные источников, можно выделить основные принципы формирования карьерных траекторий в биотехнологических фармацевтических компаниях:

1. В построении траектории карьерного развития в биотехнологических фармацевтических компаниях важна, прежде всего, направленность на цели компании – здесь кадровый менеджмент способствует росту роли работников в достижении долгосрочных целей компании (разработка, внедрение и применение лекарственных средств, в том числе инновационных, повышение конкурентоспособности, внедрение инноваций, научная деятельность и пр.).

2. Следует учитывать взаимосвязь компонентов системы управления персоналом: формирование кадрового состава биотехнологической фармацевтической компании, грамотный подход к адаптации, обучению и развитию персонала, регулярная оценка деятельности, мотивация и стимулирование и пр.

3. Траекторию карьерного развития в биотехнологических фармацевтических компаниях невозможно построить без анализа внешних условий, без адаптации под существующее состояние экономики, политики и права, принятия во внимание их влияния на трудовую деятельность компании и каждого отдельного сотрудника с предложением возможных альтернатив карьерного продвижения.

4. Кооперация со всеми отделами компании с целью стратегического планирования персонала, формирования согласованной системы управления карьерными траекториями.

5. Выявление и учет индивидуальных предпочтений сотрудников, поскольку для ряда работников важен вертикальный рост, постепенное восхождение по карьерной лестнице и, как результат, обретение высокого статуса и соответствующей материальной награды. Другие – не стремятся руководить, а хотят овладеть самыми разнообразными компетенциями, перемещаясь горизонтально между должностными позициями. Следует отметить, что для грамотного построения карьеры нужно учитывать как личностные, так и профессиональные характеристики. Карьерный рост в норме происходит плавно, последовательно и связан с накоплением соответствующего опыта и необходимых «мягких» навыков.

Резюме: результаты анализа источников показали важность карьеры в российском обществе. Карьере посвящены многочисленные исследования, имеющие свои особенности. Отмечается смена взглядов в отношении построения карьеры от традиционной к индивидуальной, когда продвижение напрямую связано с желаниями и стремлениями отдельно взятого работника, а не с результатами работы всей компании. Карьера персонала зависит от конъюнктуры рынка труда, отрасли и самой компании. Учитывая особенности биотехнологических фармацевтических компаний, очевидным является факт, что построение траекторий карьерного развития должно носить системный характер и включать учет всех имеющихся подструктур компании, влияющих на карьеру, взаимосвязь экономических, социально-психологических, организационных компонентов деятельности, направленных на цели компании, способствующих росту роли работников в достижении долгосрочных целей компании, анализ внешних условий, адаптацию под существующее состояние экономики и права.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.77.00 Экономика труда. Трудовые ресурсы

06.77.02 Социально-экономические проблемы труда

06.81.00 Экономика и организация предприятия. Управление предприятием

06.81.65 Кадры предприятия. Организация труда. Условия труда. Оплата труда. Заработная плата на предприятии

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сафронова Ж. С., Труханова Ю. А. Развитие краудсорсинга – новый вызов для российских фармацевтических компаний // Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены. 2022. N 3. С. 212–229. doi.org/10.14515/monitoring.2022.3.2056

2. В отсутствии карьерного роста при наличии вакантных руководящих должностей в компании работающие россияне чаще всего винят нехватку образования, опыта и связей // Исследовательский центр портала SuperJob.ru. 2021. URL: <https://www.superjob.ru/research/articles/113176/v-otsustvii-karernogo-rosta-pri-nalichii-vakantnyh-rukovodyaschih-dolzhnostej-v-kompanii-robotayuschie-rossiyane-chasche-vsego-vinyat-nehvatku-obrazovaniya/> (дата обращения: 23.01.2024)

3. Повышение дохода и карьерный рост – главные профессиональные цели россиян на 2023 год // Исследовательский центр портала SuperJob.ru. 2022. URL: <https://www.superjob.ru/research/articles/113826/povyshenie-dohoda-i-karernyj-rost/> (дата обращения: 24.01.2024)

4. Болдырева Е. В. Изучение проблем профессиональной адаптации молодых специалистов к условиям фармацевтического рынка // Образовательный вестник «Сознание». 2018. Т. 20. N 4. С. 28–35. doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2018-20-4-28-35

5. Факторы удовлетворенности трудом персонала современной производственной фармацевтической компании / Ж. С. Сафронова, А. А. Халимова, А. В. Коваленко, Е. К. Симасова // Международный научно-исследовательский журнал. 2023. N 10(136) С. 1–8. doi.org/10.23670/IRJ.2023.136.71

6. Пономарева О. Я., О. Ю. Никитина Удовлетворенность трудом и успешность в труде: взаимосвязь понятий // II Международная конференция «Цифровая трансформация общества, экономики, менеджмента и образования». – Екатеринбург: Ústav Personalistiku, 2020. С. 67–74.

7. Лабужская Т. И., Ситжанова А. М. Особенности управления деловой карьерой // Восточно–европейский научный журнал. 2021. N 12(76). С. 23–27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-upravleniya-delovoy-karieroy/viewer> (дата обращения: 21.09.2023)

8. Шевелёва А. М. Карьерные якоря и профессиональные ценности у молодёжи с разной субкультурной принадлежностью // Мир науки. Педагогика и психология. 2020. N 5. С. 1–18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kariernye-yakorya-i-professionalnye-tsennosti-u-molodyozhi-s-raznoy-subkulturnoy-prinadlezhnostyu> (дата обращения: 26.12.2023)

9. Иванцевич Дж. М., Лобанов А. А. Человеческие ресурсы управления: основы управления персоналом. Москва: Дело, 1993. 300 с.

10. Михайлик А. В. Профессиональные ценности как карьерный фактор // Образование и культурный капитал. – Владивосток: Дальневосточный федеральный университет, 2016. С. 83–87.

11. Россияне больше доверяют инженерам и архитекторам – мужчинам, а фармацевтам и бухгалтерам – женщинам // Исследовательский центр портала SuperJob.ru. 2021. URL: <https://www.superjob.ru/research/articles/112686/rossiyane-bolshe-doverayut-inzheneram-i-arhitektooram/> (дата обращения: 25.01.2024)

12. Романова С. Фармацевтические субстанции: предпосылки и перспективы развития производства // Remedium. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2015. N 7 (8). С. 8–14. doi.org/10.21518/1561-5936-2015-7-8-8-14

## SUMMARY

### THE RELEVANCE OF FORMING A PERSONNEL CAREER MANAGEMENT SYSTEM IN BIOTECHNOLOGICAL PHARMACEUTICAL COMPANIES

Kiva A.A., 1<sup>st</sup> year master's 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:** [anna.kiva@spcpcu.ru](mailto:anna.kiva@spcpcu.ru)

The article presents the results of a theoretical analysis of sources devoted to the concept of «career», types and forms of personnel careers. The key factors in the external and internal environment of biotech pharmaceutical companies are described. The individual elements of the career management system in biotech pharmaceutical companies are identified.

**Key words:** *career, career management, personnel, biotechnological pharmaceutical companies, system, medicines, labor market, motivation.*

## REFERENCES

1. Safronova Zh. S., Truhanova Ju. A. Crowdsourcing development as a new challenge for Russian pharmaceutical companies // Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes. 2022. N 3. P. 212–229. doi.org/10.14515/monitoring.2022.3.2056 (In Russ.)

2. Working Russians most often blame a lack of education, experience and connections for the lack of career growth when there are vacant management positions in a company // Research center of the portal SuperJob.ru. 2021. Available at: <https://www.superjob.ru/research/articles/113176/v-otsutstvii-karernogo-rosta-pri-nalichii-vakantnyh-rukovodyaschih-dolzhnostej-v-kompanii-rabotayuschie-rossiyane-chasche-vsego-vinyat-nehvatku-obrazovaniya/> (Accessed: 23.01.2024) (In Russ.)

3. Increasing income and career growth are the main professional goals of Russians for 2023 // Research center of the portal SuperJob.ru. 2022. Available at: <https://www.superjob.ru/research/articles/113826/povyshenie-dohoda-i-karernyj-rost/> (Accessed: 24.01.2024) (In Russ.)

4. Boldyreva E. V. Studying problems of professional adaptation of young specialists to the conditions of pharmaceutical market // On-line Scientific & Educational Bulletin «Health & Education Millennium». 2018. Vol. 20(4). P. 28–35. doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2018-20-4-28-35 (In Russ.)

5. Factors of job satisfaction among personnel of a modern manufacturing pharmaceutical company / Zh. S. Safronova, A. A. Halimova, A. V. Kovalenko, E. K. Simakova // International Scientific Research Journal. 2023. N 10(136). P. 1–8. (In Russ.) DOI: 10.23670/IRJ.2023.136.71

6. Ponomareva O. Ja., O. Ju. Nikitina Job satisfaction and success at work: the relationship of concepts // II International Conference «Digital Transformation of Society, Economy, Management and Education». – Ekaterinburg: ÚstavPersonalistiku, 2020. P. 67–74. (In Russ.)

7. Labuzhskaja T. I., Sitzhanova A. M. Features of business career management // Eastern European Scientific Journal. 2021. N 12(76). P. 23–27. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-upravleniya-delovoy-karieroy/viewer> (Accessed: 21.09.2023) (In Russ.)

8. Sheveljova A. M. Career anchors and professional values among young people with different subcultural affiliations // World of Science. Pedagogy and psychology. 2020. N 5. P. 1–18. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kariernye-yakorya-i-professionalnye-tsennosti-u-molodyozhi-s-raznoy-subkulturnoy-prinadlezhnostyu> (Accessed: 26.12.2023) (In Russ.)

9. Ivancevich Dzh. M., Lobanov A. A. Human resources management: fundamentals of personnel management. – Moscow: Delo, 1993. 300 p. (In Russ.).
10. Mihajlik A. V. Professional values as a career factor // Education and cultural capital. – Vladivostok: Far Eastern Federal University, 2016. P. 83–87. (In Russ.)
11. Russians trust men more in engineers and architects, and women in pharmacists and accountants. // Research center of the portal SuperJob.ru. 2021. Available at: <https://www.superjob.ru/research/articles/112686/rossiyane-bolshe-doverayut-inzheneram-i-arhitektozam/> (Accessed: 25.01.2024) (In Russ.)
12. Romanova S. Pharmaceutical substances: drivers and prospects of production growth // Remedium. Journal about the Russian market of medicines and medical equipment. 2015. N 7(8). P. 8–14. doi.org/10.21518/1561-5936-2015-7-8-8-14 (In Russ.)

УДК 331.108

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАДРОВЫХ РИСКОВ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Никончук А.В., студ. 1 курса магистратуры

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: anna.nikonchuk@spcru.ru

В статье рассмотрены понятие «кадровый риск», основные факторы, влияющие на кадровые риски. Проанализирована значимость квалификации и мотивации сотрудников для минимизации кадровых рисков со стороны предприятия. Предложены рекомендации по управлению кадровыми рисками на производственных фармацевтических предприятиях.

**Ключевые слова:** *кадровый риск, управление персоналом, ресурс, уровень, фармацевтическая компания, управленческое решение, стандарт.*

Производственное фармацевтическое предприятие, занимающееся разработкой и производством лекарственных препаратов, является сложной системой взаимосвязи социально-экономических и бизнес-процессов, имеющей свои специфические особенности. Деятельность предприятия подвержена строгому регулированию и контролю со стороны различных организаций. Это требует соблюдения норм и стандартов качества, безопасности и эффективности всех процессов, начиная от исследования и разработки до производства и контроля качества. Защита интеллектуальной собственности, включая патенты и товарные знаки, имеет особое значение для обеспечения ключевых процессов деятельности. Ведущие места в рейтинге причин рисков фармацевтической деятельности, связанных с кадровым обеспечением, согласно результатам исследования О.И. Викторова, занимают «недостаточная квалификация персонала» и «недобросовестное отношение персонала к работе» [1, С. 55]. Риски могут заключаться и в некомпетентности управленческого персонала, поскольку «риск непосредственно связан с решением, основанным на фактах, интерпретируемых исходя из наличествующей информации и субъективности принимающего решение» [2, С. 24]. Поэтому фармкомпаниям придается большое значение квалификации работников, их конкурентоспособности и мотивации сотрудников, что минимизирует риски со стороны предприятия [3, С. 62]. Эти риски возникают в связи с проблемой дефицита и высокой текучести кадров, недостаточной подготовленности специалистов с учетом запросов работодателя. Фармацевтические компании вкладывают значительные ресурсы не только в исследования и разработку новых лекарственных препаратов, но и в управление и предотвращение рисков, кадровых, в том числе, что обусловило актуальность темы.

**Целью** статьи является анализ понятия «кадровый риск», позволяющий принимать грамотные организационно-управленческие решения на производственных фармацевтических предприятиях. **Задачи:** раскрыть понятия «риск» и «кадровый риск»; выявить основные факторы кадровых рисков на производственном фармацевтическом предприятии. **Метод исследования:** анализ документов, синтез, обобщение.

Проведенный анализ исследований М.В. Кынтикова, А.Л. Слободского, Н.В. Капустина, Г.К. Копейкина, А.Е. Митрофановой и др. позволил выявить актуальность тематики рисков для многих сфер науки и практики. Анализ и оценка кадровых рисков является одним из ключевых аспектов разработки организационно-управленческих решений. В целом, «кадровый риск» – понятие не однозначное, нет единого понятия кадрового риска. Можно выделить несколько направлений связанных с определением кадровых рисков. М. В. Кынтиков и А.Л. Слободской считают, что «это риск потерь, связанный со случайными или преднамеренными ошибками сотрудников» [4, С. 305] и «это риски, связанные с вероятностью реализации угроз, исходящих от персонала» [5, С. 74] соответственно. Авторы ссылаются на некавалифицированных сотрудников, из-за которых могут возникнуть риски в работе на предприятии, однако не обращают внимание на уровень и качество управления. Они рассматривают любой риск с точки зрения отсутствия профессионализма у сотрудника.

Н.В. Капустина и Г.К. Копейкин считают, что «потенциальные потери или угрозы финансово-хозяйственной деятельности предприятия, связанные с деятельностью собственного персонала предприятия» [6, С. 93] и «представляет собой опасность вероятной потери ресурсов» [7, С. 72]. Они выделяют несколько аспектов, один из которых акцентирует внимание на потери ресурсов или потери прибыли из-за неправильной стратегии управления персоналом, другой акцент ставится на иррациональном использовании человеческих ресурсов.

На наш взгляд, наиболее полное определение кадрового риска, которое включает все аспекты данного явления, дает А.Е. Митрофанова – это «ситуация, отражающая меру реальности нежелательного развития событий, которые напрямую или косвенно затрагивают функционирование и развитие организации, персонала, общества в целом и наступление которых связано с объективно существующей неопределенностью, обусловленной рядом причин: неэффективностью системы управления персоналом; поведением, действием (бездействием) персонала; внешней средой организации» [6, С. 94].

Обобщая данные исследований авторов по рассматриваемому вопросу и учитывая специфику производственного фармацевтического предприятия, можно выделить виды кадровых рисков, которые наиболее часто встречаются.

**Таблица – Виды кадровых рисков производственных фармацевтических предприятий**

Виды риска (по систематичности проявления)	Характеристика
Планирование	Некачественное планирование в потребности персонала, неэффективная система замещения сотрудников и перегрузка в структурных подразделениях, диспропорция численности
Квалификационный и образовательный	Недостаток квалифицированного персонала, несоответствующий уровень образования, должность не соответствует квалификации
Мотивационный	Отсутствие мотивации к деятельности у персонала, вызванная неадекватной системой мотивации компании
Организационно-управленческий	Высокая текучесть кадров, которая может быть вызвана неэффективной системой мотивации и стимулирования персонала, скорость внутренних преобразований
Социально-психологический	Высокая интенсивность конфликтов, ошибки в подборе персонала для совместной деятельности, профессиональное выгорание, низкая удовлетворенность трудом
Инновационный	Неэффективная система управления инновациями, высокое сопротивление инновациям, ошибки в целеполагании

Существует множество видов кадровых рисков, которые существуют на производственном фармацевтическом предприятии, они могут включать риски информационные, коммуникативные, репутационные и пр. Выделенные нами риски наиболее полно отражают уязвимости системы управления производственного фармацевтического предприятия.

Неэффективность системы управления персоналом может привести к неправильной адаптации новых сотрудников, несоответствию их навыков требованиям должностей, а также к снижению мотивации персонала и увеличению текучести кадров. Это, в свою очередь, может привести к ухудшению результатов работы организации и ограничению ее возможностей для развития. Поведение или бездействие персонала также являются факторами, влияющими на кадровый риск. Некачественная работа, несоблюдение правил и процедур, конфликты между сотрудниками являются факторами снижения эффективности и продуктивности труда, а также создают непредвиденные ситуации, влекущие негативные последствия для организации. Даже внешняя среда компании, включая политические, экономические, социальные и технологические факторы [8, С.39], также может создавать риск для персонала, в том числе для его потенциалов (интеллектуального, социального, человеческого и др.)

Кадровые риски могут включать такие факторы, как недостаток квалифицированного персонала, высокая текучесть кадров, отсутствие мотивации и удовлетворенности сотрудников, конфликты на рабочем месте, а также иные проблемы, связанные с управлением персоналом. Выявление основных факторов кадровых рисков на производственных фармацевтических предприятиях позволяет учитывать их и управлять ими. Важно идентифицировать взаимосвязь объективных и субъективных факторов.

• Кадровые риски могут возникать по различным причинам. Некоторые из наиболее распространенных факторов кадровых рисков включают в себя:

- Увольнение или уход ключевых сотрудников – может создать риск для компании, особенно если они занимают важные позиции или обладают уникальными навыками и знаниями.

- Неподготовленные или неопытные сотрудники – могут стать источником риска, так как они могут совершать ошибки или неспособны эффективно выполнять свои обязанности.

- Частая смена сотрудников в компании – может привести к потере ценного опыта, недостаточной стабильности и снижению продуктивности.

- Недостаток соответствия компетенций сотрудников требованиям должности – может угрожать выполнению задач и достижению поставленных целей.

- Поведение сотрудников, противоречащее этическим нормам и стандартам компании – может стать источником кадровых рисков и нанести ущерб ее репутации.

- Недостаточная мотивация сотрудников – может привести к низкой производительности, отсутствию ответственности и неудовлетворенности на рабочем месте.

- Недостаточная защита конфиденциальной информации – может создать риск утечки данных или злоупотребления этой информацией.

- Изменения в законодательстве и регулировании – могут повлечь за собой необходимость внесения изменений в политику и процессы управления персоналом, что может представлять риск для компании.

- Несогласия, конфликты и неадекватная коммуникация между сотрудниками – могут привести к снижению производительности, оттоку квалифицированных сотрудников и распаду командной работы. Если сотрудники не удовлетворены своей работой или ощущают недостаток поддержки, может возникнуть высокий уровень текучести кадров, что создает нестабильность и требует постоянной замены сотрудников.

• Между разными поколениями сотрудников могут возникать разногласия и конфликты, особенно если компания не способна эффективно управлять этими различиями и создать гармоничную и инклюзивную рабочую среду.

Таким образом, рисками необходимо управлять, ключевыми целями управления кадровыми рисками являются минимизация негативных последствий для бизнеса и сотрудников, а также создание условий для устойчивого развития организации.

В заключении подчеркнем, что текущее состояние отечественной фармацевтической отрасли требует пристального внимания к проблеме кадровых рисков, что является ключевым аспектом успешного функционирования организаций в данной области. Учет кадровых рисков в фармацевтической отрасли заключается в необходимости обеспечения стабильности и эффективности работы организаций данного сектора. Выявление и оценка потенциальных кадровых рисков в фармацевтической отрасли позволяют организациям предвидеть возможные проблемы и опасности, связанные с персоналом, и принимать соответствующие меры по их управлению. Это включает в себя, кроме прочего, оценку качества персонала, выявление возможных проблемы мотивации и удержания персонала, а также разработку планов по его развитию и обучению сотрудников. Анализ, оценка и управление кадровыми рисками помогают создавать благоприятные условия для работы персонала, повышать конкурентоспособность компаний и обеспечивать стабильность и развитие фармацевтической отрасли в целом.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.77.00 Экономика труда. Трудовые ресурсы

06.77.02 Социально-экономические проблемы труда

06.81.65 Кадры предприятия. Организация труда. Условия труда. Оплата труда. Заработная плата на предприятии

## ЛИТЕРАТУРА

1. Риски фармацевтической деятельности и профессиональная ответственность фармацевтического персонала / Шаленкова Е.В., Кононова С.В., Алакаева Е.В., Петрова С.В. // Ремеднум. 2017. N 10. С. 55-60. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/riski-farmatsevticheskoy-deyatelnosti-i-professionalnaya-otvetstvennost-farmatsevticheskogo-personala> (дата обращения: 13.02.2024).
2. Сафронова Ж.С., Бразевич Д.С. Объективные и субъективные факторы образовательных рисков студенческой молодежи // Вестник высшей школы. 2021. N 9. С. 23-27.
3. Широкова И. Рынок труда – адаптация к новым вызовам // Ремеднум. 2018. N 5. С. 60-64. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rynok-truda-adaptatsiya-k-novym-vyzovam> (дата обращения: 13.02.2024).
4. Мулюкова А. Классификация кадровых рисков организации // Экономика и социум. 2013. N 4-2 (9). С. 304-310. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klassifikatsiya-kadrovyyh-riskov-organizatsii> (дата обращения: 10.02.2024).
5. Сидорина Т.В. Экономика современного общества: актуальные вопросы антикризисного развития // Материалы IV международной научно-практической конференции. 2014. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23115380&rpf=1> (дата обращения: 10.02.2024).
6. Казакова Н.А., Денисова Ж.А. Кадровые риски в управлении персоналом государственной гражданской службы // Власть. 2019. N 2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kadrovyye-riski-v-upravlenii-personalom-gosudarstvennoy-grazhdanskoy-sluzhby> (дата обращения: 12.02.2024).
7. Рисанова Т.А., Ашурбеков Р.А. Современные проблемы управления персоналом в торговых сетях сегмента FMCG // Управление персоналом и интеллектуальными ресурсами в России. 2019. N 6. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-problemy-upravleniya-personalom-v-torgovyh-setyah-segmenta-fmcg> (дата обращения: 11.02.2024).
8. Уход иностранного капитала из фармацевтической отрасли России / Коваленко А.В., Халимова А.А., Сафронова Ж.С., Полякова Ю.Ю. // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2022. Т. 24. N 8. Available at: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-8-36-41>.

## SUMMARY

### THEORETICAL ANALYSIS OF PERSONNEL RISKS OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURING ENTERPRISES

**Nikonchuk A.V.**, 1<sup>st</sup> year graduate student

Supervisor: **Safronova Zh.S.**, PhD, Associate professor, Associate professor (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:** [anna.nikonchuk@spcpcu.ru](mailto:anna.nikonchuk@spcpcu.ru)

The article discusses the concept of «personnel risk» and the main factors influencing personnel risks. The importance of qualifications and motivation of employees to minimize personnel risks on the part of the enterprise is analyzed. Recommendations for managing personnel risks at pharmaceutical manufacturing enterprises are proposed.

**Key words:** *personnel risk, personnel management, resource, level, pharmaceutical company, management decision, standard.*

## REFERENCES

1. Risks of pharmaceutical activity and professional responsibility of pharmaceutical personnel / Shalenkova E.V., Kononova S.V., Alakaeva E.V., Petrova S.V. // *Remedy*. 2017. N 10. P. 55-60. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/riski-farmatsevticheskoy-deyatelnosti-i-professionalnaya-otvetstvennost-farmatsevticheskogo-personala> (Accessed: 13.02.2024). (In Russ.).
2. Safronova J.S., Brazevich D.S. Objective and subjective factors of educational risks of student youth // *Bulletin of the higher school*. 2021. N 9. pp. 23-27.
3. Shirokova I. The labor market – adaptation to new challenges // *Remedium*. 2018. N 5. pp. 60-64. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rynok-truda-adaptatsiya-k-novym-vyzovam> (Accessed: 13.02.2024). (In Russ.).
4. Mulyukova A. Classification of personnel risks of the organization // *Economics and society*. 2013. N 4-2 (9). pp. 304-310. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klassifikatsiya-kadrovyyh-riskov-organizatsii> (Accessed: 10.02.2024). (In Russ.).
5. Sidorina T.V. Economics of modern society: current issues of anti-crisis development // *Materials of the IV International scientific and practical conference*. 2014. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23115380&pf=1> (Accessed: 10.02.2024). (In Russ.).
6. Kazakova N.D., Denisova J.A. Personnel risks in personnel management of the state civil service // *Power*. 2019. N 2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kadrovye-riski-v-upravlenii-personalom-gosudarstvennoy-grazhdanskoy-sluzhby> (Accessed: 12.02.2024). (In Russ.).
7. Risanova T.A., Ashurbekov R.A. Modern problems of personnel management in retail chains of the FMCG segment // *Personnel management and intellectual resources in Russia*. 2019. N 6. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-problemy-upravleniya-personalom-v-torgovyh-setyah-segmenta-fmcg> (Accessed: 11.02.2024). (In Russ.).
8. Withdrawal of foreign capital from the pharmaceutical industry of Russia / Kovalenko A.V., Halimova A.A., Safronova Zh.S., Polyakova Yu.Yu. // *Medico-pharmaceutical journal «Pulse»*. 2022. T. 24. N 8. Available at: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-8-36-41>. (In Russ.).

УДК 331.108

### ЭЛЕМЕНТЫ HR-БРЕНДИНГА, ПРИВЛЕКАТЕЛЬНЫЕ ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ

Полякова Д.С., маг. 2 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: [daria.polyakova@spcpcu.ru](mailto:daria.polyakova@spcpcu.ru)

В статье проводится научно-теоретический анализ привлекательности элементов HR-брендинга для сотрудников производственных фармацевтических компаний. Рассматриваются возможности применения HR-брендинга в качестве инструмента удержания и мотивации персонала. Проанализированы возможности и перспективы использования бренда работодателя для формирования системы мотивации персонала.

**Ключевые слова:** персонал, удержание персонала, привлечение, HR-брендинг, имидж работодателя, лояльность, мотивация.

Фармацевтическая промышленность характеризуется высокой степенью инновационности, активным развитием технологий изготовления и анализа лекарственных средств, автоматизацией производственных процессов. Одним из ключевых факторов, определяющих успех производственной фармацевтической компании, является наличие квалифицированного и высокомотивированного к качественному труду персонала. Удержание и стимулирование таких сотрудников является важным направлением в обеспечении стабильности и роста компании. Исходя из анализа литературы, это может происходить посредством HR-брендинга.

Формирование HR-брендинга – это трудоемкий процесс, который требует системного комплексного подхода с учетом требований предприятия и его специфики. Создание и ведение HR-брендинга, а также грамотное управление им приносит фармацевтической компании целый ряд преимуществ, важнейшими из которых являются: повышение уровня лояльности сотрудников к работодателю, степени вовлеченности сотрудников в трудовые и организационные процессы, повышение производительности и эффективности труда, снижение текучести кадров, облегчение поиска и привлечения высококвалифицированного персонала, выпускников профильных вузов.

**Целью** статьи является выявление элементов HR-брендинга, привлекательных для сотрудников производственной биотехнологической фармацевтической компании. Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи:** проанализировать особенности технологии HR-брендинга; провести исследование элементов HR-брендинга; проанализировать результаты исследования.

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, социально-психологический опрос-анкетирование, рейтинг-шкалирование.

Вопросы привлечения и удержания квалифицированных специалистов, а также создания условий для долгосрочного обеспечения организации человеческими ресурсами, являются крайне актуальными для фармацевтических организаций. Одной из современных технологий управления персоналом является HR-брендинг. Технология HR-брендинга является инновационной для большинства российских фармацевтических предприятий, она объединяет функции специалистов по управлению персоналом и руководства компании. HR-брендинг – это комплекс мер, направленных на формирование и поддержание положительного имиджа организации на внутреннем и внешнем рынке труда, определение ее привлекательности для сотрудников компании и потенциальных кадров [6]. HR-бренд включает в себя внешний бренд работодателя, направленный на соискателей вакансий и потенциальных работников, и внутренний, нацеленный на действующих сотрудников компании [7].

Проведенный анализ литературы позволил заключить, что структура HR-брендинга включает в себя 6 основных структурных элементов: стратегия компании, ее статус на рынке, ценностное предложение работодателя (EVP – Employee Value Proposition) [8], корпоративную культуру, качество и инновационность выпускаемой продукции, позиционирование HR-бренда компании.

**Таблица – Структура HR-брендинга фармацевтических предприятий\***

Структурный элемент	Подструктурный элемент	Особенности и содержание
Стратегия	Миссия	Миссия позволяет организации определить свою цель, ценности и философию, создать сильный имидж и привлекать клиентов и соискателей.
	Цели	Цели функционирования предприятия отражают уровень, к которому нужно вывести производственную деятельность, качество выпускаемой продукции
Статус компании на рынке	Имидж	Образ организации на рынке труда, гордость за место работы.
Ценностное предложение работодателя (EVP)	Оплата труда	Гарантии стабильной оплаты труда, материально-денежное стимулирование (оклад, премия, доплаты, надбавки и компенсации)
	Социальный пакет	Льготы, услуги дополнительного медицинского страхования, пенсионное обеспечение, компенсации за занятия спортом, оплата питания и транспортных расходов, релокационный пакет, санаторно-курортное лечение и т.д.
	Развитие персонала	Обучение, повышение квалификации, карьерный рост, включение в кадровый резерв
	Содержание работы	Уровень ответственности, социальная значимость, свобода выбора направления деятельности, масштаб задач, содержательность труда, участие в принятии решений, проектная и научная деятельность
	Условия работы	Дизайн рабочего пространства, комфорт и удобство окружающей среды, график работы, соотношение труда и отдыха, удаленность предприятия от места жительства соискателя, охрана труда
Корпоративная культура	Спорт, физическая культура, здоровый образ жизни	Неотъемлемый фактор создания здорового и сильного коллектива. Средство сплочения коллектива и укрепления командного духа.
	Коммуникация во внешней и внутренней среде	Коммуникации между сотрудниками, с поставщиками, клиентами и государственными органами способствуют укреплению позиций компании на рынке, повышению результативности деятельности, укреплению имиджа компании.
	Символы, мифы, легенды, герои	Источник вдохновения и мотивации к труду, укрепление командного духа в компании, повышение лояльности персонала по отношению к компании.
	Забота об экологии	Акцент на вопросах сохранения природных ресурсов, помогает сократить число отходов и, как следствие, повышение уровня доверия бренда
	Социальная ответственность	Волонтерство, донорство, благотворительность – традиции, которые формируют корпоративный дух, сплоченность и взаимопомощь внутри команды. Повышение лояльности к работодателю и компании-производителю. Создание положительного имиджа компании.
	Открытость компании для общества	Возможность привлечения большего количества соискателей. Обратная связь, профориентация, работа с вузами и молодежью
Качество, инновационность выпускаемой продукции	Дженерики, биоаналоги	Влияние на экономические показатели компании. Доверие к компании и выпускаемой ей продукции.
	Оригинальные препараты, препараты бестселлеры	
Позиционирование HR-бренда компании, каналы продвижения	Программа амбассадорства	Профориентация, открытость компании
	Интернет-ресурсы компании	Социальные сети (ВКонтакте, Telegram и т. д.), официальный сайт компании, карьерный сайт – распространение информации о компании
	Лекции от представителей работодателя	Профориентация, открытость компании
	Информация в СМИ	Поддержание образа компании в глазах соискателей, сотрудников, инвесторов, конкурентов, деловых партнеров
	Конференции, мастер-классы, дни открытых дверей	Профориентация, открытость компании

\*Разработано автором

Таким образом, HR-брендинг – сложная структура, которая включает в себя множество элементов, влияющих на успешность компании на рынке. Это не просто создание привлекательного имиджа работодателя, но и активное взаимодействие с потенциальными и текущими сотрудниками, направленное на поддержание их лояльности и заинтересованности в работе в компании.

Следует заметить, что фармацевтическая промышленность отличается постоянным внедрением инновационных процессов, наличием сложных автоматизированных систем, дорогостоящих материалов и оборудования, высокой степени ответственности за выпускаемую продукцию. В следствие данных особенностей в российских фармацевтических компаниях остро стоит вопрос удержания квалифицированных кадров, обученных работе в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики GMP и международными стандартами в области управления качеством ISO серии 9000. Для этой цели большинство предприятий разрабатывает мероприятия по выстраиванию рационального внутреннего HR-брендинга, результатами которого могут стать:

- сокращение текучести кадров;
- снижение затрат на привлечение и адаптацию новых сотрудников;
- усиление вовлеченности, повышение мотивации персонала;
- повышение производительности труда;
- создание кадрового резерва;
- рост лояльности сотрудников к работодателю;
- улучшение репутации компании [6].

Для успешного формирования внутреннего HR-бренда необходимо проанализировать целевую аудиторию, а именно степень удовлетворенности и вовлеченности сотрудников компании, а также определить важные факторы удержания персонала фармацевтического предприятия [9], выбрать эффективные каналы коммуникации.

С целью исследования наиболее и наименее привлекательных для сотрудников компании элементов внутреннего HR-брендинга был проведен опрос-анкетирование персонала крупной биотехнологической фармацевтической компании Санкт-Петербурга, занимающейся производством противоопухолевых, иммунодепрессивных и гипогликемических лекарственных средств. Всего в опросе приняли участие 67 сотрудников компании, среди которых 9 мужчин и 58 женщин (отражает соотношение мужчин и женщин в рассматриваемых подразделениях компании). Опрошенные сотрудники имеют различный опыт работы на фармацевтических предприятиях: до 6 месяцев – 13 человек, от 6 месяцев до 1 года – 8 человек, от 1 года до 1,5 лет – 13 человек, от 1,5 до 3 лет – 6 человек, от 3 до 5 лет – 10 человек, от 5 до 10 лет – 15 человек, свыше 10 лет – 2 человека. В выборке представлены сотрудники с различным профессиональным статусом: специалисты, инженерно-технические работники, производственный персонал, административный персонал и руководители.

В соответствии с результатами проведенного опроса-анкетирования, наиболее важными факторами при выборе работодателя являются: размер оплаты труда (93 %), возможность карьерного роста (72 %), стабильность и своевременность оплаты труда (60 %), возможность приобретения профессионального опыта (58 %), перспективы развития (49 %) и положительная репутация компании на рынке (46 %). Для трети респондентов значимыми факторами являются также, как расположение предприятия (его близость к месту проживания), особенности обучения и повышения квалификации в компании, рекомендации знакомых, наличие социальных льгот, качество выпускаемой продукции. Согласно опросу, наименее привлекательными являются наличие стажировок в компании, доступность информации о компании в интернет (рис. 1).



Рисунок 1. Факторы привлекательности компании при выборе места работы

Анализ ответов на вопросы, касающиеся мотивационных элементов HR-брендинга, дал следующие результаты. Для большинства опрошенных сотрудников компании наиболее привлекательными элементами системы мотивации являются: высокий размер оплаты труда (94 %), дополнительный социальный пакет (82 %), возможность профессионального роста

(76 %), интересная и разнообразная работа, приносящая удовольствие (70 %), благоприятный климат и взаимовыручка в коллективе (67 %), комфортное рабочее место (66 %). Половина респондентов к привлекательным мотивационным факторам относит заботу компании о здоровье сотрудников, обеспечение безопасных условий труда, удобный график работы и стабильность компании. Наименее привлекательными, по мнению респондентов, являются наличие корпоративного бренда (13 %) и моральное стимулирование (рис. 2).



**Рисунок 2. Привлекательность элементов системы мотивации при выборе компании**

Согласно опросу, большая часть элементов корпоративной культуры, транслируемых HR-брендингом компании, являются довольно привлекательными для респондентов. Так данные элементы были оценены выше среднего балла. Среди них наиболее интересными для персонала компании являются подарки и премии от компании (4,4), совместное празднование традиционных праздников (3,9), совместный корпоративный отдых (3,8), проведение тимбилдингов в коллективе (3,7), участие в благотворительных акциях (3,5). Несколько меньше респондентов привлекают развитие спорта в компании (3,0) и неформальные встречи с высшим руководством (рис. 3).



**Рисунок 3. Привлекательность элементов корпоративной культуры для сотрудников компании**

Анализ данных дает основание утверждать, что для сотрудников компании корпоративная культура имеет важное значение. Работодателю необходимо развивать корпоративную культуру, как привлекательный элемент бренда работодателя, имеющий значение и для сотрудников компании.

Поскольку привлекательность системы развития персонала компании является значительной в продвижении HR-брендинга, респондентам были заданы соответствующие вопросы. В структуре ответов, наиболее значимыми элементами явились: обучение (4,5), повышение квалификации (4,5), карьерный рост (4,4), профессиональную подготовку (4,4), изучение иностранных языков (4,3) и профессиональную переподготовку (4,1). Данные представлены на рисунке 4.



**Рисунок 4. Привлекательность элементов развития персонала компании**

В соответствии с результатами опроса-анкетирования, все элементы развития персонала, представленные на рисунке 4, имеют оценку выше среднего и являются привлекательными для сотрудников компании. Что подтверждает исследования ученых в данном направлении и актуализирует внимание в развитии HR-брендинга производственной биотехнологической фармацевтической компании.

#### **Заключение.**

1. Технология HR-брендинга является актуальной и перспективной для производственных фармацевтических компаний, она ориентирована на создание положительного образа организации-работодателя с целью не только привлечения, но и развития и удержания высокоэффективных сотрудников. Позволяет решать целый ряд кадровых вопросов, свойственных фармацевтической отрасли.

2. При выборе работодателя большинство соискателей ориентируются, в первую очередь, на материальные элементы HR-брендинга, а также перспективы развития карьеры. Акцент на материальных стимулах можно объяснить риском потери работы и нестабильной экономической ситуацией. Однако не менее важными являются особенности корпоративной культура, миссия и ценности компании, репутация работодателя на рынке труда и его бренд. Все эти элементы в совокупности позволяют соискателю оценить привлекательность потенциального работодателя и принять решение о трудоустройстве.

3. Для действующих сотрудников компании привлекательны как материальные (подарки и премии от работодателя), так и нематериальные (культурные и спортивные мероприятия, донорские и волонтерские акции, совместное празднование традиционных и индивидуальных событий) элементы корпоративной культуры. Неформальные встречи с топ-менеджментом оценены ниже среднего, так как, на данный момент времени, они еще не получили широкого распространения в фармацевтической отрасли.

4. Все элементы HR-брендинга демонстрирующие возможность развития персонала, приведенные в опросе-анкетировании, получили положительную оценку, что свидетельствует о желании сотрудников биотехнологической фармацевтической компании получать новый опыт, приобретать новые компетенции и навыки. Данная особенность позволяет оставаться компании конкурентоспособной в постоянно меняющихся условиях экономической среды и растущей конкуренции на рынке.

Таким образом, важность HR-брендинга не может быть переоценена, поскольку данная технология – залог успешного функционирования предприятия на рынке труда и обуславливает решение ряда хронических кадровых вопросов отрасли. Выявляя элементы HR-брендинга, привлекательные для сотрудников, производственные фармацевтические компании имеют реальную возможность построить эффективную коммуникацию с целевой аудиторией. Рациональный подход к привлечению, удержанию, стимулированию, развитию квалифицированных кадров позволяет не только сократить финансовые ресурсы и время на поиск и обучении нового персонала, но и обеспечить непрерывное развитие компании.

### **ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ**

06.77.00 Экономика труда. Трудовые ресурсы

06.77.02 Социально-экономические проблемы труда

06.81.65 Кадры предприятия. Организация труда. Условия труда. Оплата труда. Заработная плата на предприятии

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Ambler T., Barrow S. The employer brand // The journal of Brand Management. 1996. №3 (4). С. 185-206.
2. Армстронг М., Тейлор С. Практика управления человеческими ресурсами. 14-е изд. СПб.: Питер, 2018. 1040 с.
3. Мосли Р., Бэрроу С. Бренд работодателя. Лучшее из бренд-менеджмента – в работу с кадрами. Группа ИДТ, 2007. 210 с.
4. Бруковская О., Осовицкая Н. HR бренд. 5 шагов к успеху Вашей компании. СПб.: 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. №5. С. 186-189.
6. Полякова Д.С. Научно-теоретический анализ понятия HR-брендинг // Сборник материалов XIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармацевтика – потенциал будущего» 1 марта – 11 апреля 2023 года / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. СПб: СПбХФУ, 2023.

7. Царева Н.А., Колоколова Л.А. Инновационный подход к управлению человеческими ресурсами: концепция «бренда работодателя» // Азимут научных исследований: экономика и управление. 2017. №2(19). С. 291-294.
8. Якимова З.В., Царева Н. А., Жук А. Е. Моделирование ценностного предложения работодателя в контексте типа организационной культуры // Азимут научных исследований: экономика и управление. 2019. Т. 8. №1 (26). С. 410-414.
9. Сафронова Ж.С., Халимова А.А., Коваленко А.В., Симакрва Е.К. Факторы удовлетворенности трудом персонала современной производственной фармацевтической компании // Международный научно-исследовательский журнал. 2023. №10(136). DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.136.71>
10. Белкин В.Н. Белкина Н.А., Антонова О.А. Теория и практика HR-бренда работодателя // Вестник ЮУрГУ. Серия: «Экономика и менеджмент». 2019. №4(13). С. 156-166.

## SUMMARY

### HR BRANDING ELEMENTS THAT ARE ATTRACTIVE TO EMPLOYEES OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURING COMPANIES

**Polyakova D.S.**, undergraduate 2<sup>nd</sup> year student

Supervisor: **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, Prof. Popova, 14, Russian Federation

**E-mail:** [darya.polyakova@spcpu.ru](mailto:darya.polyakova@spcpu.ru)

The article provides a scientific and theoretical analysis of the attractiveness of HR branding elements for employees of manufacturing pharmaceutical companies. The possibilities of using HR branding as a tool for retaining and motivating staff are considered. The possibilities and prospects of using the employer's brand for the formation of a staff motivation system are analyzed.

**Key words:** *personnel, staff retention, recruitment, HR branding, employer image, loyalty, motivation.*

## REFERENCES

1. Ambler T., Barrow S. The employer brand // The journal of Brand Management. 1996. №3 (4). С. 185-206.
2. Armstrong M., Taylor S. Praktika upravleniya chelovecheskimi resursami. 14th ed. SPb.: Piter, 2018. 1040 p. (In Russ.)
3. Mosley R., Barrow S. Brend rabotodatela. Luchshee iz brend-menedzhmenta – v rabotu s kadrami. – Gruppy IDT, 2007. 210 p. (In Russ.)
4. Brukovskaya O., Osoviczkaya N. HR brend. 5 shagov k uspexu Vashej kompanii. SPb.: Piter, 2011. 264 p. (In Russ.)
5. Denisov A.M. Formirovanie imidzha kompanii-rabotodatela kak instrument pov`sheniya e`ffektivnosti zatrat na naem i uderzhanie sotrudnikov // Gumanitarny`e, social`no-e`konomicheskie i obshhestvenny`e nauki. 2021. No. 5. P. 186-189. (In Russ.)
6. Polyakova D.S. Nauchno-teoreticheskij analiz ponyatiya HR-brending // Sbornik materialov XIII Vserossijskoj nauchnoj konferencii studentov i aspirantov s mezhdunarodny`m uchastiem «Molodaya farmaciya – potencial budushhego» 1 marta – 11 aprelya 2023 goda / Sankt-Peterburgskij gosudarstvenny`j ximiko-farmaceuticheskij universitet. – SPb: SPCPU, 2023. (In Russ.)
7. Tsareva N.A., Kolokolova L.A. Innovacionny`j podxod k upravleniyu chelovecheskimi resursami: koncepciya «brend rabotodatela» // Азимут научны`х issledovaniy: e`konomika i upravlenie. 2017. №2(19). P. 291-294. (In Russ.)
8. Yakimova Z.V., Czareva N.A., Zhuk A.E. Modelirovanie cennostnogo predlozheniya rabotodatela v kontekste tipa organizacionnoj kul`tury` // Азимут научны`х issledovaniy: e`konomika i upravlenie. 2019. Т. 8. №1 (26). P. 410-414. (In Russ.)
9. Safronova Zh.S., Halimova A.A., Kovalenko A.V., Simakova E.K. Faktory` udovletvorennosti trudom personala sovremennoj proizvodstvennoj farmacevticheskoy kompanii // Mezhdunarodny`j nauchno-issledovatel`skij zhurnal. 2023. №10(136). (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.136.71>
10. Belkin V.N., Belkina N.A., Antonova O.A. Teoriya i praktika HR-brend rabotodatela // Vestnik YuUrGU. Seriya: «E`konomika i menedzhment». 2019. №4(13). P. 156-166. (In Russ.)

УДК 331.103

### АДАПТАЦИЯ ПЕРСОНАЛА ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ В УСЛОВИЯХ ДИСТАНЦИОННОГО ТРУДА

**Рогова А.А.**, студ. 2 курса магистратуры

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:** [rogova.anastasiya@spcpu.ru](mailto:rogova.anastasiya@spcpu.ru)

В статье рассматривается важность адаптации персонала на производственном фармацевтическом предприятии в условиях дистанционного труда. В ходе исследования рассматриваются особенности дистанционного труда, освещающая

его влияние на работников в фармацевтической отрасли. Основной акцент делается на анализе факторов, оказывающих воздействие на процесс адаптации персонала в условиях удаленной работы.

**Ключевые слова:** *дистанционный труд, производственное фармацевтическое предприятие, персонал, адаптация, управление персоналом, рабочее время, контроль.*

Фармацевтическая промышленность обладает своей спецификой, подвергается постоянным изменениям в связи с технологическими инновациями, требованиями законодательства, а также развитием научных исследований. Наблюдается активное внедрение новых технологий в производственные процессы. Развитие научных исследований в области биологии и медицины приводит к появлению новых лекарств и методов производства. В целом, фармацевтическая отрасль чувствительна к рискам, таким как изменения в регулировании, неожиданные эпидемии, и другие факторы, способные повлиять на производство. Промышленные фармацевтические предприятия часто сталкиваются с негативными явлениями, связанными с дефицитом кадров, высокой текучестью кадров, недобросовестной конкуренцией за опытных специалистов. Следует отметить, что высокая текучесть кадров может быть вызвана не только конкуренцией на рынке труда, но и стремлением сотрудников к профессиональному и карьерному росту там, где он предоставляется. Другой возможной проблемой фармацевтических предприятий может являться слабое приспособление молодых сотрудников к условиям конкретного производства. Под приспособлением подразумевается адаптация к требованиям предприятия сотрудников [1, 2]. Адаптация молодых работников представляет собой один из фундаментальных аспектов эффективного управления персоналом в современных организациях, что обуславливает актуальность выбранной темы статьи.

**Целью** статьи является исследование особенностей адаптации персонала в условиях дистанционного труда.

**Задачи:** 1) выявить значение адаптации персонала на производственном фармацевтическом предприятии; 2) определить особенности дистанционного труда; 3) проанализировать факторы, влияющие на адаптацию персонала в условиях дистанционного труда. Методологическую основу исследования составили работы О.А. Коропец, Е.В. Корниенко, И.Ф. Ежуковой, Е.А. Колесниченко, Я.Ю. Радюковой, В.Ю. Лапшина [3, 4, 5, 6]. Метод исследования: системный анализ, синтез, обобщение.

Исследование адаптации персонала в работах современных ученых показывает, что она влияет на различные аспекты деятельности, позволяет снизить текучесть кадров, успешно интегрировать новичка в рабочую обстановку, способствует достижению целей предприятия и реализации личных интересов сотрудников [3, 4, 5, 6]. Обобщая воззрения авторов на адаптацию персонала и учитывая условия фармацевтической деятельности, можно выделить ее значение для фармацевтических предприятий. Адаптация персонала является важным направлением в управлении производственным фармацевтическим предприятием в силу ряда причин:

- позволяет предприятию эффективно реагировать на все изменения в отрасли, в частности внедрять новые технологии и соответствовать требованиям регулирующих органов;
- позволяет обучать сотрудников работе с новым оборудованием, программным обеспечением и современным методикам производства, обучать их особенностям производства и управления, повышая эффективность и конкурентоспособность предприятия;
- способствует активному внедрению инноваций в деятельность предприятия, позволяя обеспечивать высокий уровень качества в производственных процессах;
- включает в себя разработку стратегий управления рисками и подготовку персонала к действию в условиях неопределенности;
- позволяет быстро интегрировать и включать новых сотрудников в рабочие и бизнес-процессы, уменьшая временные затраты на приспособление к коллективу новых членов команды;
- включает создание стратегий управления персоналом, направленных на удержание квалифицированных кадров, развитие их специализированных навыков;
- способствует созданию собственного резерва высококвалифицированных кадров и снижает зависимость от внешнего рынка труда.

Таким образом, адаптация персонала является ключевым фактором успешного управления производственным фармацевтическим предприятием, обеспечивая эффективное достижение целей и решения задач, принимать вызовы отрасли, оставаться конкурентоспособным и обеспечивать высокий стандарт производства и качества продукции.

Неэффективная система адаптации может привести к тому, что молодые специалисты быстро теряют уверенность в своих силах, провоцирует негативные явления внутри коллектива, ведущие к увольнениям сотрудников и общему разочарованию в трудовой деятельности.

Современные трудовые рынки все больше ориентированы на гибкие формы трудовых отношений, и дистанционная работа становится важным элементом в сфере занятости. По ТК РФ «дистанционный труд – выполнение работы (оказание услуг) на расстоянии, которая осуществляется посредством информационных и коммуникационных технологий» (ч.8 ст. 312 ТК РФ) [7].

На производственных фармацевтических предприятиях, где важны высокие стандарты безопасности и качества производства, использование дистанционного труда позволяет сохранять производственные процессы при соблюдении всех норм и стандартов. Дистанционная работа, подразумевающая коммуникацию между различными отделами, мониторинг производственных процессов и обмен информацией, становится неотъемлемой частью автоматизированной системы управления. Важно подчеркнуть, что производство лекарств часто требует специализированных знаний, и специалисты в данной области могут находиться в разных регионах или странах. Дистанционная работа позволяет

привлекать высококвалифицированных специалистов, находящихся в удаленных местах, что повышает уровень экспертизы на предприятии [8, 9].

Новые условия, подразумевающие дистанционный труд, диктуют изменение подходов к адаптации персонала. Пересмотр методов адаптации позволит поддерживать и стимулировать профессиональное развитие персонала, учитывая особенности удаленного труда и необходимые навыки для успешной работы в виртуальной среде. В данном случае речь может идти о дистанционной адаптации, как нового понятия в управлении персоналом. Внедряя эффективные стратегии коммуникации, обучения и взаимодействия, которые поддерживают дух коллективизма и командной работы, создавая программы вводных курсов, особой системы менторства и наставничества, можно обеспечить успешное вхождение новичков в рабочую среду. Влияние социально-психологических факторов («хороший» коллектив; поддержка руководителя, наставника, очные беседы и другого рода поддерживающие взаимодействия), способствующих удержанию персонала в условиях очной и дистанционной адаптации будет различным. Соответственно в адаптации следует продумать стратегии удержания, которые учитывают особенности дистанционной работы и поддерживают долгосрочное взаимодействие с компанией.

По данным О.Н. Басовой, С.Г. Хомяковой [9], существует несколько видов организации дистанционного труда на фармацевтических предприятиях:

- определенная служба компании переводится на удаленную форму труда, что позволяет сосредотачиваться на функциональных аспектах работы вне предприятия;

- отдельные сотрудники из разных отделов компании осуществляют работу удаленно, что сохраняет разнообразие функциональных областей, предоставляя сотрудникам возможность комбинировать удаленную работу с работой в коллективе, когда это необходимо, при этом проживая в разных регионах;

- один или несколько отделов переводятся полностью на удаленный режим работы, в то время как другие отделы остаются в традиционных условиях деятельности и поддерживают связь с первыми. Такое решение обеспечивает учет особенностей различных подразделений, экономит ресурсы.

Выбор вида организации дистанционного труда является важным элементом адаптации компаний к современным вызовам, таким как изменения в предпочтениях сотрудников, внедрение технологий и потребность в более гибких формах работы. Эта стратегия позволяет организациям сохранять высокую эффективность, не теряя в инновационности и легко адаптируясь к динамичному окружению.

Организация дистанционного труда мало изучена в силу относительной новизны и высокой динамичности внешней среды, дистанционный труд становится все более актуальным в современном мире. Переход к удаленной работе вызван различными факторами, включая быстрое развитие цифровых технологий, изменения в социально-экономических условиях и воздействие глобальных событий, таких как пандемия. Проблематика этого вопроса в значительной степени обусловлена отсутствием опыта и недостатком систематических исследований в данной области. Вместе с тем, объективные условия, такие как скоротечность времени существования дистанционных технологий в повседневной практике и быстрое изменение сценариев работы, создают сложности для проведения долгосрочных анализов и оценок. Дистанционная адаптация персонала, в свою очередь, становится ключевым компонентом успешного функционирования предприятий в новых реалиях трудовых отношений. Она предполагает не только освоение технологий и приспособление к новым инструментам, но и изменение культуры труда и управления. Сложность вопроса дистанционной адаптации связана с нехваткой четких методологий и стандартов, поскольку резкий переход к дистанционному труду во многих случаях был вызван чрезвычайными обстоятельствами. В связи с этим, актуальными становятся исследования, направленные на определение эффективных стратегий адаптации, влияния дистанционной работы на уровень производительности и эмоциональное благополучие сотрудников.

Эффективная дистанционная система управления персоналом может стать ключевым компонентом для компаний в повышении эффективности и гибкости управления персоналом, а также отдельных направлений, коим является адаптация персонала. С учетом вышесказанного, адаптация будет иметь форму дистанционной. А.В. Юдин, Е.В. Каптанова, А.В. Костюк, О.А. Дудырева выделяют проблемы, связанные с дистанционным трудом и дистанционной адаптацией [10, 11, 12]. Анализ литературы позволил охарактеризовать данные факторы и выделить риски дистанционной адаптации.

**Таблица – Характеристика факторов дистанционной адаптации и возможные риски**

Факторы	Характеристика		Риски
	Позитивная сторона	Негативная сторона	
Организация рабочего времени	Гибкость в распределении времени, возможность управления рабочим графиком, адаптация к индивидуальным продуктивным часам	Потенциальное смещение рабочего и личного времени, сложности в обеспечении четкой границы между работой и отдыхом	Неравномерное распределение рабочего времени, возможность переработок, затруднения в организации коллективного рабочего времени
Социальная изоляция	Некоторые сотрудники предпочитают работать в уединении, что может повысить их продуктивность	Отсутствие физического взаимодействия, ухудшение командной динамики, возможное ухудшение ментального благополучия	Риск социальной изоляции, неспособность быстро реагировать на коммуникативные вызовы, снижение мотивации

Факторы	Характеристика		Риски
	Позитивная сторона	Негативная сторона	
Коммуникация и координация	Использование современных технологий для эффективной виртуальной коммуникации, гибкость в выборе средств общения	Возможные задержки в обмене информацией, утрата невербальных сигналов, сложности в организации спонтанных обсуждений, а также проблемы с мотивацией и вовлеченностью сотрудников в работу	Недостаточная прозрачность в коммуникации, риск недопонимания, возможные конфликты из-за неэффективной коммуникации, а также недостаточное обучение и развитие сотрудников в области коммуникации, отсутствие эффективной обратной связи
Психологический комфорт сотрудников	Возможность создания индивидуально комфортной рабочей среды, уменьшение стресса, более высокий уровень удовлетворенности	Отсутствие поддержки и взаимодействия в реальном времени, риск изоляции, затруднения в консультации и обсуждении вопросов	Сложности в поддержании психологического равновесия, потенциальный рост чувства одиночества, проблемы с мотивацией
Мотивация сотрудников	Гибкость в выборе методов стимулирования, возможность внедрения новых мотивационных стратегий	Потеря чувства соприкосновения с коллективом, утрата момента совместного достижения целей	Снижение мотивации из-за недостатка признания, возможность неправильной оценки производительности, затруднения в поддержании командного духа
Недостаточность признания заслуг	Возможность применения разнообразных средств признания, включая цифровые платформы	Риск недооценки вклада сотрудников, отсутствие наград в виде личных встреч и мероприятий	Возможные проблемы в оценке производительности, снижение уровня мотивации из-за несвоевременного или недостаточного признания

*(Составлено автором)*

Анализируя данные таблицы, необходимо отметить, что основная часть недостатков и рисков, связанных с дистанционной адаптацией персонала, происходит из нового формата коммуникации в условиях дистанционной работы. Одним из важных аспектов дистанционной адаптации персонала является социально-психологическая адаптация, поскольку эта составляющая напрямую воздействует на ключевые вызовы, с которыми сталкиваются сотрудники в условиях дистанционного труда. «Социальная изоляция», одна из проблем дистанционной адаптации, может привести к ухудшению психологического комфорта сотрудников. Отсутствие психофизического взаимодействия с коллегами может вызвать чувство одиночества, что, в свою очередь, может привести к снижению мотивации, ухудшению эмоционального состояния и даже к возможным проблемам с психическим здоровьем. Кроме того, проблемы в организации рабочего времени, также характерные для дистанционной работы, могут вызывать стресс и дезорганизацию в психологическом плане. Отсутствие границы между рабочим и личным временем может привести к переработкам, эмоциональному истощению и недостатку четких границ, что, в конечном итоге, сказывается на психологическом благополучии сотрудников.

Социально-психологическая адаптация при дистанционной работе становится, таким образом, ключевым фактором в поддержании морального и эмоционального состояния сотрудников. Реализация мер и стратегий для поддержки социальных связей, обеспечение эффективных средств коммуникации и создание условий для сбалансированности рабочей и личной жизни помогут преодолеть социальные и психологические трудности, что в свою очередь повысит уровень удовлетворенности, мотивации и общей производительности сотрудников. Для построения эффективной системы дистанционной адаптации персонала предприятию необходимо учитывать возможные риски, предоставить регулярное обучение и поддержку для удаленных работников, периодически проводить оценку и корректировку системы в соответствии с текущими потребностями предприятия.

Разработка инструментов дистанционной адаптации персонала для эффективной работы в рамках производственных процессов, способствующая психологическому комфорту сотрудников, поддерживающая их моральное состояние и снижающая влияние стрессовых ситуаций является приоритетной задачей наших дальнейших исследований.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.77.67 Организация труда. Нормирование труда

06.77.73 Условия труда.

06.81.65 Кадры предприятия. Организация труда. Условия труда. Оплата труда. Заработная плата на предприятии.

82.17.25 Управление персоналом

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кимадзе М. И., Кондратов С. Ю. Особенности управления кадрами в фармацевтических компаниях // Экономика строительства. 2022. № 11. С. 23-29.

2. Нестеренко Д. В. К вопросу о необходимости модернизация системы подготовки и переподготовки фармацевтических кадров // Санкт-Петербургский образовательный вестник. 2018. № 4-5 (20-21). С. 28-33.

3. Коропец О. А. Личностные и организационные детерминанты производственной адаптации персонала // Human Progress. 2017. Т. 3, № 3. С. 11.
4. Корниенко Е. В. Современное понятие и организационные механизмы управления адаптацией персонала // Вестник Таганрогского института управления и экономики. 2021. № 2(34). С. 12-15.
5. Ежукова И. Ф. Трудовая адаптация сотрудников // Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2017. № S1. С. 6–11.
6. Колесниченко Е. А., Радюкова Я. Ю., Лапшин В. Ю. Построение эффективной системы адаптации персонала предприятия // Среднерусский вестник общественных наук. 2017. Т. 12, № 6. С. 265-273. DOI 10.22394/2071-2367-2017-12-6-265-273.
7. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 07.10.2022). URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_34683/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34683/) (дата обращения: 15.02.2024)
8. Сафронова Ж. С., Труханова Ю. А. Развитие краудсорсинга – новый вызов для российских фармацевтических компаний // Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены. 2022. № 3(169). С. 212-229. DOI 10.14515/monitoring.2022.3.2056.
9. Баева О. Н., Хомякова С.Г. Управление удаленными работниками: опыт фармацевтических компаний // Baikal Research Journal. 2015. Т. 6, № 5. С. 7. DOI 10.17150/2411-6262.2015.6(5).18.
10. Юдин А. В. Стратегия управления дистанционной формой занятости // Вестник Омского университета. Сер. Экономика. 2012. № 4. С. 121–125.
11. Цифровые решения организации процесса адаптации, используемые при удаленных формах занятости персонала / Е. В. Каштанова, В. В. Шушаков, А. Н. Павлов, Н. М. Пикалов // Управление персоналом и интеллектуальными ресурсами в России. 2022. Т. 11, № 6. С. 49-55. DOI 10.12737/2305-7807-2022-11-6-49-55.
12. Костюк Л. В., Дудырева О. А. Влияние удалённой работы на работоспособность персонала // Экономический вектор. 2022. № 2(29) С. 27-28. DOI 10.36807/2411-7269-2022-2-29-27-28.

## SUMMARY

### THE RELEVANCE OF FORMING A PERSONNEL CAREER MANAGEMENT SYSTEM IN BIOTECHNOLOGICAL PHARMACEUTICAL COMPANIES

**Rogova A.A.**, 2<sup>st</sup> year master's 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:** [rogova.anastasiya@spcpu.ru](mailto:rogova.anastasiya@spcpu.ru)

The article discusses the importance of personnel adaptation at a pharmaceutical manufacturing enterprise in the context of remote work. The study explores the peculiarities of remote work, shedding light on its impact on employees in the pharmaceutical industry. The main focus is on analyzing the factors influencing the personnel adaptation process in the remote work environment.

**Key words:** *remote labor, pharmaceutical manufacturing enterprise, personnel, adaptation, personnel management, working hours, control.*

## REFERENCES

1. Kimadze M. I., Kondratov S. Ju. Features of human resources management in pharmaceutical companies // The economics of construction. 2022. № 11. P. 23-29. (In Russ.)
2. Nesterenko D. V. On the issue of the need to modernize the system of training and retraining of pharmaceutical personnel // St. Petersburg Educational Bulletin. 2018. № 4-5 (20-21). P. 28-33.
3. Коропец О. А. Personal and organizational determinants of industrial adaptation of personnel // Human Progress. 2017. Vol. 3, № 3. P. 11. (In Russ.)
4. Kornienko E. V. The modern concept and organizational mechanisms of personnel adaptation management // Bulletin of the Taganrog Institute of Management and Economics. 2021. № 2(34). P. 12-15. (In Russ.)
5. Ezhukova I. F. Labor adaptation of employees // Scientific and methodological electronic journal «Concept». 2017. № S1. P. 6–11. (In Russ.)
6. Kolesnichenko E. A., Radyukova Ya. Yu., Lapshin V. Yu. Building an effective system of adaptation of the company's personnel // Central Russian Bulletin of Social Sciences. 2017. Vol. 12, № 6. P. 265-273. (In Russ.). DOI 10.22394/2071-2367-2017-12-6-265-273.
7. The Labor Code of the Russian Federation dated 12/30/2001 No. 197-FZ (as amended on 10/7/2022). Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_34683/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34683/) (Accessed: 15.02.2024). (In Russ.)
8. Safronova Zh. S., Truhanova Ju. A. The development of crowdsourcing is a new challenge for Russian pharmaceutical companies // Monitoring public opinion: Economic and social changes. 2022. № 3(169). P. 212-229. (In Russ.). DOI 10.14515/monitoring.2022.3.2056. (In Russ.)
9. Baeva O. N., Homjakova S.G. Managing remote workers: the experience of pharmaceutical companies // Baikal Research Journal. 2015. Vol. 6, № 5. P. 7. (In Russ.). DOI 10.17150/2411-6262.2015.6(5).18.

10. Judin A. V. Managing remote workers: the experience of pharmaceutical companies // Baikal Research Journal. Remote employment management strategy // Bulletin of Omsk University. Ser. Economy. 2012. № 4. P. 121–125. (In Russ.)
11. Digital solutions for the organization of the adaptation process used in remote forms of personnel employment / E. V. Kashtanova, V. V. Shushakov, A. N. Pavlov, N. M. Pikalov // Personnel management and intellectual resources in Russia. 2022. Vol. 11, № 6. P. 49-55. (In Russ.). DOI 10.12737/2305-7807-2022-11-6-49-55.
12. Kostjuk L. V., Dudyreva O. A. The impact of remote work on staff performance // The economic vector. 2022. № 2(29) P. 27-28. (In Russ.). DOI 10.36807/2411-7269-2022-2-29-27-28.

УДК 33:338.45

## ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПЕРСОНАЛОМ НОВОГО ПРОИЗВОДСТВА ГРУППЫ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Смирнов А.С., маг. 2 года обучения

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:** smirnov.anatolij@spcpcu.ru

В статье представлены принципы планирования персонала на фармацевтическом производстве, рассмотрены меры по привлечению, отбору и адаптации персонала, приведен перечень ежегодно реализуемых работодателем мероприятий по улучшению охраны труда и снижению уровней профессиональных рисков. На примере компании «Активный компонент» показана реализация таких мер.

**Ключевые слова:** планирование численности персонала, привлечение, отбор и адаптация персонала, АО «Активный компонент», система мотивации и стимулирования трудовой деятельности, планирование затрат на персонал, мероприятия по охране труда, обучение и повышению квалификации.

Для производства лекарственных препаратов в первую очередь нужны фармацевтические субстанции или, как еще их принято называть, активные фармацевтические ингредиенты (АФИ). Пандемия коронавируса показала, что очень важно развивать производство отечественного фармацевтического сырья и субстанций, таких как ривароксабан, фавипиравир, умифеновир, производителем которых является АО «Активный компонент», имеющих критическое значение для национальной безопасности и здравоохранения. «Активный Компонент» объединяет усилия с ведущими российскими и иностранными фармацевтическими компаниями с целью обеспечения людей лекарственными препаратами локального производства в различных областях медицины (кардиологические ЛП, противовирусные, антибиотики). Эффективная политика управления персоналом является одним из ключевых факторов успеха этой фармацевтической компании. Изменчивость экономики, нехватка кадров, изменение роли персонала влекут за собой неизбежное изменение подхода к подбору, оценке, удержанию и мотивации сотрудников.

Для успешного выполнения стратегических задач в области эффективного управления трудовыми ресурсами перво-степенное значение имеет изучение факторов, влияющих на производительность труда, своевременное и полное использование резервов роста и совершенствование на базе этого научно обоснованной системы анализа и планирования производительности труда и оценки эффективности управления трудовыми ресурсами.

Под кадровым планированием потребности в персонале на фармацевтическом производстве понимается определение нужной для текущего функционирования и будущего развития компании численности специалистов. Дополнительно обеспечивается разработка методов приведения фактического состава трудящихся к плановому путем набора, повышения квалификации и увольнения [2].

С помощью прогнозирования кадровой потребности решаются следующие задачи:

- формирование оптимальной численности кадрового состава и определение уровня квалификации специалистов для выполнения стратегических целей фармацевтического производства в срок;
- поддержание рационального количества сотрудников и уровня затрат на их содержание;
- увеличение производительности, эффективности и качества выполнения работы;
- поддержание численного состава трудящихся с минимальными издержками.

Результатом планирования может быть не только прием сотрудников, но и сокращение штата – в зависимости от текущего состояния дел в компании и на рынке.

Принципы планирования персонала на фармацевтическом производстве представлены на рисунке 1.



Рисунок 1. Принципы планирования персонала на фармацевтическом производстве

Процедура оценки планирования потребности персонала включает в себя анализ не только внутренних, но и внешних факторов. При проведении анализа численного состава оценивается потенциал уже имеющихся трудовых ресурсов, их качественный состав и достаточность. Параллельно определяется, сколько людей и с какой подготовкой нужно будет в дальнейшем, намечаются источники их привлечения. При необходимости сразу намечаются меры по переобучению, повышению квалификации сотрудников, определяются кандидаты на повышение. Также проводится оценка финансовых затрат на мероприятия по поиску нового персонала и развитию компетенций уже работающих сотрудников [3].

Планирование потребности в персонале позволяет не попасть в кадровую яму. Оно в равной степени необходимо для поддержания текущей деятельности предприятия и его перспективного развития. Выбор метода прогнозирования определяется профессиональной подготовкой специалистов, доступом информации и финансовыми ресурсами. До определения алгоритма расчетов нужно поставить конкретные задачи, которые планируется решить и закрепить ответственных за них сотрудников.

Таблица 1 – Расчет необходимой численности персонала и затрат на основную заработную плату по годам

Должности в штатном расписании	Годовой фонд основной заработной платы, тыс. руб.				
	2024	2025	2026	2027	2028
Ведущий технолог	1044	1148,4	1263,6	1389,6	1528,8
Технолог	3504	3854,4	4238,4	4665,6	5131,2
Аппаратчик	5568	6124,8	6739,2	7411,2	8150,4
Сотрудник АХО	600	660	726	799,2	878,4
Дежурный слесарь	1440	1584	1742,4	1917,6	2107,2
Дежурный электрик	1440	1584	1742,4	1917,6	2107,2
Контрольный мастер	1560	1716	1888,8	2076	2284,8
<b>ИТОГО</b>	<b>15156</b>	<b>16671,6</b>	<b>18340,8</b>	<b>20176,8</b>	<b>22188</b>

Целью работы является анализ современных проблем и разработка рекомендаций по совершенствованию системы развития персонала в АО «Активный компонент». Для достижения поставленной цели требовалось решить несколько задач, среди которых можно выделить анализ системы мотивации и стимулирования трудовой деятельности; изучение кадрового состава организации; разработку направления совершенствования системы управления и развития персонала на примере компании «Активный компонент».

Согласно закону нормального распределения, со 100 % заявителей подходящими являются только 20 %. Для поиска подходящего сотрудника следует придерживаться следующей процедуры: смоделировать «профиль идеального кандидата»; изучить качества уже работающих лучших сотрудников; определить источники поиска и привлечения кандидатов (молодых специалистов целесообразно привлекать через социальные интернет-сети; взрослых опытных специалистов целесообразно привлекать через СМИ). При этом в последнее время доказывают свою эффективность методы набора персонала через специализированные сайты трудоустройства. Источники поиска нужных кандидатов следует подбирать в зависимости от географии и времени поиска, а также количества открытых вакансий; активно использовать маркетинговые персонал-технологии для привлечения «нужных кандидатов» [1].

Основными факторами, которые влияют на выбор будущих работников, являются:

- имидж компании-работодателя и ее НИ-бренд; компетенции менеджера по персоналу компании (рекрутера);

- наличие и применение эффективного механизма подбора и адаптации персонала;
  - корпоративная культура, программы, мотивации и стимулирования персонала.
- Процесс подбора персонала представлен на рисунке 2.



Рисунок 2. Процесс подбора персонала

Всегда при отборе персонала следует формировать: альтернативность предложения (если заявитель добросовестно выполняет работу, но все же не соответствует вакансии, всегда можно предложить ему другую работу по его качествам и компетенциями, чтобы в будущем не тратить лишние средства); альтернативность спроса (всегда отбирать персонал с «резервом», то есть с запасом, оставляя интригу конкурса на вакансию, чтобы, в случае несоответствия принятых кандидатов, повторно не тратить средства и время, а продолжать конкурс по имеющимся аппликантам). Следующим решающим шагом на начальном этапе найма персонала является его адаптация.

Для качественной адаптации нового сотрудника в компании нужно разработать соответствующий подготовительный пакет, содержащий:

- рабочие инструкции;
- создание института наставничества или кураторства;
- разработку и утверждение «навигатора» для новых сотрудников и плана ввода в должность для новых руководителей;
- ознакомление новых сотрудников с Кодексом компании;
- осуществление контроля за ходом процесса самой адаптации.

Мероприятия по привлечению и адаптации персонала и затраты на их реализацию представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Затраты на реализацию мероприятий по привлечению персонала

Мероприятие	Затраты на год				
	2024	2025	2026	2027	2028
Объявления в Head Hunter	550 000	66 000	79 200	79 200	79 200
Участие в карьерный выставках ВУЗов	320 000	35 000	37 000	37 000	37 000
Кадровые агентства	100 000	120 000	140 000	140 000	140 000
Профессиональные сообщества	120 000	140 000	160 000	160 000	160 000
<b>ИТОГО</b>	<b>1 090 000</b>	<b>361 000</b>	<b>416 200</b>	<b>416 200</b>	<b>416 200</b>

Таблица 3 – Затраты на реализацию мероприятий по адаптации персонала

Мероприятие	Затраты на год, тыс. руб.				
	2024	2025	2026	2027	2028
Велком тренинги для новичков (кофе-брейк, транспорт и подарки)	200 000	200 000	200 000	200 000	200 000
Наставничество (премирование наставников)	200 000	200 000	200 000	200 000	200 000
Обучение	223 509	245 860	270 446	297 490	327 240
<b>ИТОГО</b>	<b>623 509</b>	<b>645 860</b>	<b>670 446</b>	<b>697 490</b>	<b>727 240</b>

Кроме этого, адаптация должна включать в себя и другие психологические инструменты, поскольку она помогает новому сотруднику комфортно приспособиться к работе на предприятии. Поэтому важным является получение на каждом этапе от нового сотрудника и ответственных за его обучение обратной связи. И, если при обратной связи окажется, что новички «спотыкаются» на одном и том же месте, это означает, что нужно вносить изменения в саму систему адаптации:

возможно, нужно исправить формулировку в рабочей инструкции, изменить порядок следования пунктов в навигаторе, подобрать другого наставника и т.п.

Мотивацию трудовой деятельности персонала на фармацевтическом производстве необходимо рассматривать, как систему комплексного воздействия внешних и внутренних факторов на сотрудников для достижения целей предприятия. Несмотря на очевидную заинтересованность предприятия в высокой мотивации персонала, это еще процесс побуждения работников для достижения личных целей, для удовлетворения собственных потребностей, с помощью трудовой деятельности. Таким образом мотивация персонала имеет двусторонний эффект и напрямую связана с повышением уровня социального благополучия.

Виды трудовой мотивации представлены в таблице 4.

**Таблица 4 – Виды трудовой мотивации**

Вид мотивации	Сущность мотивации	Мотивации в АО «Активный компонент»
Материальная	Денежная форма вознаграждения	Бонусы и премии, лотерея среди лучших сотрудников, билеты в кино, путевки на отдых, оплата спорта и увлечений
Нематериальная	Не денежная форма вознаграждения	Аллея звезд, почетные грамоты, звание почетного химика РФ
Моральная	Получение удовлетворенности от признания труда	Оглашение лучших сотрудников ежеквартально и раз в год на важных мероприятиях
Прямая	Получение любого вознаграждения от руководителя	Награждение премией Руководства компании за выдающиеся достижения

В составе затрат предприятия расходы на трудовые ресурсы (в форме заработной платы, премий, налогов) составляют значительную долю и существенно влияют на величину прибыли, поэтому планирование фонда оплаты труда имеет особо важное значение [5].

В процессе экономического обоснования этого показателя необходимо учитывать следующие требования, адаптированные к специфике каждого предприятия:

- соответствие размера оплаты труда количеству и качеству индивидуального или бригадного труда;
- зависимость оплаты труда от результатов работы как отдельного работника, так и деятельности предприятия в целом;
- стимулирование повышения эффективности использования трудовых ресурсов с помощью оплаты труда;
- обеспечение государственных гарантий в области оплаты труда.

Это означает, что рост объема производства должен сопровождаться относительным снижением уровня расходов по заработной плате при увеличении абсолютного значения фонда и повышения средней заработной платы одного работника в условиях опережающего роста производительности труда.

Механизм планирования оплаты труда должен обеспечить реализацию следующих целей:

- воспроизводство рабочей силы;
- создание стимулов для повышения количества и качества труда в плановом периоде;
- обеспечение роста средней заработной платы и качества жизни работников предприятия; – обеспечение рационального соотношения в оплате труда работников различных категорий
- сокращение текучести кадров.

На основании планирования деятельности участка сформируем итоговый план по оплате труда сотрудников участка, с учетом нарастания плана производства и подготовки новых усовершенствованных процессов синтеза химических веществ.

Мероприятия по охране труда [4] оформляются разделом в коллективном договоре и соглашении по охране труда:

1. Проведение в установленном порядке работ по проведению специальной оценки условий труда, оценке уровней профессиональных рисков.
2. Реализация мероприятий по улучшению условий труда, в том числе разработанных по результатам специальной оценки рабочих мест по условиям труда, и оценки уровней профессиональных рисков.
3. Внедрение систем автоматического и дистанционного управления и регулирования производственным оборудованием, технологическими процессами, подъемными и транспортными устройствами.
4. Приобретение и монтаж средств сигнализации о нарушении нормального функционирования производственного оборудования, средств аварийной остановки, а также устройств, позволяющих исключить возникновение опасных ситуаций при полном или частичном прекращении энергоснабжения и последующем его восстановлении.
5. Устройство ограждений элементов производственного оборудования от воздействия движущихся частей, а также разлетающихся предметов, включая наличие фиксаторов, блокировок, герметизирующих и других элементов.

Расчеты в таблице 5 сформированы на основании данных аналогичных цехов за предыдущие периоды.

**Таблица 5 – Затраты, связанные с реализацией мероприятий по охране труда**

Наименование затрат	Затраты на 2024 г, руб.	Затраты на 2025 г, руб.	Затраты на 2026 г, руб.	Затраты на 2027 г, руб.	Затраты на 2028 г, руб.
Аттестация рабочих мест (СОУ) <sup>1</sup>	160 000	проводится 1 раз в пять лет			
Обеспечение СИЗ (20 человек), в том числе стирка и одноразовая одежда	600 000	1 000 000	1 200 000	1 200 000	1 200 000

Наименование затрат	Затраты на 2024 г, руб.	Затраты на 2025 г, руб.	Затраты на 2026 г, руб.	Затраты на 2027 г, руб.	Затраты на 2028 г, руб.
Организация обучения, вместе с приобретением наглядной агитации	200 000	200 000	200 000	200 000	200 000
Посты с аптечками (6 шт.)	30 000	10 000	10 000	10 000	10 000
Печатная продукция (журналы, бланки и пр.)	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000
<b>ИТОГО</b>	<b>1 000 000</b>	<b>1 220 000</b>	<b>1 220 000</b>	<b>1 220 000</b>	<b>1 220 000</b>

Затраты на обучение персонала – это расходы работодателя, связанные с оплатой образовательных услуг для сотрудников. Сюда относятся и гонорары приглашённых преподавателей и бизнес-тренеров, и оплата поездок на семинары, мастер-классы или тренинги, и средства, потраченные на курсы повышения квалификации.

Затраты на обучения персонала носят наибольший вес в первые период работы нового участка, далее эти затраты являются поддерживающими уровень квалификации.

В компании принят плановый принцип бюджетирования обучения, который составляет 1 % от ФОТ.

Сводная информация по всем затратам на найм, обучение, адаптацию и мотивацию персонала с учетом ФОТ представлена в таблице 6.

**Таблица 6 – Затраты на персонал**

Наименование затрат	Величина затрат по годам				
	2024	2025	2026	2027	2028
Годовой фонд оплаты труда	18311	20142	22158	24376	26807
Страховые взносы во внебюджетные фонды	5493	6043	6648	7313	8042
Привлечение и поиск персонала	1090	361	416	416	416
Адаптация и удержание сотрудников	623	646	670	697	727
Мероприятия по охране труда	1000	1220	1220	1220	1220
Обучение персонала и повышение квалификации (1 % от ФОТ)	223	246	270	297	327
<b>ИТОГО</b>	<b>25740</b>	<b>27438</b>	<b>30162</b>	<b>33099</b>	<b>36319</b>

Таким образом, персонал – один из ключевых объектов фармацевтического производства. Одним из важнейших условий развития производства является повышение стимулирующей роли заработной платы – основного источника доходов трудящихся. От правильной организации заработной платы и мотивации труда зависит заинтересованность работников в достижении более высоких результатов труда.

Благодаря особому отношению к персоналу в компании «Активный компонент», грамотно выстроенной системе подбора, адаптации, мотивации и стимулирования, компания может быть уверена в производстве качественной продукции, востребованной на рынке.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00 Экономика и экономические науки

06.81.00 Экономика и организация предприятия. Управление предприятием

06.81.65 Кадры предприятия. Организация труда. Условия труда. Оплата труда. Заработная плата на предприятии

06.81.12 Организация и управление. Планирование на предприятии

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барышев И.С. Особенности подбора, найма и адаптации персонала // Молодой ученый. 2016. № 10 (114). С. 614-617.

2. Афанасьева С.А., Халитова Е.М., Постникова Е.М., Белоусова Е.М. Сущность стратегического управления персоналом в современной организации // Эксперт : теория и практика. 2019. № 1. С. 16.-19.

3. Кончиц Н.Г., Зимонина О.В. // Экономика и социум. 2018. № 5 (48). С. 602-607. «Поиск и отбор персонала» – М.: Управлении персоналом, 2004. – С.19-22.

4. Чернышева Л.А. Правовые аспекты охраны труда в современных условиях // Ленинградский юридический журнал. 2020. № 3 (61). С. 121-130.

5. Вагнер В.А., Лымарева О.А. Мотивация и стимулирование персонала // Экономика и бизнес: теория и практика. 2023. № 1. С. 45-49.

## SUMMARY

### PROVIDING STAFF WHEN CREATING A NEW PRODUCTION GROUP OF ACTIVE PHARMACEUTICAL SUBSTANCES AT A RUSSIAN PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Smirnov A.S., 2<sup>nd</sup> year master 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:** smirnov.anatolij@spcpcu.ru

This article presents the principles of personnel planning in pharmaceutical production, considers measures to attract, select and adapt personnel, provides a list of measures annually implemented by the employer to improve labor safety and reduce levels of occupational risks. The example of the Active Component company shows the implementation of such measures.

**Key words:** *personnel planning, attraction, selection and adaptation of personnel, Active Component JSC, system of motivation and stimulation of work activity, personnel cost planning, labor protection measures, training and advanced training.*

## REFERENCES

1. Baryshev I.S. Features of selection, recruitment and adaptation of personnel // Young Scientist. 2016.No 10 (114). P. 614-617. (In Russ.).
2. Afanasyeva S.A., Khalitova E.M., Postnikova E.M., Belousova E.M. The essence of strategic personnel management in a modern organization // Expert : theory and practice. 2019. No 1. P. 16.-19. (In Russ.).
3. Konchits N.G., Zimonina O.V. // Ekonomika i sotsium. 2018. No 5 (48). P. 602-607. (In Russ.).
4. Chernysheva L.A. Legal aspects of labor protection in modern conditions // Leningrad Law Journal. 2020. No 3 (61). P. 121-130. (In Russ.).
5. Vagner V.A., Lymareva O.A. Motivation and stimulation of personnel // Economics and business: theory and practice. 2023. No 1. P. 45-49. (In Russ.).

УДК 331.108

### СОВРЕМЕННЫЕ ФОРМЫ НАСТАВНИЧЕСТВА КАК МЕТОД АДАПТАЦИИ ПЕРСОНАЛА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Ушакова Е.А., студ. 1 курса магистратуры

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:** elizaveta.ushakova@spcpcu.ru

В статье рассмотрено понятие «адаптация» в контексте управления персоналом производственного фармацевтического предприятия. Проведен анализ наставничества, как ключевого направления адаптации. Изложены главные преимущества и недостатки наставничества. Описаны основные современные формы наставничества, обоснована необходимость применения современных методов и форм наставничества на фармацевтическом предприятии.

**Ключевые слова:** *адаптация, управление персоналом, наставничество, процесс, мероприятие, фармацевтическая кампания, форма.*

Фармацевтические компании нуждаются в высококвалифицированных специалистах, необходимых для эффективного выполнения деятельности, решения всех стратегических целей. При работе над открытием, разработкой, а также производстве лекарств, компании нередко сталкиваются с серьезными проблемами, требующими от сотрудников навыков и опыта, которые превосходят их первоначальную подготовку. Команды, формируемые для решения текущих задач производственного фармацевтического предприятия, как правило должны быть основаны на включении в их состав высококвалифицированных специалистов или специалистов, потенциально готовых к интенсивному профессиональному развитию, гибко реагирующих на изменение требований фармацевтической отрасли. Для этого необходимо создать условия для адаптации сотрудников на предприятии.

Адаптация персонала на фармацевтическом предприятии имеет ряд особенностей, связанных с наличием особых условий труда и требований к персоналу [1]. Базовые требования к производственному персоналу фармацевтического предприятия могут быть разделены на три основных группы: требования к квалификации, к обучению и к гигиене [2]. Понимание специфики, особенностей, форм и методов адаптации имеет важное значение для производственного фармацевтического предприятия, что обусловило актуальность темы.

**Целью** статьи является выявление современных форм наставничества, оптимальных для адаптации персонала на производственном фармацевтическом предприятии. **Задачи:** выполнить анализ понятия «адаптации»; выявить особенности

наставничества как метода адаптации; показать преимущества наставничества для субъектов деятельности производственного фармацевтического предприятия; обосновать необходимость применения современных форм наставничества на производственном фармацевтическом предприятии.

Методологической основой явились труды Н.Ю. Зориной, И.Б. Дураковой, В.Р. Веснина, А.В. Волковой и др. Метод исследования: теоретический анализ источников.

По одной из версий, «адаптация» – процесс ознакомления сотрудника с целями, стратегией, работниками, а также деятельностью всей организации [3]. Также под адаптацией понимают процесс взаимного приспособления работника и организации, активного освоения сотрудником профессиональных и социальных функций. Данный процесс предполагает преодоление возможных негативных моментов, инициированных как самим сотрудником, так и работодателем. При рассмотрении адаптации В.Р. Веснин выделял две стороны адаптации:

1) адаптация – совокупность внутренних психологических процессов, в рамках которых происходит отвыкание человека от прежней работы и привыкание к новой, полное приспособление (ассимиляция) к среде, отождествление личных интересов и целей с общими (идентификация);

2) адаптация – совокупность организационных мероприятий, протекающих под контролем службы персонала и облегчающих новому работнику овладение новыми трудовыми функциями, знаниями и навыками, усвоение правил и стандартов поведения, приспособление к условиям труда и социальной среде.

Одним из ключевых направлений адаптации в литературе выделяют наставничество, причем, его определяют и как метод, и как форму, и как процесс, и как технологию, тем самым показывая многогранность данного феномена. «Наставничество» – это форма, метод, а также целая технология создания благоприятной среды для новых сотрудников, помогающий быстрее интегрироваться в профессиональную команду и открывающий пути для карьерного роста и личностного развития [4]. Также «Наставничество» – это отношения сотрудничества, основанные на взаимном уважении и доверии, призванные способствовать личному и профессиональному росту, мотивации и вдохновению (не только человека, которого наставляют, но и самого наставника). Обобщая данные, можно уверенно утверждать, что наставничество является процессом, который способствует целостному развитию субъектов деятельности [5]. Одним из главных аспектов наставничества является рост уверенности и мотивации нового сотрудника. Визуально наставничество можно представить следующим образом:

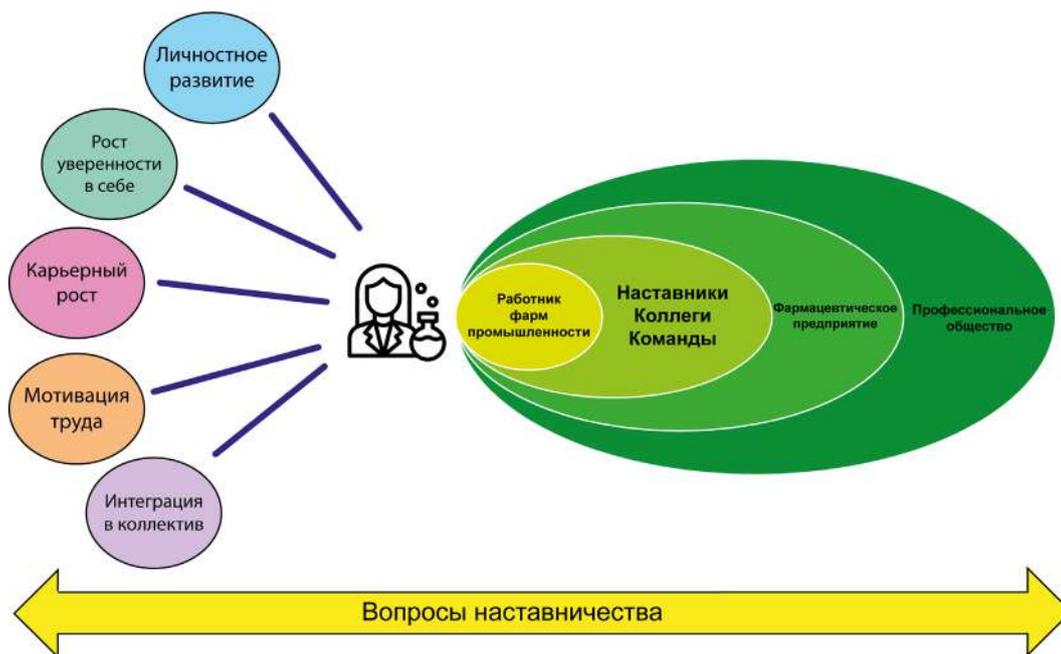


Рисунок. Вопросы наставничества

Карьерный рост, интеграция в коллектив (профессиональную команду), рост уверенности в себе, мотивация труда, личностное развитие – это качества деятельности и личности нового сотрудника, которые помогает развивать наставничество, интегрируя новичка в деловую среду (внутреннюю и внешнюю) фармацевтического предприятия. В данном случае, наставничество помогает новому сотруднику развивать свою профессиональную идентичность, а наставник, в свою очередь, получает возможность развивать свои профессиональные качества, лидерские и межличностные навыки. В целом, анализ литературы показал, что существует трехсторонняя взаимная выгода при осуществлении наставничества для нового сотрудника, самого наставника и работодателя (таблица 1).

Таблица 1 – Преимущества наставничества

Для новых сотрудников (подопечных)	Для наставника	Для работодателя
Индивидуальная поддержка, рекомендации и идеи	Развитие ключевых навыков наставничества	Создание культуры поддержки и возможностей

Для новых сотрудников (подопечных)	Для наставника	Для работодателя
Обеспечение обратной связи	Получение представления о проблемах подопечного, возможность оказания целенаправленной помощи	Поддержание института наставничества
Развитие эффективных коммуникативных навыков	Совершенствование коммуникативных навыков	Развитие внутренних каналов коммуникации
Недопущение изоляции	Расширение социальных сетей внутри компании	Развитие социального капитала
Повышение самосознания и самооценки	Повышение самооценки, удовлетворенность трудом	Повышение уровня социально-психологического климата коллектива и мотивации
Приобретение нового опыта и знаний	Передача опыта и знаний	Повышение интеллектуального капитала
Развитие профессиональных знаний, умений и навыков	Повышение компетенций	Развитие человеческого капитала
Повышает уровень уверенности и мотивации	Обеспечивает профессиональное признание и подтверждение статуса	Повышение лояльности, приверженности и вовлеченность персонала

Это далеко не все преимущества наставничества, в таблице они представлены в обобщенном виде. Очевидно, что наставничество имеет важное значение для развития как нового сотрудника, самого наставника, так и предприятия в целом. Наставничество предоставляет производственным фармацевтическим компаниям значительные преимущества в развитии кадрового потенциала и достижении высокого качества работы. Оно способствует повышению профессиональной компетенции сотрудников, повышению эффективности и укреплению позиций компании на фармацевтическом рынке.

Стратегически важным шагом для любого производственного фармацевтического предприятия, стремящегося быть успешным и инновационным, является внедрение современных форм наставничества в качестве инструмента для адаптации персонала. Современные подходы в наставничестве способствуют формированию сильных профессиональных команд и созданию устойчивого конкурентного преимущества в быстро меняющейся бизнес-среде. В контексте производственного фармацевтического предприятия можно выделить несколько современных форм наставничества:

1. Традиционное наставничество (наставничество «один на один») – строится на доверии, открытой коммуникации и взаимодействии между наставником и подопечным. Оно может включать регулярные встречи, обсуждение профессиональных целей, конструктивную обратную связь, обучение и профессиональную поддержку. Важным аспектом этого процесса является установление ясных целей и ожиданий, а также создание плана действий, который поможет подопечному продвигаться вперед и развиваться [6]. На современных фармацевтических предприятиях традиционное наставничество является самой распространенной (а иногда и единственной) формой взаимодействия между наставником и новым сотрудником.

2. Групповое наставничество – это форма наставничества, при которой один наставник оказывает поддержку и руководство нескольким ученикам одновременно. Вместо индивидуальных встреч и консультаций с каждым учеником, наставник работает с группой, создавая атмосферу коллективного обучения и сотрудничества [7]. Групповое наставничество предлагает более широкий спектр точек зрения, разнообразие идей и поддержание сети учеников. Оно поощряет взаимное обучение, способствует командной работе и выстраивает отношения на разных уровнях и в разных подразделениях организации [6].

3. Партнерское наставничество – предполагает собой педагогическую стратегию, основанную на взаимодействии наставника и ученика в качестве равноправных партнеров с целью достижения установленных образовательных целей. В отличие от традиционного иерархического подхода, где наставник выступает в роли знания и авторитета, в партнерском наставничестве наставник и ученик сотрудничают на взаимовыгодных условиях, обмениваясь знаниями, опытом и идеями. Основная идея партнерского наставничества заключается в создании равного и доверительного отношения между наставником и подопечным. Наставник действует как проводник, предоставляя помощь, информацию и эмоциональную поддержку сотруднику, пока он ориентируется в своих ролях, узнает об организации и адаптируется к культуре на рабочем месте [6]. Для данного вида наставничества необходима специализированная психолого-педагогическая подготовка самого наставника.

4. Краткосрочное наставничество – это инновационная форма наставничества, которая имеет короткую продолжительность и осуществляется в течение нескольких часов или нескольких дней. «Наставник и подопечный встречаются по заранее установленному графику для постановки конкретных целей, ориентированных на определенные краткосрочные результаты. Подопечный должен приложить определенные усилия, чтобы проявить себя в период между встречами и достичь поставленных целей» [8].

5. Скоростное наставничество – это новый подход к обучению и адаптации персонала, который основывается на быстрой и интенсивной передаче знаний, навыков и опыта новым сотрудникам [9]. Главная идея скоростного наставничества заключается в том, чтобы максимально сократить время, необходимое для овладения сотрудником необходимыми компетенциями и успешного интегрирования в рабочую среду. Скоростное наставничество предполагает однократные встречи сотрудников с наставником более высокого уровня или специалистом по развитию персонала с целью построения взаимоотношений с другими людьми, объединенными общими проблемами и интересами. «Такие встречи помогают формулировать и устанавливать цели индивидуального развития и карьерного роста на основе информации,

полученной из авторитетных источников, обмениваться мнениями и личным опытом, а также наладить отношения наставник – подопечный («равный – равному»)» [8].

Флеш-наставничество – это современная форма наставничества без установления долгосрочных отношений. Основная идея флеш-наставничества заключается в проведении коротких встреч с потенциальными наставниками продолжительностью не более часа [10]. На этих встречах наставники могут поделиться своим опытом в карьерном росте и дать рекомендации. После такой встречи участники решают, хотят ли они продолжить отношения наставничества или нет. Подбор наставников и подопечных осуществляется практически без применения строгих критериев, подопечные вправе запросить резюме нескольких потенциальных наставников с целью анализа их качеств и возможностей. После определения наставника подопечный имеет возможность принять решение о прекращении или продолжении сотрудничества после первой личной встречи [8]. В случае взаимного осознания перспективности сотрудничества, стороны приступают к реализации программы наставничества (таблица 2).

**Таблица 2 – Основные формы наставничества**

Программа наставничества	Достоинства	Недостатки
Традиционное наставничество	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тесное взаимодействие наставника и подопечного;</li> <li>• Развитие потенциала и профессиональных навыков подопечного;</li> <li>• Облегченное освоение корпоративных ценностей, функций и традиций</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограниченность опытом и взглядами конкретного наставника;</li> <li>• Необходимость личных (зачастую очных) встреч;</li> <li>• Требуются значительные ресурсы (финансовые, человеческие, время)</li> </ul>
Групповое наставничество	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обмен идеями между группой подопечных;</li> <li>• Экономия времени наставника за счет работы сразу с несколькими подопечными;</li> <li>• Развитие социальных навыков</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограниченное индивидуальное внимание;</li> <li>• Различный уровень подготовленности подопечных;</li> <li>• Риск негативной динамики</li> </ul>
Партнерское наставничество	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Взаимное уважение наставника и подопечного;</li> <li>• Тесное сотрудничество наставника и подопечного;</li> <li>• Развитие навыков самоуправления</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможный недостаточный опыт наставника;</li> <li>• Риск потери направления адаптации</li> </ul>
Краткосрочное наставничество	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обучение сконцентрировано на конкретных навыках, задачах или целях;</li> <li>• Экономия времени и ресурсов;</li> <li>• Неформальность и доступность;</li> <li>• Передача знаний по частям</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограниченная глубина обучения;</li> <li>• Ограниченный доступ к поддержке</li> </ul>
Скоростное наставничество	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Быстрые результаты;</li> <li>• Эффективное использование времени;</li> <li>• Мотивация и сфокусированность подопечного</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Поверхностное понимание получаемой информации;</li> <li>• Эффективность лишь для некоторых задач и навыков;</li> <li>• Недостаток индивидуального внимания</li> </ul>
Флеш-наставничество	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Быстрое освоение навыков;</li> <li>• Гибкость и адаптация под потребности и возможности подопечного</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не обеспечивает достаточно глубокого понимания сложных тем и концепций;</li> <li>• Самостоятельная практика</li> </ul>

Выбор конкретной формы наставничества зависит от потребностей производственного фармацевтического предприятия и целей самого наставничества. Крайне важно выбрать такую форму, которая бы наилучшим образом соответствовала контексту и целям компании, чтобы максимально эффективно использовать его преимущества.

Таким образом, фармацевтическая отрасль характеризуется высокой степенью специализации и постоянными изменениями в области науки и технологий, поэтому необходимость в непрерывном обучении и развитии сотрудников очень велика. Одним из видов развития сотрудников является адаптация персонала. Исследование теоретических источников показало, что адаптация персонала на производственном фармацевтическом предприятии представляет собой сложный и ответственный процесс, требующий соблюдения определенных стандартов качества. Несмотря на накопленный опыт, многие производственные фармацевтические предприятия до сих пор используют классические методы и приемы адаптации персонала. Важнейшей для адаптации технологий является наставничество, которое само по себе может быть и формой взаимодействия, и отдельным методом в работе с новыми сотрудниками.

Выбор формы наставничества определяет эффективность адаптации персонала, обеспечивающую передачу знаний и опыта, способствующую укреплению командного и корпоративного духа, повышающую продуктивность и качество работы. Применение современных форм наставничества на производственных фармацевтических предприятиях является стратегически важным шагом, определяющим успех и инновационное развитие компании. Рациональное и осознанное использование различных форм наставничества может привести к ускорению освоения деятельности новых работников, развитию всего фармацевтического предприятия и, как следствие, получению конкурентного преимущества на рынке.

#### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.81.00 Экономика и организация предприятия. Управление предприятием

06.81.65 Кадры предприятия. Организация труда. Условия труда. Оплата труда. Заработная плата на предприятии

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зорина Н.Ю. Особенности адаптации персонала в фармацевтическом бизнесе // Форум молодых ученых. 2018. N 1. С. 425-429.
2. Проблемы управления производственным персоналом при внедрении фармацевтической системы качества / Смирнов В.А., Горячкин В.Н., Шестков В.Н., Абрамович Р.А. // Ремедиум. 2019. N 4. С. 51-55.
3. Волкова А.В. Адаптация персонала // Форум молодых ученых. 2019. N 1. С. 756-760.
4. What mentoring is and what it is not (New Zealand) // PHARVFCEUTICAL SOCIETY. Available at: [https://www.psnz.org.nz/Category?Action=View&Category\\_id=628](https://www.psnz.org.nz/Category?Action=View&Category_id=628) (Accessed: 01/27/2024).
5. Сафронова Ж.С., Бразевич С.С., Сальцина В.М. Определение направлений профилактики конфликтов в организации на основе качественных методов исследования: кейс производственной фармацевтической компании // Вестник евразийской науки. 2022. Т. 14. N 4. С. 24.
6. Workplace Mentoring Programs: Your Complete Guide for 2024 (The Netherlands) // AIHR. Available at: <https://www.aihr.com/blog/mentorship-program> (Accessed: 01/27/2024).
7. What is group mentoring? – Everything you need to know (USA) // PushFar. Available at: <https://www.aihr.com/blog/mentorship-program> (Accessed: 01/27/2024).
8. Эсаулова И.А. Новые модели наставничества в практике обучения и развития персонала // Стратегии бизнеса. 2017. N 6. С. 1-6. URL: <https://www.strategybusiness.ru/jour/article/view/329/299> (дата обращения: 27.01.2024).
9. Short-term mentoring: what you need to know (USA) // Linked in. Available at: <https://ru.linkedin.com/pulse/short-term-mentoring-what-you-need-to-know-metahr-kazakhstan-?trk=pulse-article> (Accessed: 01/27/2024).
10. What is flash mentoring and how can it be used in the workplace? (England) // Together. Available at: <https://www.togetherplatform.com/blog/flash-mentoring> (Accessed: 01/27/2024).
11. Win – Win – Why mentoring is important (New Zealand) // PHARVFCEUTICAL SOCIETY. Available at: [https://www.psnz.org.nz/Category?Action=View&Category\\_id=627](https://www.psnz.org.nz/Category?Action=View&Category_id=627) (Accessed: 01/27/2024).
12. Design fundamentals of mentoring programs for pharmacy professionals (Part 1): Considerations for organizations / Desselle S.P., Chang H., Fleming G., Habib A., Canedo J., Mantzourani E // Research in Social and Administrative Pharmacy. 2021. Т. 17. N 2. P. 441-448.

## SUMMARY

### MODERN FORMS OF MENTORING AS A METHOD OF PERSONNEL ADAPTATION AT A PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Ushakova E.A., 1<sup>st</sup> year master's student

Head: **Safronova Zh.S.**, Ph.D. Sc., 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:** elizaveta.ushakova@spcpcu.ru

The article examines the concept of «adaptation» in the context of personnel management at a manufacturing pharmaceutical enterprise. An analysis of mentoring as a key area of adaptation was carried out. The main advantages and disadvantages of mentoring were outlined. The article describes the main modern forms of mentoring. The necessity of using modern methods of forms of mentoring at a pharmaceutical enterprise was substantiated.

**Key words:** *adaptation, personnel management, mentoring, process, events, pharmaceutical campaign, form.*

## REFERENCES

1. Zorina N.Y. Features of personnel adaptation in the pharmaceutical business // Forum of young scientists. 2018. N 1. P. 425-429. (In Russ.).
2. Problems of production personnel management during the implementation of a pharmaceutical quality system / Smirnov V.A., Goryachkin V.N., Shestkov V.N., Abramovich R.A. // Remedium. 2019. N 4. P. 51-55. (In Russ.).
3. Volkova A.V. Personnel adaptation // Forum of young scientists. 2019. N 1. P. 756-760. (In Russ.).
4. What mentoring is and what it is not (New Zealand) // PHARVFCEUTICAL SOCIETY. Available at: [https://www.psnz.org.nz/Category?Action=View&Category\\_id=628](https://www.psnz.org.nz/Category?Action=View&Category_id=628) (Accessed: 01/27/2024).
5. Safronova Zh.S., Brazevich S.S., Saltsina V.M. Determining areas for conflict prevention in an organization based on qualitative research methods: the case of a manufacturing pharmaceutical company // Bulletin of Eurasian Science. 2022. Т. 14. N 4. P. 24. (In Russ.).
6. Workplace Mentoring Programs: Your Complete Guide for 2024 (The Netherlands) // AIHR. Available at: <https://www.aihr.com/blog/mentorship-program> (Accessed: 01/27/2024).
7. What is group mentoring? – Everything you need to know (USA) // PushFar. Available at: <https://www.aihr.com/blog/mentorship-program> (Accessed: 01/27/2024).
8. Esaulova I.A. New models of mentoring in the practice of training and personnel development // Business Strategies. 2017. N 6. P. 1-6. URL: <https://www.strategybusiness.ru/jour/article/view/329/299> (Accessed: 01/27/2024). (In Russ.).
9. Short-term mentoring: what you need to know (USA) // Linked in. Available at: <https://ru.linkedin.com/pulse/short-term-mentoring-what-you-need-to-know-metahr-kazakhstan-?trk=pulse-article> (Accessed: 01/27/2024).

10. What is flash mentoring and how can it be used in the workplace? (England) // Together. Available at: <https://www.togetherplatform.com/blog/flash-mentoring> (Accessed: 01/27/2024).

11. Win – Win – Why mentoring is important (New Zealand) // PHARVFCEUTICAL SOCIETY. Available at: [https://www.psnz.org.nz/Category?Action=View&Category\\_id=627](https://www.psnz.org.nz/Category?Action=View&Category_id=627) (Accessed: 01/27/2024).

12. Design fundamentals of mentoring programs for pharmacy professionals (Part 1): Considerations for organizations / Desselle S.P., Chang H., Fleming G., Habib A., Canedo J., Mantzourani E. // Research in Social and Administrative Pharmacy. 2021. T. 17. N 2. P. 441-448.

УДК 331.108

## РИСКИ АВТОМАТИЗАЦИИ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ПЕРСОНАЛОМ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ

Шайдулин М.Р., студ. 2 курс магистратуры (ORCID: 0009-0002-3528-5651)

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: shajdulin.mihail@spcru.ru

В статье анализируется роль цифровой трансформации и автоматизации управления персоналом производственных фармацевтических предприятий. Автором показано, что технологии автоматизации управления персоналом повышают эффективность компаний, а также создают необходимость своевременного предупреждения неизбежных рисков автоматизации. Выделены риски и их последствия, сделан вывод о необходимости глубокого анализа, планирования и контроля рисков на всех этапах внедрения автоматизированной системы управления персоналом.

**Ключевые слова:** *автоматизированные системы, управление персоналом, риск, управление рисками, фармацевтическая отрасль, Индустрия 4.0, цифровизация, трансформация.*

В современном мире, наука и технологии развиваются с невероятной скоростью, что приводит к глобальным изменениям во всех сферах деятельности. Появление новых технологий и инноваций, которые переформируют способы управления организацией, отходя от простой автоматизации в пользу цифровой трансформации, кардинально влияет на управленческие практики и общественный образ жизни. Одним из основных трендов последних лет является цифровая трансформация и автоматизация различных бизнес-процессов, включая управление персоналом. Анализ научных исследований Денисова А.Ф., Тускаевой М.Р., Соломенцевой Е.С., Швеевой Е.И., Сизовой О.В. показал, что применение цифровых технологий, таких как системы управления персоналом на основе Enterprise Resource Planning (ERP), Human Resource Management (HRM), Human Capital Management (HCM), Customer Relationship Management (CRM), значительно улучшает эффективность работы компаний и способно предоставить конкурентное преимущество [1, 2, 3, 4]. Подобная тенденция касается и фармацевтической отрасли [5, 6, 7]. Анализ текущего состояния отечественной фармацевтической отрасли показывает, что компании постепенно всё больше стремятся соответствовать современным тенденциям цифровизации бизнеса и внедрять технологии автоматизации в свою повседневную деятельность. Всего несколько лет назад было достаточно внедрить инструменты для автоматизации процедур отдела кадров и бухгалтерского учёта, но в условиях цифровой трансформации экономики требуются более мобильные решения [4].

Однако, внедрение этих технологий представляет собой большой вызов для владельцев компаний, менеджеров и сотрудников. Значительные трудности компаний связаны с тем, что большая их часть не прошла подготовительного этапа, необходимого перед началом цифровой трансформации, связанного с оптимизацией и автоматизацией своих бизнес-процессов [8]. Установлено, что отечественные предприятия находятся только в начале пути к цифровизации, но уже существуют предпосылки к успешному внедрению цифровых технологий [9]. Предприятия в ближайшем будущем столкнутся с неотвратимыми процессами цифровой трансформации, приводящими к кардинальным изменениям в их организационной структуре. Этот процесс способствует эволюции предприятий, делая их конкурентоспособными в новой цифровой экосистеме. При этом совершенно новые принципы управления и экономические модели будут основываться на внедрении цифровых технологий. Как результат, компании будут вынуждены адаптироваться к новым реалиям конкурентных рынков, с выходом в качестве новых ключевых участников, готовых использовать преимущества цифровой трансформации для достижения своих стратегических целей.

Автоматизация управления персоналом может повлиять на эффективность деятельности компании, оптимизируя время и улучшая качество работы сотрудников. С помощью автоматизированных систем можно решать множество задач: подбор и найм персонала, проведение оценки и обучения сотрудников, управление внутренними коммуникациями и многое другое. Это может привести к значительному повышению производительности и качества работы, сокращению ошибок и затрат, но и влечёт за собой серию рисков.

**Целью** статьи является выявление и анализ рисков автоматизации системы управления персоналом производственных фармацевтических компаний. **Задачи:** провести анализ понятия «риск»; показать актуальность учёта рисков

автоматизации в фармацевтической отрасли; выявить и оценить потенциальные риски автоматизации системы управления персоналом фармацевтических компаний. Метод исследования: анализ документов, синтез, обобщение.

В современном мире понятие «риск» применимо ко множеству направлений как в естественных, так и общественных науках. Полноценно функционального определения термина «риск» не существует, поскольку в каждом из направлений изучаются специфические тенденции, предмет и методы его изучения. По данным словаря национального стандарта РФ ГОСТ Р ИСО 31000-2019 риск определяется как «следствие влияния неопределённости на достижение поставленных целей» [10]. В рекомендациях по проектному управлению Института Управления Проектами (Project Management Institute, PMI) термин раскрывается как «условие или неопределённое событие, которое, в случае наступления, оказывает влияние хотя бы на одну цель проекта (длительность, стоимость, качество, содержание)» [11]. Некоторые учёные в своих трудах более широко дополняют и раскрывают это определение, как например: «риск можно определить как возможность, условие прибыли или потери, способ освоения действительности, возможность влияния, условие и стимул деятельности, рациональный способ освоения действительности (реальности) и др.» [12]; Отраслевым стандартом для фармацевтической отрасли является Гармонизированное Руководство ICH Q9 «Управление рисками для качества» (ICH Harmonized Guideline Q9 «Quality Risk Management»), в котором «под риском принято понимать комбинацию вероятности возникновения вреда и тяжести этого вреда» [13].

Установлено, что существует множество определений понятия «риск» и его классификаций. Наибольшее распространение получила бинарная классификация риска:

Первая группа включает те риски, вероятность наступления которых предсказуема, может быть вычислена и оценена.

Вторая группа включает непредсказуемые стохастические события, вероятность наступления которых невозможно определить.

Также для систематизации рисков их определяют по времени и факторам возникновения, по характеру учёта, последствий, по сфере возникновения, по степени воздействия и т.д.

Инновационная деятельность, проводимая в ходе организационных изменений, сопряжена с инновационными рисками, которые разделены на две группы:

Риски поискового характера, связанные с вероятностью верного выбора новой идеи, новшества.

Реализационные риски, возникающие неизбежно при переводе новшества в производственное нововведение.

Представленная выше классификация рисков носит обобщённый характер и может включать соответствующие группы, виды рисков. Поскольку целью статьи является рассмотрение рисков автоматизации управления персоналом, то далее будет уделено внимание данному аспекту.

Особую группу рисков образует автоматизация системы управления персоналом производственного фармацевтического предприятия. Автоматизация управления персоналом в фармацевтической компании представляет собой сложный многоаспектный процесс, который при всех своих преимуществах несёт в себе определённые вызовы, обусловленные их многообразием и многомерностью, которые могут затрагивать различные сферы деятельности компании и порождать широкий спектр последствий. Понимание и оценка рисков в рамках фармацевтической деятельности важны для эффективного планирования и принятия управленческих решений. Выявление и анализ рисков являются важным элементом управления изменениями при переходе к автоматизированным системам управления персоналом (АСУП). Компании, внедряющие АСУП, вынуждены столкнуться со множеством организационных изменений и разработать варианты нивелирования и/или минимизации негативных последствий. Поскольку данные риски являются следствием невынужденной трансформации, в отличие от рисков, вынуждающих организацию изменяться, они проще поддаются управлению [14].

Требуется оценить готовность фармацевтических компаний к этим изменениям и их понимание текущего процесса трансформации риск-менеджмента в современных условиях. Проведённый анализ документов позволил выделить основные риски автоматизированного управления персоналом в фармацевтических компаниях [1, 2, 3, 15].

**Таблица – Сводная таблица рисков при автоматизированном управлении персоналом в производственных фармацевтических компаниях**

Риск	Причина риска	Последствия риска
<i>Обезличивание и деперсонализация персонала</i>	Принятие решений и общение основаны на данных и автоматизации, что может привести к уменьшению взаимодействия лицом к лицу	Недовольству сотрудников, снижению морали и эффективности работы, появление ощущения «обезличенности»
<i>Сопrotивление изменениям</i>	Внедрение новых технологий может вызвать сопротивление со стороны сотрудников	Сопrotивление изменениям может замедлить внедрение систем и ухудшить психологический климат в коллективе
<i>Неэффективное использование автоматизированных систем</i>	Отсутствие понимания возможностей системы или недостаточное обучение сотрудников	Уменьшение рентабельности инвестиций в технологии автоматизации Замедление бизнес-процессов Неполное использование функционала
<i>Ошибки базы данных</i>	Некорректный ввод данных, неправильная интерпретация данных, технические проблемы	Ошибочные решения, некорректное управление персоналом
<i>Обратная связь</i>	Внесение изменений в систему обратной связи, уменьшение личных контактов и взаимодействия между руководством и персоналом	Снижение удовлетворённости, вовлечённости, производительности работников. Руководству сложнее получить своевременную и точную обратную связь о состоянии процессов и морали

Риск	Причина риска	Последствия риска
<i>Потеря ключевых сотрудников</i>	Сотрудники, обладающие знаниями о работе систем, могут покинуть компанию по тем или иным причинам	Может привести к прерыванию работы системы и увеличению времени на её обслуживание
<i>Информационная безопасность</i>	Хранение большого количества стратегической информации может привлечь злоумышленников, а бреши в системе безопасности могут допустить утечку данных	Потеря или утечка данных может привести к значительным убыткам, потере репутации среди потребителей и партнёров
<i>Технологическое устаревание технологий автоматизации</i>	Стремительное развитие технологий приводит к устареванию текущей системы в короткий промежуток времени	Снижение эффективности Потребность в дополнительных затратах Смена приоритетов программного обеспечения
<i>Отсутствие взаимной интегративности систем</i>	Различные системы могут быть несовместимы или сложно интегрируемы	Может привести к потере эффективности и необходимости дополнительной работы по согласованию данных
<i>Высокие затраты на внедрение и поддержку программного обеспечения</i>	Приобретение, внедрение и обслуживание систем могут стать дорогостоящими	Может привести к финансовым трудностям и увеличению затрат
<i>Зависимость от одного поставщика программного обеспечения</i>	Если вся система зависит от одного поставщика, любые проблемы с этим поставщиком могут повлиять на весь бизнес	Может привести к простоям системы, потере данных или необходимости быстрого перехода на другую систему
<i>Неспособность системы справиться с ростом бизнеса</i>	Выбранная система может быть неспособна к масштабированию в соответствии с ростом компании	Может привести к снижению эффективности рабочих процессов и потребности в замене системы
<i>Устаревание оборудования и его утилизация</i>	Общее развитие компьютерных технологий и возрастающие требования к вычислительным мощностям вынуждают обновлять оборудование и избавляться от устаревшего	Увеличение финансовых затрат на современное дорогостоящее оборудование, простои при его замене Нанесение ущерба экологии

Данные, представленные в таблице, убедительно показывают, что при внедрении и функционировании автоматизированной системы управления персоналом на фармацевтическом предприятии риски неизбежны. Выделенные риски, их причины и последствия можно классифицировать следующим образом:

Социальные – связанные с воздействием внедрения автоматизированных систем управления на работников организации, группы, команды, их статусы работников и роли.

Кадровые – связанные с обеспечением компании квалифицированным персоналом, лояльным, приверженным, имеющим высокую мотивацию к деятельности.

Технико-технологические – связанные с непосредственными техническими аспектами внедрения и использования автоматизированных систем, программного обеспечения и пр.

Финансовые – связанные с затратами на внедрение и поддержку программного обеспечения, устранение последствий вынужденных простоев, из-за неизбежного выхода оборудования из строя.

Экологические – связаны с негативными воздействиями факторов рисков на окружающую среду, утилизацией устаревшего оборудования и пр.

Рассматриваемая классификация позволяет более гибко принимать организационно-управленческие решения при реализации АСУП.

С учётом вышеизложенного, необходимо подчеркнуть, что риски-потери автоматизации управления персоналом не являются неизбежными. Они являются управляемыми и поддаются минимизации при условии проведения глубокого анализа, планирования и контроля на всех этапах внедрения АСУП. Подобное предварительное исследование, с учётом стратегии, всей инфраструктуры предприятия, позволяет производственным фармацевтическим компаниям прогнозировать возможные негативные последствия и разрабатывать программы по управлению ими, обеспечивая тем самым более эффективный процесс внедрения АСУП.

Внедрение цифровых технологий в управление персоналом фармацевтического предприятия представляет собой сложный многоаспектный процесс, требующий тщательного планирования, подготовки и обучения всего персонала. Автоматизированные технологии активно внедряются в различные сферы жизни, включая управление человеческими ресурсами и позволяют организациям адаптироваться к изменяющимся экономическим условиям и преодолевать кризисные ситуации. Учёт рисков при внедрении автоматизированных систем управления персоналом является необходимым аспектом стратегического подхода при развитии организаций. Грамотный подход к менеджменту риска позволит не только минимизировать неизбежные трудности при реализации АСУП, но и обеспечить их успешное внедрение и предоставить возможности, развить инновационные направления дальнейшего развития современных технологий управления персоналом.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00 Экономика. Экономические науки

06.81.25 Научно-технический прогресс на предприятии

06.81.65 Кадры предприятия. Организация труда. Условия труда. Оплата труда. Заработная плата на предприятии

## ЛИТЕРАТУРА

1. Денисов, А. Ф. Анализ практик применения цифровых технологий в отборе персонала / А. Ф. Денисов, Д. С. Кардаш // Экономика и управление. 2018. № 6(152). С. 26-37.
2. Особенности управления персоналом в эпоху цифровой экономики / М. Р. Тускаева, В. В. Каргинова, Л. А. Легкая, А. Н. Тарасов // Современные тенденции развития информационных технологий в научных исследованиях и прикладных областях : Сборник докладов II Международной научно-практической конференции, Владикавказ, 29–30 апреля 2021 года. Владикавказ: Северо-Кавказский горно-металлургический институт (государственный технологический университет), 2021. С. 28-31.
3. Соломенцева, Е. С. Компьютерные технологии в системах управления / Е. С. Соломенцева // Студент года 2023 : Сборник статей II Международного учебно-исследовательского конкурса, Петрозаводск, 06 декабря 2023 года. Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука» (ИП Ивановская И.И.), 2023. С. 308-313.
4. Сизова, О. В. Повышение эффективности управления промышленным предприятием в условиях цифровизации российской экономики / О. В. Сизова, Е. С. Махалкина // Известия высших учебных заведений. Серия: Экономика, финансы и управление производством. 2021. № 1(47). С. 140-151.
5. Клунко, Н. С. Цифровизация в фармацевтической отрасли: современное состояние и перспективы развития / Н. С. Клунко // Бизнес информ. 2020. № 5(508). С. 329-335. <https://doi.org/10.32983/2222-4459-2020-5-329-335>
6. Ефименко, Е. П. Цифровизация в фармацевтической отрасли / Е. П. Ефименко, Е. Б. Федотова // Экономика и бизнес: теория и практика. 2022. № 5-1(87). С. 251-254. <https://doi.org/10.24412/2411-0450-2022-5-1-251-254>
7. Сулов, С. А. Тенденции развития и совершенствования бизнес-процессов в фармацевтической отрасли / С. А. Сулов, А. А. Хасанова // Вестник Поволжского государственного университета сервиса. Серия: Экономика. 2023. Т. 19, № 2(73). С. 25-29.
8. Абрамов, В. И. Оценка готовности малых и средних предприятий к цифровой трансформации / В. И. Абрамов, А. В. Борзов, К. Ю. Семенов // Вопросы инновационной экономики. 2022. Т. 12, № 3. С. 1573-1596.
9. Оценка готовности российских промышленных предприятий к цифровой трансформации / Д. Чапо, С. Е. Калязина, И. В. Багаева, Е. А. Зотова // Глобальный научный потенциал. 2019. № 9(102). С. 140-145.
10. ГОСТ Р ИСО 31000-2019. Менеджмент риска. Принципы и руководство: нац. стандарт Российской Федерации: утверждён и введён в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 10 декабря 2019 г. N 1379-ст: взамен ГОСТ Р ИСО 31000-2010: дата введения 2020-03-01 // Кодекс: электрон, фонд правовой и норматив.-техн. информ. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200170125> (дата обращения: 09.01.24).
11. Project management body of knowledge. Guide 6th edition. Project Management Institute (PMI), 2017 // Project Management Institute [Электронный ресурс]. URL: <https://www.pmi.org/pmbok-guidestandards/foundational/pmbok> (дата обращения: 05.01.2024).
12. Сафронова, Ж. С. Объективные и субъективные факторы образовательных рисков студенческой молодежи / Ж. С. Сафронова, Д. С. Бразевич // Alma Mater (Вестник высшей школы). 2021. № 9. С. 23-27. <https://doi.org/10.20339/AM.09-21.023>
13. Управление рисками для качества (ICH Q9(R1)) // PharmAdvisor. URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3660/> (дата обращения: 09.01.2024).
14. Божко, А. М. Риск-менеджмент в управлении организационными изменениями на основе маркетингового подхода / А. М. Божко // Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: Экономика. 2014. № 1. С. 22-28.
15. Первушина, Т. А. Оценка эффективности внедрения автоматизированной системы управления рисками организации / Т. А. Первушина, Е. И. Галнутинова // Экономика и предпринимательство. 2023. № 5(154). С. 1451-1457. <https://doi.org/10.34925/EIP.2023.154.5.290>

## SUMMARY

### RISKS OF AUTOMATED PERSONNEL MANAGEMENT SYSTEMS IN PHARMACEUTICAL MANUFACTURING ENTERPRISES

Shaidulin M.R., 2<sup>nd</sup> year master's degree (ORCID: 0009-0002-3528-5651)

Academic adviser: 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, Professor Popov str., 14, Russian Federation

**E-mail:** shaidulin.mihail@spcpcu.ru

In this article there is an analysis of the role of digital transformation and automation in personnel management at pharmaceutical manufacturing enterprises. The author is demonstrating that personnel management automation technologies enhance companies' efficiency and also create the necessity for timely anticipation of inevitable automation risks. Risks and their

consequences are identified, leading to the conclusion of the necessity for in-depth analysis, planning, and risk control at all stages of implementing an automated personnel management system.

**Key words:** *automated systems, personnel management, risk, risk management, pharmaceutical industry, Industry 4.0, digitalization, transformation.*

## REFERENCES

1. Denisov, A. F. Analysis of practices of using digital technologies in personnel selection / A. F. Denisov, D. S. Kardash // *Economics and Management*. 2018. № 6(152). P. 26-37. (In Russ.)
2. Features of personnel management in the era of the digital economy / M. R. Tuskayeva, V. V. Karginova, L. A. Legkaya, A. N. Tarasov // *Modern Trends in Information Technology Development in Scientific Research and Applied Areas: Collection of Reports of the II International Scientific and Practical Conference, Vladikavkaz, April 29-30, 2021*. Vladikavkaz: North Caucasus State Mining and Metallurgical Institute (State Technological University), 2021. P. 28-31. (In Russ.)
3. Solomentseva, E. S. Computer technologies in management systems / E. S. Solomentseva // *Student of the Year 2023: Collection of Articles of the II International Student Research Competition, Petrozavodsk, December 6, 2023*. Petrozavodsk: International Scientific Partnership Center «New Science» (IP Ivanovskaya I.I.), 2023. P. 308-313. (In Russ.)
4. Sizova, O. V. Increasing the efficiency of industrial enterprise management in the conditions of digitalization of the Russian economy / O. V. Sizova, E. S. Makhalkina // *Proceedings of Higher Educational Institutions. Series: Economics, Finance and Production Management*. 2021. № 1(47). P. 140-151. (In Russ.)
1. Klunko, N. S. Digitization in the pharmaceutical industry: current state and development prospects / N. S. Klunko // *Business Inform*. 2020. № 5(508). P. 329-335. (In Russ.) <https://doi.org/10.32983/2222-4459-2020-5-329-335>
2. Efimenko, E. P. Digitization in the pharmaceutical industry / E. P. Efimenko, E. B. Fedotova // *Economics and Business: Theory and Practice*. 2022. № 5-1(87). P. 251-254. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2411-0450-2022-5-1-251-254>
3. Suslov, S. A. Trends in the development and improvement of business processes in the pharmaceutical industry / S. A. Suslov, A. A. Khasanova // *Bulletin of the Volga State University of Service. Series: Economics*. 2023. Vol. 19, № 2(73). P. 25-29. (In Russ.)
4. Abramov, V. I. Assessment of readiness of small and medium-sized enterprises for digital transformation / V. I. Abramov, A. V. Borzov, K. Yu. Semenov // *Issues of Innovative Economy*. 2022. Vol. 12, № 3. P. 1573-1596. (In Russ.)
5. Assessment of readiness of Russian industrial enterprises for digital transformation / D. Chapo, S. E. Kalyazina, I. V. Bagaeva, E. A. Zotova // *Global Scientific Potential*. 2019. № 9(102). P. 140-145. (In Russ.)
6. GOST R ISO 31000-2019. Risk Management. Principles and guidelines: national standard of the Russian Federation: approved and implemented by the Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of December 10, 2019 N 1379-st: replacing GOST R ISO 31000-2010: effective date 2020-03-01 // Code: electronic, legal and normative-technical information. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200170125> (In Russ.) (accessed: 01.09.24).
7. Project management body of knowledge. Guide 6th edition. Project Management Institute (PMI), 2017 // Project Management Institute [Electronic resource]. URL: <https://www.pmi.org/pmbok-guidestandards/foundational/pmbok> (accessed: 01.05.2024).
8. Safronova, Zh. S. Objective and subjective factors of educational risks of student youth / Zh. S. Safronova, D. S. Brazevich // *Alma Mater (Bulletin of Higher Education)*. 2021. № 9. P. 23-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.20339/AM.09-21.023>
9. Risk management for quality (ICH Q9(R1)) // *PharmAdvisor*. URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3660/> (In Russ.) (accessed: 01.09.2024).
10. Bozhko, L. M. Risk management in organizational change management based on a marketing approach / L. M. Bozhko // *Bulletin of the Astrakhan State Technical University. Series: Economics*. 2014. № 1. P. 22-28.
11. Pervushina, T. L. Evaluation of the effectiveness of implementing an automated risk management system for the organization / T. L. Pervushina, E. I. Galiutinova // *Economics and Entrepreneurship*. 2023. № 5(154). P. 1451-1457. (In Russ.) <https://doi.org/10.34925/EIP.2023.154.5.290>



**ИСТОРИЧЕСКИЕ И ФИЛОСОФСКИЕ ВОПРОСЫ  
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЗНАНИЯ  
И ПРАКТИКИ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ**

## САМООЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СПЕЦИАЛИСТА

Горшенина А.В., студ. 5 курс

Руководитель: Новокрещенова И.Г., д.м.н., профессор,  
зав. кафедрой экономики и управления здравоохранением и фармацевцией (ORCID: 0000-0002-8814-2331)  
Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского  
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация  
E-mail: Alina.gorshenina2018@yandex.ru

Представлены результаты оценки фармацевтическими работниками значимости профессиональных компетенций для развития фармацевтического специалиста. С помощью специально разработанной анкеты выявлено мнение о формировании и значимости профессиональных компетенций. Наибольшую оценку по степени важности осваиваемых профессиональных компетенций при получении специальности провизор получила способность к оказанию консультативной помощи медицинским работникам и потребителям ЛП в соответствии с инструкцией по применению ЛП (средняя оценка  $4,60 \pm 0,11$  балла из 5 возможных), наименьшую – готовность к участию в процедурах ввоза ЛС в РФ и вывоза ЛС из РФ ( $2,89 \pm 0,18$ ). Уровень профессиональных компетенций и личных качеств человека в наибольшей степени способствуют продвижению по карьерной лестнице.

**Ключевые слова:** профессиональные компетенции, провизор, карьера, профессиональное развитие, престиж.

Основы профессионализма человека закладываются в профессиональном обучении, в допрофессиональной деятельности. Успешная профессиональная деятельность специалиста определяется уровнем сформированности профессиональных компетенций. Целью исследования является оценка значимости профессиональных компетенций для профессионального развития фармацевтического специалиста. Для достижения цели были поставлены следующие задачи: изучить мнение фармацевтических специалистов о формировании и значимости профессиональных компетенций; по данным самооценки установить влияние профессиональных компетенций на возможность карьерного роста.

В опросе приняли участие 124 человека, из которых 95,16 % (118 человек) составляют женщины, а 4,84 % – мужчины (6 человек). Возраст респондентов находится в диапазоне от 21 до 59 лет. Средний возраст составил  $28 \pm 1,01$  год. Стаж специалистов-провизоров находится в пределах от 1,5 месяцев до 36 лет. Среди опрошенных респондентов преобладают лица со стажем работы до 5 лет – 62,90 % (78 человек). 24,19 % (30 человек) имеют стаж от 6 до 10 лет, по 3,23 % (по 4 человека) – стаж от 11 до 15 лет и от 16 до 20 лет, свыше 21 года стажа – 6,45 % (8 человек). Средний стаж работы по специальности составил  $6 \pm 0,96$  лет. Должность провизора занимают 38,71 % (48 человек) анкетированных, 37,10 % (46 человек) работают фармацевтами, 16,13 % (20 человек) – в должности заведующего аптечной организации, а 8,06 % (10 человек) занимают другие должности (начальник льготного лекарственного обеспечения, менеджер фармацевтической компании и т.д.). Среди опрошенных дополнительную специализацию управление и экономика фармации получали 20,97 %, причем 53,84 % из них получали в форме интернатуры (до 2017 года), 23,08 % – в форме ординатуры, 23,08 % – профессиональной переподготовки. 9,68 % респондентов прошли дополнительную подготовку по специальности фармацевтическая технология по программам интернатуры (до 2017 года) или профессиональной переподготовки.

Основными мотивами выбора профессии специалистов-провизоров являются мнение родителей/родственников (38,71 на 100 опрошенных), интерес к специальности (27,42 на 100 опрошенных), а также востребованность фармацевтических специалистов (20,97 на 100 опрошенных) и престижность фармацевтического образования (12,90 на 100 опрошенных). Респонденты оценили престиж профессии провизор относительно низко ( $3,19 \pm 0,16$  по пятибалльной шкале), при этом большая часть опрошенных 67,74 % считают профессию провизор востребованной. Свою удовлетворенность образовательным процессом при обучении в ВУЗе по пятибалльной шкале анкетированные оценили на  $3,52 \pm 0,15$ . На момент окончания ВУЗа свою профессиональную подготовку по пятибалльной шкале специалисты-провизоры оценили на  $3,31 \pm 0,13$ , причем в настоящее время они оценивают ее на  $4,29 \pm 0,09$ . Достоверность различия средних оценок профессиональной подготовки на момент окончания ВУЗа и в настоящее время достоверна, оценена с использованием t-критерия Стьюдента: значение 6,20,  $p=0.0000001$ , число степеней свободы  $f = 122$ , критическое значение t Стьюдента = 1,98 при уровне значимости  $\alpha = 0,05$ . В результате освоения программы специалитета у выпускников должны быть сформированы общекультурные, общепрофессиональные и профессиональные компетенции. Наибольшую оценку по пятибалльной шкале получили такие компетенции, как способность к оказанию консультативной помощи медицинским работникам и потребителям ЛП в соответствии с инструкцией по применению ЛП (средняя оценка  $4,60 \pm 0,11$  балла из пяти возможных), а также готовность к осуществлению реализации ЛС в соответствии с правилами оптовой торговли, порядком розничной продажи и установленным законодательством порядком передачи ЛС ( $4,47 \pm 0,13$ ), готовность к обеспечению хранения ЛС ( $4,40 \pm 0,14$ ) и готовность к своевременному выявлению фальсифицированных, недоброкачественных и контрафактных ЛС ( $4,26 \pm 0,15$ ). Более низкую оценку в среднем получили такие компетенции, как готовность к проведению информационно-просветительской работы по пропаганде здорового образа жизни и безопасности жизнедеятельности ( $3,87 \pm 0,18$ ); способность к обеспечению контроля качества ЛС в условиях фармацевтических организаций ( $3,73 \pm 0,19$ ); способность к проведению контроля качества ЛС в условиях фармацевтических организаций ( $3,61 \pm 0,19$ ); готовность к осуществлению перевозки ЛС ( $3,50 \pm 0,19$ ); способность к осуществлению технологических процессов при производстве и изготовлении ЛС ( $3,31 \pm 0,18$ );

способность к проведению экспертиз, предусмотренных при государственной регистрации ЛП ( $3,31 \pm 0,17$ ); способность к проведению экспертизы ЛС с помощью химических, биологических, физико-химических и иных методов ( $3,21 \pm 0,19$ ); способность к участию в экспертизах, предусмотренных при государственной регистрации ЛП ( $3,21 \pm 0,18$ ); способность к организации заготовки ЛРС с учетом рационального использования ресурсов лекарственных растений ( $3,00 \pm 0,19$ ). Наименее значимой компетенцией специалисты-провизоры признали готовность к участию в процедурах ввоза ЛС в РФ и вывоза ЛС из РФ ( $2,89 \pm 0,18$ ). Респонденты оценили способы совершенствования профессиональных компетенций по 4-х балльной шкале: наиболее значимым способом являются курсы повышения квалификации ( $2,81 \pm 0,13$ ); далее расположены изучение профессиональной литературы ( $2,76 \pm 0,14$ ); дистанционное (онлайн) обучение: вебинары, лектории ( $2,37 \pm 0,15$ ); участие в научно-практических конференциях и семинарах ( $2,06 \pm 0,13$ ). Половина опрошенных полностью удовлетворены возможностями совершенствования профессиональных компетенций, предоставляемыми работодателем (51,61 %), четверть респондентов скорее удовлетворены возможностями (24,19 %). Неудовлетворительную оценку дали лишь 19,35 % анкетированных (11,29 % – скорее не удовлетворены, 8,06 % – полностью не удовлетворены) и лишь 4,84 % опрошенных затруднились ответить. Более половины специалистов с высшим фармацевтическим образованием (64,52 %) испытывают сложности в процессе профессионального развития из-за недостаточного количества времени для самообразования. Остальные респонденты испытывают сложности в процессе профессионального развития из-за высокой стоимости обучения, необходимости личных трат (17,74 %) и сложностей в нахождении подходящих курсов и тренингов (17,74 %). 62,90 % респондентов считают возможным построение карьеры в сфере фармации, причем для 74,36 % из них продвижение по карьерной лестнице является важным. Большинство респондентов (67,74 %) выбрали следующее определение карьеры – поступательное продвижение по служебной лестнице, изменение навыков, способностей, квалификационных возможностей и размеров вознаграждения, связанных с деятельностью работника. Наиболее перспективными местами работы для построения карьеры в сфере фармации опрошенные считают органы управления фармацевтической деятельностью (38,71 %) и организации, осуществляющие научные исследования в сфере фармации (25,81 %). По мнению респондентов, в наибольшей степени продвижение по карьерной лестнице зависит от личных качеств человека (85,48 на 100 опрошенных), от уровня профессиональной компетентности (83,87 на 100 опрошенных), а также от результативности деятельности (51,61 на 100 опрошенных). Респонденты выразили свое мнение относительно обучения и развития новых навыков. Большая часть из них (61,29 %) готовы развиваться, но нуждаются в поддержке и направлении. Остальные опрошенные активно ищут новые возможности для обучения и развития (29,03 %) или предпочитают сохранять свои текущие навыки (9,68 %). Мотивами для дальнейшего профессионального развития в сфере фармации являются: карьерный рост, увеличение заработной платы (70,97 на 100 опрошенных); непрерывное самосовершенствование (62,90 на 100 опрошенных); знакомство с новыми технологиями и инновациями, интерес к науке (43,55 на 100 опрошенных); возможность помочь людям (40,32 на 100 опрошенных).

Сформированные профессиональные компетенции являются важными в жизни фармацевтического специалиста, ведь они определяют уровень подготовки к профессиональной деятельности. По мнению специалистов-провизоров, продвижение по карьерной лестнице в наибольшей степени зависит от двух факторов – личностных качеств человека и уровня профессиональной компетентности, а карьерный рост назван мотивом для дальнейшего профессионального развития.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.79 Медицинские кадры

76.75.33 Медицинское и фармацевтическое образование

УДК 614.2

### ЭТИЧЕСКИЕ ВЫЗОВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Данилова А.А., асп. 1 курса (ORCID: 0000-0002-0191-7342)

Научный руководитель: Воробьева С.А., д. ф. н., доцент (ORCID: 0000-0002-3552-4942)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: shmarova.aleksandra@pharminnotech.com

Развитие подхода персонализированной медицины в системе здравоохранения с целью улучшения качества и эффективности фармакотерапии предполагает, в том числе, необходимость этического регулирования взаимодействий фармацевтического работника с пациентами и врачами. Для совершенствования профессиональных компетенций специалистов важным элементом становится превентивный подход, подразумевающий рационализацию выбора подходящей для конкретного пациента дозировки и состава компонентов в лекарственном средстве, а также консультативно-диагностическое сопровождение терапии наряду с фармацевтическим информированием представителей медицинских организаций.

**Ключевые слова:** *здравоохранение, биоэтика, персонализированная медицина, превентивный подход, фармацевтическая деятельность.*

Система здравоохранения является одним из основополагающих атрибутов государственного устройства. Сочетая в себе характерные черты социального института, здравоохранение представляет комплексный механизм, в устройство которого входят три важных элемента:

- 1) производство и закупка лекарственных препаратов (ЛП), изделий медицинского назначения, в том числе – медицинской техники;
- 2) организация системы снабжения населения (дистрибуция и логистика продуктов фармацевтического и медицинского производства);
- 3) оказание медицинской помощи [1].

С точки зрения медицины и фармации, функционирование системы здравоохранения начинается с производства ЛП, включая его разработку, исследования и конечную реализацию, с последующим терапевтическим применением при патогенезе того или иного заболевания.

Развитие медицинских технологий, подходов к поиску и синтезу новых активных молекул и разработки инновационных систем доставки лекарственных средств (ЛС) с целью улучшения качества и эффективности фармакотерапии стимулирует эволюцию сферы здравоохранения в целом. Ключевым аспектом совершенствования системы медицинского обслуживания становится этическая составляющая, которая подразумевает слияние основополагающего принципа медицины *«primum non nocere»* (лат.: «не навреди») и базовых понятий биоэтики фармации (консолидации нравственных проблем и сопутствующих им вопросов юридического и правового характера, которые возникают на этапах всего жизненного цикла ЛП).

Ряд очевидных противоречий кроется в фармацевтической практике. С одной стороны, фармация как важнейшая составляющая системы здравоохранения, имеет своей высшей целью производство высококачественной лекарственной продукции для удовлетворения потребности населения и обеспечения сохранения и поддержания здоровья нации. С другой, любое производство предполагает деятельность, нацеленную в конечном итоге на получение прибыли. Получается, что фармацевтические работники так или иначе заинтересованы в «поддержании» постоянной потребности населения в ЛП. Несмотря на то, что фармацевтический рынок развивается в соответствии с механизмами товарно-денежных отношений, поведение врача и провизора должно мотивироваться благом пациентов, а не стремлением к извлечению прибыли. В связи с этим, целью настоящей работы является рассмотрение вопросов биоэтического регулирования деятельности фармацевтических работников. Для достижения поставленной цели поставлены следующие задачи: рассмотреть особенности персонализированной медицины как современного фармакотерапевтического подхода, выявить взаимосвязь между профессиональными и этическими принципами при реализации деятельности фармацевтических работников и раскрыть суть превентивного подхода при персонализации лечения.

В постоянно изменяющихся условиях окружающей человека среды – экосистемы, общественных отношений и социального климата – появляются потребности в иных способах оказания терапевтической помощи, в том числе с позиции работников фармацевтической отрасли. Например, в настоящее время акцент смещается в сторону индивидуальных особенностей больных, что, как показывают многочисленные исследования, значительно снижает число побочных эффектов и улучшает состояние здоровья населения в целом [2]. Подход по разработке «универсальных» препаратов не всегда оказывается эффективным при определении терапевтического профиля для конкретного пациента, особенно в случае редких патологий и орфанных заболеваний [2]. В связи с этим интересным аспектом становится развитие новой категории ЛП – персонализированных средств, назначаемых конкретному пациенту с индивидуальными особенностями при определенных условиях заболевания [2]. Такой подход способствует лучшей приверженности пациентов к приёму ЛС и существенно нивелирует потенциальные риски от неправильного употребления препаратов. Однако для обеспечения подобных условий необходимо дополнительное усовершенствование сферы услуг фармацевтической отрасли, в частности – разработка нормативно-этических требований для работников, которые непосредственно взаимодействуют как с пациентом, так и с врачом. Одним из возможных решений, которое начинает набирать все большую популярность, становится так называемая клиническая фармация (*clinical pharmacy*), ориентированная на конкретного пациента. Фактически, клиническую фармацию определяют как науку о здоровье, в рамках которой фармацевтические работники обеспечивают уход за пациентами (как в аптечной организации, так и в больничном сегменте) с целью оптимизации профиля лечения, укрепления и поддержания здоровья, а также профилактики возникновения заболеваний с применением этических принципов [3,4].

Клиническая фармация предполагает:

- 1) сравнительную характеристику заказанных пациентом ЛС с общим количеством препаратов, которые он принимал в процессе терапии, с целью выявления расхождений между рассматриваемыми медикаментами, подбора оптимальных соотношений и последующего информирования пациента и медицинских работников о наиболее оптимальном составе терапевтических средств [3];
- 2) оценку целесообразности приема ЛС на основе данных лабораторной и клинической диагностики здоровья пациента, врачебных показаний и терапевтических целей каждого препарата [3];
- 3) обучение пациентов, иначе говоря – развитие *«культуры медикаментозного лечения»*.

Очевидной необходимостью для клинической фармации становится внедрение принципов регулирования, которые касаются как профессиональных компетенций, так и этических норм при организации деятельности фармацевтического работника. Первоочередное значение приобретает превентивный подход, основная суть которого заключается в формировании совокупности профессиональной и рекомендательной информации с целью предупреждения рисков фармакотерапевтического профиля (медико-биологических, фармацевтических – связанных с особенностями состава

и лекарственной формы) и создания единой системы здоровьесбережения. Фармацевтическому работнику важно находить «золотую середину» между профессиональным взглядом на проблематику вопроса лечения и этическим отношением к пациенту, в особенности в рамках персонализированной медицины. Иначе говоря, обозначается тенденция сохранения автономии личности с последующим информированием её о возможностях, последствиях и рисках лечения. Таким образом, четко оформляются этические составляющие в виде обеспечения автономии пациента, пользы от лечения и консультативной поддержки, безвредности и соблюдения справедливости [5].

Философское понимание данного вопроса приводит к развитию категоричного аппарата такого явления, как «фармацевтическая бдительность». Изначально подразумевается, что бдительность есть обоснованная настороженность работников при организации профессиональной деятельности [6]. Основными направлениями подобной деятельности являются: а) нивелирование рисков, рационализация выбора подходящей дозировки и компонентов в составе ЛС; б) сопровождение всей фармакотерапии пациента (в формате консультативно-диагностических встреч); в) формирование активной профессиональной позиции – реализации профилактических и популяризирующих мероприятий, направленных на поддержание здоровья (фармацевтическое информирование). Другими словами, профессиональные компетенции работника подкрепляются этикоориентированными и просветительскими взглядами (рис.) [5].



**Рисунок. Модель профессионального взаимодействия фармацевтического работника в цепочке коммуникации с пациентами и представителями медицинских организаций**

Достоинствами такого подхода становится сочетание медицинских принципов по оказанию помощи пациенту с принципами информирования о потенциальных исходах фармакотерапии наряду с формированием образа сохранения и поддержания здоровья, основанного на интересах исключительно пациента. Важно отметить, что концепция превентивного подхода в персонализированной медицине подразумевает взаимодействие не только между фармацевтическим работником и пациентом, но и между фармацевтическим работником и медицинским специалистом (информационная поддержка) [6].

Резюмируя вышеперечисленное, можно сказать, что спектр ответственности и обязанностей фармацевтического работника с развитием технологий здоровьесбережения и подходов персонализированной медицины заметно расширяется. Набор профессиональных компетенций дополняется этико-нормативными требованиями, основу которых представляет сохранение индивидуальной автономии пациента. Однако для регулирования взаимодействий в цепочке «пациент-врач-фармацевтический работник» необходимо всестороннее усовершенствование профессионального обучения специалистов с реализацией компетенций по способности к персонализации фармакотерапии, фармацевтическому консультированию и информированию населения.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

02.51.25 Этика общественных институтов и отдельных областей жизни и деятельности

76.01.07 Философские проблемы в медицине и здравоохранении

## ЛИТЕРАТУРА

1. Система здравоохранения, основанная на ценностях (систематический обзор) / О. В. Ходакова [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. 2023. Т. 67. N 1. С. 5-13. doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-1-5-13
2. Bellina F, Jungmann S. How Start-ups and Established Organisations Together Can Drive Meaningful Healthcare Innovation in Personalised Medicine and AI // Personalized Medicine Meets Artificial Intelligence. 2023. С. 171-189. doi.org/10.1007/978-3-031-32614-1\_13
3. Development of artificial intelligence powered apps and tools for clinical pharmacy services: A systematic review / F. Ranchon [et al.] // International journal of medical informatics. 2023. Vol. 172(104983). doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2022.104983.
4. Standards of practice for clinical pharmacists : American College of Clinical Pharmacy // Journal of the American College of Clinical Pharmacy. 2023. Vol. 6(10). P. 1156-1159. https://doi.org/10.1002/jac5.1873
5. Ethical considerations for precision psychiatry: A roadmap for research and clinical practice / P. Fusar-Poli [et al.] // European Neuropsychopharmacology. 2022. Vol. 63. P. 17-34. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.08.001.

6. Кирщина И. А., Солонина А. В., Михайлова В. Н. Концептуально-теоретическое обоснование и актуализация превентивного подхода при осуществлении информационно-консультационной деятельности провизора в системе общественного здоровья // Фармация и фармакология. 2020. Т. 8. N 3. С. 195-204. doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-3-195-204.

## SUMMARY

### ETHICAL CHALLENGES OF PERSONALIZED MEDICINE IN THE ORGANIZATION OF PHARMACISTS' PRACTICE

**Danilova A.A.**, 1<sup>st</sup> year PhD student (ORCID: 0000-0002-0191-7342)

Scientific supervisor: **Vorobeva S.A.**, Dr. Phil., assistant professor (ORCID: 0000-0002-3552-4942)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

**E-mail:** shmarova.aleksandra@pharminnotech.com

In order to improve the quality and effectiveness of pharmacotherapy, the development of the personalized medicine in the health care system, in particular, highlights the importance of ethical regulation of interactions between pharmacists with patients and clinicians. A preventive approach becomes an essential element for improvement of specialists' professional competence, involving rationalization of dosage and ingredients selection suitable for a certain patient, as well as consultative-diagnostic support of therapy along with pharmaceutical informing of healthcare organizations' representatives.

**Key words:** *health care, bioethics, personalized medicine, preventive approach, pharmaceutical vigilance.*

## REFERENCES

1. Sistema zdavoohraneniya, osnovannaya na cennostyah (sistematicheskij obzor) / O. V. Hodakova [et al.] // Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. 2023. Vol. 67(1). P. 5-13. doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-1-5-13 (In Russ).
2. Bellina F., Jungmann S. How Start-ups and Established Organisations Together Can Drive Meaningful Healthcare Innovation in Personalised Medicine and AI // Personalized Medicine Meets Artificial Intelligence. 2023. С. 171-189. doi.org/10.1007/978-3-031-32614-1\_13
3. Development of artificial intelligence powered apps and tools for clinical pharmacy services: A systematic review / F. Ranchon [et al.] // International journal of medical informatics. 2023. Vol. 172(104983). doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2022.104983.
4. Standards of practice for clinical pharmacists : American College of Clinical Pharmacy // Journal of the American College of Clinical Pharmacy. 2023. Vol. 6(10). P. 1156-1159. https://doi.org/10.1002/jac5.1873
5. Ethical considerations for precision psychiatry: A roadmap for research and clinical practice / P. Fusar-Poli [et al.] // European Neuropsychopharmacology. 2022. Vol. 63. P. 17-34. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.08.001.
6. Kirshchina I. A., Soloninina A. V., Mihajlova V. N. Konceptual'no-teoreticheskoe obosnovanie i aktualizaciya preventivnogo podhoda pri osushchestvlenii informacionno-konsultacionnoj deyatel'nosti provizora v sisteme obshchestvennogo zdorov'ya // Farmaciya i farmakologiya. 2020. Vol. 8(3). P. 195-204. doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-3-195-204. (In Russ).

УДК 608.1:614.27

### ПРОБЛЕМА АГРЕССИВНОГО МАРКЕТИНГА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С БИОЭТИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ

**Джуга М.В.**, студ. 3 курса, **Федорова К.И.**, студ. 3 курса, **Жага А.С.**, студ. 3 курса

Руководитель: **Неронов А.В.**, кандидат культурологии, доцент кафедры Социально-гуманитарных дисциплин  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

**E-mail:** mariya.dzhuga@spcru.ru

В статье рассмотрены основные проблемы, связанные с использованием агрессивного маркетинга при обороте лекарственных препаратов. Оборот лекарственных препаратов во многом зависит от их рекламы в информационной среде. Фармацевтические компании с целью извлечения большей прибыли прибегают к агрессивным мерам по продвижению своих продуктов. Особое внимание обращается на нарушение фармацевтическим компаниями биоэтических принципов при реализации тактики агрессивного маркетинга. Авторами предложены некоторые рекомендации решения проблемы пресечения агрессивного маркетинга лекарственных средств в рекламе.

**Ключевые слова:** *агрессивный маркетинг, лекарственные средства, принципы маркетинга лекарственных средств, биоэтика, проблемы рекламы лекарственных препаратов.*

Реализация товаров и услуг сегодня так или иначе связана с его маркетингом на различных площадках: телевидение, радио, социальные сети, видеохостинги. Необходимость рекламировать свою продукцию, лекарственные препараты и сопутствующие товары, существует и у фармацевтических компаний, чтобы потребитель мог узнать о нем и выбрать

среди множества конкурентов. Однако зачастую маркетинг становится агрессивным, нарушая основополагающие законы биоэтики.

Целями данной статьи является анализ проблемы агрессивного маркетинга лекарственных препаратов. Задачи исследования направлены на определение понятия агрессивного маркетинга лекарственных препаратов, рассмотрение его основных методов и стратегий, изучение его последствий для потребителей и общества в целом, а также определение способов и рекомендаций по борьбе с данной практикой.

В современном мире рынок лекарственных препаратов является одним из самых быстрорастущих и прибыльных. Это создает условия для активного использования агрессивных маркетинговых стратегий для продвижения фармацевтической продукции. Актуальность статьи обусловлена необходимостью поиска решений для предотвращения негативных последствий таких действий для потребителей и общества.

**Законодательная основа маркетинга ЛС.** Под понятием «продвижение лекарственных средств» понимается совокупность действий субъектов обращения лекарственных средств (далее ЛС), направленных на рекламирование, формирование известности, имиджа, знаний об отличительных свойствах, преимуществах и особенностях продукта для выделения данного ЛС среди других и привлечения к нему внимания. Среди самых используемых каналов продвижения ЛС следует выделить рекламу, деятельность медицинских представителей, а также проведение различных мероприятий, направленных на привлечение внимания к ЛС.

Основным правовым актом, регулирующим размещение и распространение рекламы о фармацевтических средствах в Российской Федерации, является Федеральный закон от 13.03.2006 № 38-ФЗ (ред. От 08.12.2020) «О рекламе». Специальные требования, которые предъявляются к рекламе фармацевтических препаратов представлены в 24 статье закона «О рекламе» [1] и направлены на регулирование рекламных сообщений с целью обеспечения безопасности потребителей и их здоровья. Федеральная антимонопольная служба (ФАС) также ведет контроль и принимает соответствующие меры для того, чтобы защитить население от недобросовестной рекламы лекарственных средств.

Среди основных положений статьи 24 «Реклама лекарственных средств, медицинских изделий и медицинских услуг, методов профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации, методов народной медицины» (в ред. Федеральных законов от 23.07.2013 N 200-ФЗ, от 25.11.2013 N 317-ФЗ) стоит особо выделить следующие правила и ограничения, согласно которым реклама лекарственных средств не должна:

- 1) обращаться к несовершеннолетним;
- 2) содержать ссылки на конкретные случаи излечения от заболеваний, улучшения состояния здоровья человека в результате применения объекта рекламирования;
- 3) содержать выражение благодарности физическими лицами в связи с использованием объекта рекламирования;
- 4) создавать представление о преимуществах объекта рекламирования путем ссылки на факт проведения исследований, обязательных для государственной регистрации объекта рекламирования;
- 5) содержать утверждения или предположения о наличии у потребителей рекламы тех или иных заболеваний либо расстройств здоровья;
- 6) способствовать формированию у здорового человека представления о необходимости применения объекта рекламирования;
- 7) создавать образ ненужности обращения к врачу;
- 8) гарантировать положительное действие объекта рекламирования, его безопасность, эффективность и отсутствие побочных действий;
- 9) представлять объект рекламирования в качестве биологически активной добавки и пищевой добавки или иного не являющегося лекарственным средством товара;
- 10) содержать утверждения о том, что безопасность и (или) эффективность объекта рекламирования гарантированы его естественным происхождением.

Важно подчеркнуть, что согласно пункту 6 статьи 24 сообщение в рекламе о свойствах и характеристиках, в том числе о способах применения и использования, ЛП и медицинских изделий допускается только в пределах показаний, содержащихся в утвержденных в установленном порядке инструкциях по применению и использованию таких объектов рекламирования.

Пункт 7 той же статьи требует, чтобы реклама ЛП, медицинских услуг, в том числе методов профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации, медицинских изделий сопровождалась предупреждением о наличии противопоказаний к их применению и использованию, необходимости ознакомления с инструкцией по применению или получения консультации специалистов. Более того, регулируется время предупреждения в зависимости от способа трансляции рекламного сообщения. Однако эти требования не относятся к рекламе, распространяемой в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, а также в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях.

Пункт 9 той же статьи регулирует рекламу ЛС, содержащих разрешенные к применению в медицинских целях наркотические средства или психотропные вещества, внесенные в список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ, включая список психотропных веществ, оборот которых в РФ ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством и международными договорами. Согласно законодательству, такая реклама запрещена за исключением

продвижения таких АС в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях.

За нарушение положений ФЗ «О рекламе», а также за неисполнение предписаний ФАС фармацевтическим компаниям может грозить административная ответственность (согласно ч. 2.1 ст. 19.5 КоАП). [2]

Таким образом, приёмы и методы, используемые в маркетинге АС, ограничены требованиями российского законодательства. Однако маркетинговых стратегий в сфере фармации существует огромное множество и не всегда они согласуются с буквой закона. Рассмотрим основные принципы и приёмы, используемые в рекламе ЛП.

**Принципы и приемы, используемые в рекламе ЛП.** Чаще всего маркетологи используют высказывания – утверждения. Такие слова не только информируют покупателя о препарате, но и навязывают необходимость в покупке. Например, «Ношпа» снимает спазм, а вместе с ним уходит боль.

Также, можно нередко услышать слова, которые побудят нас к немедленному действию. «Когда живот раздут от газов, «Эспумизан» примите сразу». Использование этих речевых оборотов связано с необходимостью воздействия на аудиторию, которая, очевидно, лучше способна воспринимать утвердительные и побудительные предложения.

Другая распространенная практика – использование описаний плохого или хорошего самочувствия. Например: «Ох, опять простуда», «Ах, колени болят». Это помогает приблизить покупателя к герою из рекламы на почве общего недуга.

Предполагаемая характерная черта: высказывания-обещания в рекламе ЛП появляется довольно редко. Связано это с тем, что в случае неисполнения обещанного будет подорвано доверие покупателей и в перспективе компания потеряет прибыль. А гарантировать 100 % выздоровление после приёма ЛП не может никто.

Следует отметить и тот факт, что маркетологи фармацевтических компаний занимаются подбором целевой аудитории препарата. Как правило, при составлении маркетинговой стратегии учитывают возраст, пол и другие параметры. Так, в рекламе ЛП для лечения молочницы мы никогда не увидим мужчин. Это исключительно женское заболевание, которое и рекламируют непосредственно женщины, что располагает к себе аудиторию.

Самый необычный, но достаточно распространённый приём, встречающийся в рекламе ЛП – это рифма, которая позволяет лучше усвоить, запомнить информацию. Так, в голове покупателя отложится даже самое сложное название лекарства. Подобный подход помимо запоминания помогает в привлечении внимания к препарату. Особенно это характерно для случаев, когда рекламные слоганы становятся вирусными и проникают в культурное пространство.

Среди других художественных приёмов, используемых в маркетинге ЛП, стоит отметить метафору, олицетворение, эпитет, анафору, градацию, которые придают тексту образность и выразительность. Это также способствует внушению потенциальным покупателям необходимости приобрести конкретное лекарство в случае недуга.

Однако помимо безобидных приёмов маркетинга фармацевтические компании могут использовать незаметные, но от того не менее опасные тактики. Часто они оказываются несколько эффективнее относительно прямых методов воздействия, так как взаимодействуют с глубинными страхами, желаниями и переживаниями покупателя или больного. В частности, распространённой практикой является тактика агрессивного маркетинга.

**Понятие агрессивного маркетинга, его характерные черты, способ работы и примеры в фармации.** В теории маркетинга агрессивным называют торгово-сбытовую политику, при которой ведётся активное «наступление» на покупателей, целый рынок или его отдельные структуры. Так, реклама товара может начинаться ещё до запуска его производства или даже проектирования [6]. Другое определение гласит, что агрессивный маркетинг – это стратегия продвижения товаров или услуг, которая использует различные методы для максимизации продаж и привлечения внимания клиентов. Её целью в первую очередь является увеличение объёмов продаж, при этом вполне допускаются нарушения этических норм и даже пренебрежение интересами потребителя. Существует и ещё одно определение агрессивного маркетинга как набора напористых и резких действий, направленных на быстрое и эффективное привлечение клиентов [5]. Важно отметить, что агрессивный маркетинг всегда рассчитан на мгновенный результат, так как сама психология продаж характерна для этой модели, базируется на умении быстро завоевать клиента. Достигается это путём создания впечатления, что в случае отказа от товара потенциальный покупатель многое потеряет, а потому покупка имеет в его жизни первостепенное значение [6].

К характерным чертам агрессивного маркетинга можно отнести:

1. Массовую рекламу: навязчивая реклама через ТВ, интернет или социальные сети.
2. Использование психологических приёмов: это необходимо для убеждения потребителей совершить покупку. В качестве примеров можно привести создание чувства срочности или впечатления скидки.
3. Низкую этику и пренебрежение интересами потребителя: под этим понимают рекламу, содержащую заведомо ложную информацию, сокрытие данных о продукте, а также навязывание товаров и услуг.

Проявляться агрессивный маркетинг по отношению к потребителю может в виде искусственного занижения цен, скандальной рекламы, предложений о покупке двух товаров по цене одного. По отношению к конкуренту – через выявление его слабых мест и использование информации о них для продвижения собственных услуг [3]. При этом для подобной тактики характерно создание связи между продуктом и решением какой-либо проблемы потребителя. Иными словами, маркетологи так продают не товар, а способ облегчить себе жизнь [5].

К типам стратегий агрессивного маркетинга относят:

1. Защита – поиск и поддержание безопасного и относительно стабильного рынка;
2. Анализ – баланс между риском и стабильностью;
3. Навигация – самая агрессивная: захват не освоенных рынков и стимулирование новых возможностей;

4. Реактивность – отсутствие стратегии в обычное время: реакция на изменения рынка только в условиях внешнего давления. При этом важно подчеркнуть рискованность агрессивного маркетинга, так как его результат крайне непредсказуем. Также подобная стратегия возводит в абсолют искусство составления рекламных лозунгов и сообщений: они должны не только привлечь внимание потребителя и сделать продукт запоминающимся, но и доказать, что конкретно этот продавец лучший в своей сфере. [5]

У агрессивного маркетинга существует еще и «теневая сторона», связанная с применением эмоционального насилия и манипуляций. Тогда жертвами стратегии компаний становятся люди, которые живут по правилам и которым свойственно чувство вины. Таким личностям легко продать товар через манипуляции с понятиями «хорошо» и «плохо» [3]. Другой группой риска являются люди, безгранично доверяющие авторитетам, например, актёрам. Им кажется, что известный на всю страну человек точно не будет врать. Это приводит к необдуманной покупке тех же (ЛП) и затем к их бесконтрольному приёму, следствием чего становятся проблемы со здоровьем. Так, сегодня около 3-5 % больных, поступающих в стационары – это жертвы побочного действия медикаментов, принятых бесконтрольно. Смертность у таких пациентов в 10 раз выше, чем у пострадавших от хирургических ошибок. По данным токсикологов каждый год более 60 000 россиян умирает от самолечения ЛП, рекламу которых они увидели в СМИ. Третьей группой риска являются пожилые люди с хроническими заболеваниями. Они также верят рекламе лекарственных средств по телевидению. Более того, часто агрессивный маркетинг может быть направлен конкретно на эту группу потребителей. Речь идёт не только о здоровье самих пожилых, но и об их детях и внуках. В таком случае маркетологи используют заботливость стариков во вред их же близким.

Как мы видим, проблема агрессивного продвижения актуальна для фармацевтической индустрии. В связи с этим в 1988 году ВОЗ были разработаны этические критерии маркетинга ЛС, а также фундаментальные критерии рационального выбора препаратов. Ключевыми факторами при этом стали эффективность, безопасность, приемлемость и стоимость. Однако и по сей день встречаются нарушения. Так, почти все фармацевтические компании в Кыргызстане тем или иным образом вовлечены в агрессивный маркетинг медикаментов [4].

Другая проблема связана с агрессивным маркетингом рецептурных лекарств. Так, в период с 2016 по 2019 годы в Канаде более 13 900 человек скончались от передозировки опиоидами. Причём смертность росла с каждым годом. Эксперты предположили, что одним из основных триггеров сложившейся ситуации стал агрессивный маркетинг рецептурных опиоидов в стране. Так, в рекламе указанных препаратов заявления о пользе звучали в два раза чаще, чем информация о возможном вреде. О противопоказаниях говорилось лишь 15 % времени, а на серьёзные негативные последствия отводил всего 5-6 %. В более чем в половине маркетинговых мероприятий (в т.ч. рекламных роликах) совершенно не упоминались вредные последствия, когда как о пользе сообщали в 80 % случаев. Важно, что даже информация о позитивных сторонах препарата представлялась крайне туманно, например, как обещание «лучшего качества жизни». О серьёзном вреде рецептурного опиоида в виде угнетения или остановки дыхания упоминали лишь в 12 % случаев [7].

Теперь обратимся к ситуации на отечественном рынке. Так, в осенний и весенний сезоны – периоды холодов и простудных заболеваний, усиливается маркетинговая компания соответствующих препаратов. Сопровождается она обещаниями вылечить больных, поддержать иммунитет здоровых, дав последним почти абсолютную неуязвимость по отношению к ОРВИ и ОРЗ. Медицинское общество пытается бороться против агрессивного маркетинга ЛП, но пока безуспешно, ведь закон фармкомпаний не нарушают. Даже в случаях, если выпускают неразумно составленный рекламный ролик, который может навредить больному и здоровому человеку. В качестве примера – реклама йодистого калия для беременных, который на самом деле назначается только врачом и строго индивидуально. Связано это в первую очередь с нежелательными побочными эффектами и различными дозировками.

Другой пример агрессивного маркетинга – завышение цен на препараты, когда одно и то же вещество продаётся под разными названиями, с разными вкусовыми добавками и в разных упаковках. Фармацевтически неграмотный покупатель не сможет понять, что Лазолван и Амброксол – это по сути один и тот же препарат (действующее вещество – амброксол), просто у первого имеется коммерческое наименование, а у второго только международное непатентованное. Однако разница в цене весьма существенна – от 160 рублей у Лазолвана и от 30 рублей у Амброксола. Основная тактика фармкомпаний в таких случаях заключается в указании международного непатентованного наименования мелким шрифтом, когда как коммерческое обязательно бросается в глаза [8].

Ещё одна проблема связана с бесконтрольным приёмом ЛС и самолечением. Заместитель заведующего горздравоотделом Александра Гнездилова подчеркивает, что сегодня из-за рекламы обезболивающих больные предпочитают купировать неприятный симптом таблетками, не обращаясь к врачу. Однако боль – важный признак, в том числе серьёзных нарушений в организме. Из-за её игнорирования треть больных с острой хирургической патологией поступает в больницу с опозданием, и порой такое промедление может стоить жизни [9].

Особенно тяжёлая ситуация наблюдалась в начале двухтысячных. Так, телереклама того времени слабительного «Форлакс» преувеличивала свойства препарата: показывала, что действие его наступает моментально, когда на деле на это уходят сутки-двое. Более современные примеры – ЛП «Мезим», в рекламе которого умалчивается факт того, что он противопоказан больным панкреатитом. В рекламном ролике «Колдрекса» замалчиваются не только противопоказания, но и особенности взаимодействия препарата с парацетамолом (совместный приём невозможен). Несколько иная ситуация с противовоспалительным средством «Фастумгелем». Основная проблема кроется в умалчивании информации о том, что продолжительный приём лекарства способен сделать больному хуже вследствие возникновения симптомов повышенной чувствительности. И если сокрытие информации (её не озвучивание) в примерах выше может не выглядеть слишком опасным, то в случае с «Солпадеином» маркетологи не включили в ролик данные о составе ЛП: что он содержит кодеин, вызывающий устойчивое привыкание.

К сожалению, в России не ведётся официальная статистика смертности от побочных эффектов ЛС, поэтому об истинном вреде агрессивного маркетинга в сфере фармации можно только догадываться. Тем не менее, даже уже имеющихся фактов достаточно, чтобы задаться вопросом: какие биоэтические проблемы связаны с такой рекламной стратегией и каким образом их можно решить?

#### **Взгляд со стороны принципов биоэтики на тактику агрессивного маркетинга: проблемы и пути их решения.**

Одной из основных биоэтических проблем агрессивного маркетинга является прямое воздействие на нашу психику и эмоциональное состояние. Нечестные рекламные техники, такие как создание необходимости или искусственное увеличение желания приобрести товар, услугу, могут привести к негативным последствиям для психического здоровья и самооценки потребителей. В качестве примеров можно привести следующий маркетинговый ход.

«Метод пробуждения страха». Этот тип рекламы создаёт в воображении зрителя угрозу и страх перед тем, что может случиться с человеком, если он не приобретёт конкретный товар. Такая реклама считается наиболее популярной в России, и отлично действует на отечественного потребителя. Примером может послужить ролик, согласно сюжету которого ребенок заболел из-за того, что не принимал определённый вид витаминов. Естественно, любой родитель хочет, чтобы его дитя было здоровым – тут срабатывает тонкое и вместе с тем мощное воздействие на чувство вины и страха, которое есть у каждого отца и матери. Подобный, нарушающий этические нормы, приём можно встретить в рекламе «Анаферона Детского».

Первым шагом к решению указанной проблемы должна стать осознанность и ответственность со стороны компаний и маркетологов. При разработке рекламных кампаний следует придерживаться принципов этики и соблюдать правила конкуренции. Кроме того, важно сосредоточиться на образовании и просвещении потребителей. Повышение осведомленности о маркетинговых методах и их негативном влиянии на личное благополучие поможет людям лучше понимать и определять свои реальные потребности. Например, краткие, но подробные анимационные ролики о действии ЛС могут дать потребителям понимание механизма действия, при этом не мимикрируя под непреложную истину.

Вторая проблема связана с дезинформацией потребителя посредством рекламы, что может навредить его физическому здоровью. Так, довольно часто рекламные ролики заявляют об уникальной эффективности ЛП, но забывают предупредить о возможных побочных эффектах. Это, в свою очередь, может вызвать серьезные последствия для здоровья покупателей. Например, много неприятностей может принести самолечение препаратами, содержащими парацетамол. Он является основой примерно 30 препаратов, большинство из которых благодаря рекламе у нас на слуху: «Эффералган», «Колдрекс», «Тайленол», «Калпол», «Фервекс», «Солпаденин», «Тера-флю». Их широко «преподносят» и как обезболивающее средство, и как ЛП при гриппе, но регулярное и продолжительное применение любого из таких препаратов может оказать серьезный вред на печень и почки, а передозировка приведет к уже необратимым последствиям.

Третьей проблемой агрессивного маркетинга является нарушение границ личной жизни и конфиденциальности. Например, потребитель оформляет себе накопительную или скидочную карту в той или иной сети аптек. В свою очередь недобросовестные компании могут использовать доверенные им номера телефонов с целью навязчивого продвижения своих товаров и услуг: осуществлять холодные звонки (зачастую даже не от человека, а от программы, которая читает записанный текст), или отправлять СМС-сообщения. Всё это создает излишнюю нагрузку на мозг потребителя: переизбыток получаемой информации, как известно, сильно снижает концентрацию, внимание человека и провоцирует возникновение стрессовых реакций. Как следствие, от подобной маркетинговой стратегии страдает здоровье людей и выполнение ими рабочих и домашних обязанностей, что, в свою очередь, может усилить уже созданный стресс и замкнуть порочный круг. Более того, методы агрессивной рекламы зачастую нарушают конфиденциальность данных потребителей в онлайн-среде.

В качестве решения можно предложить следующее: ужесточить ответственность фармацевтических компаний перед законом за использование методов агрессивного маркетинга, также на законодательном уровне закрепить обязанность фармацевтических компаний поддерживать ясную политику конфиденциальности и защищать данные потребителей, в том числе оберегая их от несанкционированного доступа и использования. [10,11]

Четвертая проблема связана с распространением на просторах сети рекламы психотропных сильнодействующих препаратов, при том, что, согласно российскому законодательству, это запрещено. В качестве решения проблемы стоит рассмотреть создание специального комитета (по типу «Лиги безопасного интернета»), который будет исследовать наличие в интернет-пространстве подобных объявлений. Также он сможет штрафовать их авторов, запрещать им доступ к сети и удалять сами публикации из публичного доступа.

Пятая проблема связана с обесцениванием болезней граждан. Дело в том, что реклама ЛП создается таким образом, что возникает впечатление, будто, приняв одну таблетку, человек способен вылечиться от своего недуга. Или другая ситуация, когда реклама подчёркивает, что, не приняв таблетку от конкретного производителя, человек никогда не вылечится. В итоге агрессивный маркетинг может предлагать простое решение сложным проблемам со здоровьем, настойчиво подталкивая больного выбрать именно этот ЛП, а не какой-либо другой. При том, что даже в рекламе других сильнодействующих продуктов, в том числе алкоголя и табака, подразумевается некий выбор совершить покупку или отказаться от неё без использования запугиваний и манипуляций на случай, если потребитель предпочтет второй вариант.

Получается, что агрессивный маркетинг оказывает сильное моральное давление на пациента, заставляя его сделать выбор в пользу покупки определенного товара конкретного производителя. К сожалению, подобная стратегия работает не только с больными, но и с их лечащими врачами. Последние могут основывать свои предписания не на научных исследованиях, статьях, а на их рекламном образе, который мог сформироваться на том или ином взаимодействии с представителями фармацевтической фирмы. По статистике большинство врачей избегает подобного, но все равно остается

некоторый процент тех, кто подвергается воздействиям недобросовестной рекламы. В данном случае работают принципы психологии: чем чаще повторять информацию, тем вероятнее, что это вспомнится первым при вопросе в аптеке.

Таким образом, главная проблема в рекламе безрецептурных ЛП – это создание впечатления, что нет необходимости в медицинской консультации, диагностики и лечения, что достаточно самодиагноза и выводов из него, что эффект лекарств гарантировано не сопровождается побочными эффектами, усиленное навязывание мысли об ухудшении здоровья пациента без приема данного лекарства.

Принципы биоэтики должны быть основой при разработке маркетинговых стратегий. Стремление к прибыли не должно перевешивать этические принципы и уважение к потребителям. Соблюдение этических норм и ответственные действия всех сторон – это путь к устойчивому и эффективному маркетингу ЛС. Реклама всех без исключения фармацевтических препаратов должна быть не только креативной, запоминающейся, яркой, а прежде всего правдивой, активной, не вводящей в заблуждение потребителей.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

04.51.69 Социология медицины и здравоохранения

61.01.14 Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама

62.01.14 Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 13.03.2006 № 38 «О рекламе» // Российская газета. 2006. N 4017.
2. Кудряшова А. И., Ростова Н. Б. Реклама – метод продвижения лекарств на рынок или источник информации о лекарственных препаратах? // Российский медицинский журнал. 2016. Т. 22. N 2. С. 91-94.
3. Семёнова А. И. Агрессивный маркетинг как инструмент конкурентной борьбы // НИРС-77: материалы 78-й научно-практической конференции студентов, Минск, 24 апреля 2022 г. / Белорусский национальный технический университет; сост.: Е. С. Голубцова, А. Н. Шавель, П. И. Мартинович. Минск: БНТУ, 2022. С. 394.
4. Odintsova E. Aggressive marketing as an effective way to promote products and services // Мир в XXI веке: экономические, политические и социокультурные аспекты: материалы XII Международной студенческой научно-практической конференции на иностранных языках, Минск, 25 ноября 2022 г. Минск, 2022. С. 200-201.
5. Рюмшин А. В. Эффективность применения стратегии агрессивного маркетинга на этапе становления хозяйствующего субъекта // Экономика и социум. 2015. Т. 4. N 17. С. 1270-1273.
6. Lexchin J., Mintzes B. Opioid marketing to Canadian doctors hyped benefits, downplayed harms // The conversation. Available at: <https://theconversation.com/opioid-marketing-to-canadian-doctors-hyped-benefits-downplayed-harms-132732> (Accessed: 11.11. 2023)
7. Mohiuddin M., Rashid S., Shuvro M., Nahar N., Ahmed S. Qualitative insights into promotion of pharmaceutical products in Bangladesh: how ethical are the practices? // BMC Med Ethics. 2015. Vol. 16(80). P. 1-9. DOI 10.1186/s12910-015-0075-z
8. Марданов Р. Таблетка вне закона. Агрессивная реклама лекарств становится причиной 70 процентов всех отравлений // RGRU. URL : <https://rg.ru/2004/03/24/tabletki.html> (дата обращения: 11.11. 2023)
9. Седакова Е. Конкуренция на фармацевтическом рынке как проблема биоэтики // Московские аптеки. URL : <https://mosapteki.ru/material/konkurenciya-na-farmaceuticheskom-rynke-kak-problema-bioetiki-10090> (дата обращения: 11.11. 2023)
10. Amitava G. The Case on Ethical Code for Marketing Medicines // Peoples democracy. Available at: [https://peoplesdemocracy.in/2022/0918\\_pd/case-ethical-code-marketing-medicines](https://peoplesdemocracy.in/2022/0918_pd/case-ethical-code-marketing-medicines) (Accessed: 20.11.2023).

## SUMMARY

### THE PROBLEM OF AGGRESSIVE MARKETING OF MEDICINES FROM A BIOETHICAL POINT OF VIEW

**Dzhuga M.V.**, 3<sup>rd</sup> year student, **Fedorova K.I.**, 3<sup>rd</sup> year student, **Zhaga A.S.**, 3<sup>rd</sup> year student

Supervisor: **Neronov A.V.**, Candidate of Cultural Studies,

Associate Professor of the Department of Social and Humanitarian Disciplines

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** mariya.dzhuga@spcpcu.ru

This article discusses the main problems associated with the use of aggressive marketing in the turnover of medicines. The turnover of medicines is currently connected in one way or another with their advertising in the information environment. To date, legislation cannot fully regulate all aspects of the marketing of medicines in various information sources, as a result of which pharmaceutical companies, in order to extract more profit, resort to aggressive measures to promote their products. Special attention is paid to the consideration of bioethical principles violated in the case of the use of aggressive marketing tactics. Also, some ways of solving the problems arising from the use of aggressive marketing by pharmaceutical companies in their strategy for the promotion of medicines were considered

**Key words:** *aggressive marketing, medicines, principles of drug marketing, bioethics, problems of advertising medicines.*

## REFERENCES

1. Federal'nyj zakon ot 13.03.2006 № 38 «O reklame» // Rossijskaya gazeta. 2006. N 4017. (In Russ)

2. Kudryashova A. I., Rostova N. B. Advertising – a method of promoting medicines to the market or a source of information about medicines? // Russian Medical Journal. 2016. Vol. 22(2). P. 91-94. (In Russ)
3. Semyonova A. I. Agressivnyj marketing kak instrument konkurentnoj bor'by // NIRS-77: materialy 78-j nauchno-prakticheskoj konferencii studentov, Minsk, 24 aprelya 2022 g. / Belorusskij nacional'nyj tekhnicheskij universitet ; sost.: E. S. Golubcova, A. N. SHavel', P. I. Martinovich. Minsk: BNTU, 2022. P. 394. (In Russ)
4. Odintsova E. Aggressive marketing as an effective way to promote products and services // The world in the 21st century: economic, political and sociocultural aspects: materials of the XII International Student Scientific and Practical Conference in Foreign Languages, Minsk, November 25, 2022. Minsk, 2022. P. 200-201.
5. Ryumshin A. V. Effektivnost' primeneniya strategii agressivnogo marketinga na etape stanovleniya hozyajstvuyushchego sub'ekta // Ekonomika i socium. 2015. Vol. 4(17). P. 12701273. (In Russ)
6. Lexchin J., Mintzes B. Opioid marketing to Canadian doctors hyped benefits, downplayed harms // The conversation. Available at: <https://theconversation.com/opioid-marketing-to-canadian-doctors-hyped-benefits-downplayed-harms-132732> (Accessed: 11.11. 2023)
7. Mohiuddin M., Rashid S., Shuvro M., Nahar N., Ahmed S. Qualitative insights into promotion of pharmaceutical products in Bangladesh: how ethical are the practices? // BMC Med Ethics. 2015. Vol.16(80). P. 1-9. DOI 10.1186/s12910-015-0075-z
8. Mardanov R. Tabletki vne zakona. Agressivnaya reklama lekarstv stanovitsya prichinoj 70 procentov vsekh otravlenij // RGRU. Available at: <https://rg.ru/2004/03/24/tabletki.html> (Accessed: 11.11. 2023). (In Russ)
9. Sedakova E. Konkurenciya na farmacevticheskom rynke kak problema bioetiki // Moskovskie apteki. Available at: <https://mosapteki.ru/material/konkurenciya-na-farmaceuticheskom-rynke-kak-problema-bioetiki-10090> (Accessed: 11.11.2023). (In Russ)
10. Amitava G. The Case on Ethical Code for Marketing Medicines // Peoples democracy. Available at: [https://peoplesdemocracy.in/2022/0918\\_pd/case-ethical-code-marketing-medicines](https://peoplesdemocracy.in/2022/0918_pd/case-ethical-code-marketing-medicines) (Accessed: 20.11.2023).

УДК 316.752

## Я РУССКИЙ: ОСОБЕННОСТИ САМОИДЕНТИФИКАЦИИ СТУДЕНТОВ СПХФУ

Жага А.С., студ. 3 курса, Меркулова Е.А., студ. 3 курса

Руководитель: Завершинская Н.А., канд. философ. наук, зам. завед. кафедрой социально-гуманитарных дисциплин, доцент (ORCID: 0000-0003-1107-3064)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

**E-mail:** [anna.zhaga@spcspu.ru](mailto:anna.zhaga@spcspu.ru)

В статье рассматривается проблема кризиса идентичности современного человека и русского народа как самобытной общности. Подчеркиваются уникальные культурные, исторические и духовные черты, которые отличают русский народ от других народов мира. Особое внимание уделяется молодёжи, которая также сталкивается с проблемой гражданской самоидентификации. С целью определения основных трендов самоидентификации студентов 2 и 3 курсов СПХФУ авторами был проведён социологический опрос. В результате было выявлено, что степень сформированности российской идентичности студентов СПХФУ по основным идентификационным компонентам можно считать удовлетворительной.

**Ключевые слова:** *самоидентификация, русский народ, русский национальный характер, сплоченность, гомогенность, студенчество.*

Проблема самоидентификации человека относится к одному из наиболее серьезных вызовов, стоящих перед человечеством. В современной России также наблюдаются процессы, связанные с кризисом русской идентичности, с потерей смыслов, обеспечивающих сплоченность русского народа. Монархическая модель, ранее выступавшая надёжной основой русской идентичности, более не актуальна. Советские смыслы, по мнению А.Г. Дугина и других исследователей, были утрачены и, как следствие, сегодня наблюдается отсутствие общей идеи, которая могла бы стать фундаментом русской самоидентификации. Это, в свою очередь, приводит к возникновению серьезных сложностей в консолидации русского народа [1, с. 180-181; 2; 3].

К наиболее значимым проявлениям идентификационных проблем россиян относятся: во-первых, высокая степень атомизации российского общества (в том числе его титульной нации – русских), в основе которой лежит культ индивидуализма, денег и потребительской психологии, стимулированных либерально-капиталистическим вектором развития России; во-вторых, частичная утрата самобытных черт русской культурой вследствие культурной экспансии, осуществляемой западными странами, сопровождаемой внедрением западных ценностей и ориентации на них, что особенно заметно в продуктах массовой культуры: кинофильмах и музыке; в-третьих, слабый уровень сопричастности некоторых представителей российского общества с судьбой России, особенно проявляющийся во время проведения СВО (специальной военной операции) в позиции пацифизма и в продвижении хэштега «#нетвойне» вплоть до активного публичного осуждения действий России как агрессора; наконец, в-четвертых, индифферентность некоторой части отечественной молодежи к политике и ее незаинтересованность в том, что происходит на Донбассе и на полях сражений.

Вызовы, с которыми сталкиваются сегодня процессы национальной самоидентификации, обусловили цели данного исследования – определить параметры, на основании которых можно решить вопрос о том, кого считать русским; рассмотреть особенности гражданской самоидентификации студенческой молодежи, обучающейся в СПХФУ.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Охарактеризовать основные черты национального характера русского народа.
2. Раскрыть идентификационные основания российской идентичности и выделить основные компоненты, отражающие степень сформированности российской идентичности.
3. Оценить меру сформированности компонентов российской идентичности и характер идентификационных оснований у студентов СПХФУ.

Настоящее исследование базируется на результатах изучения, систематизации и обобщения опубликованных научных работ по теории идентичности, по концептуализации русскими философами Лосским Н.О., Достоевским Ф.М., Дугиным А.Г., объединяющих начал русской нации, а также на проведенном авторами социологическом опросе студентов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПХФУ). Объектом исследования стали студенты 2 и 3 курсов специалитета СПХФУ. В исследовании приняли участие 25 студентов фармацевтического факультета, будущие провизоры. Из них 3 человека – студенты 2 курса (12 %), 22 человека (88 %) – студенты 3 курса.

Методами исследования, при помощи которых достигаются поставленные цели, являются аксиологический, дескриптивный и социологический методы, позволившие описать содержание вызовов и решений, связанных с современным кризисом идентичности, переживаемым Россией, а также понять и адекватно объяснить процессы гражданской самоидентификации студенческой молодежи. В качестве основы социологического исследования была избрана методика, сконструированная К. Личем и переработанная И. М. Кузнецовым из Института социологии ФНИСЦ РАН [4].

Под самоидентификацией понимается комплексная деятельность человека по самоопределению, результатом которого является тождество человека с самим собой. Важно отметить, что такая деятельность есть плод личных усилий и воли индивида [5, с. 50].

Идентификация человека основана на ценностях и нормах, исторически сформировавшихся в процессе развития общества [6]. Определяя черты русского национального характера, Н.О. Лосский к ним относит: религиозность; способность к высшим формам опыта (чуткость русского народа к различению добра и зла, к восприятию чужих душевных терзаний); стремление к поиску смысла жизни; силу воли, проявляющуюся в страстности русского человека как в политической, так и в религиозной жизни, в преодолении нравственных недостатков; свободолобни, высшим выражением которого является свобода духа; доброта, отсутствию злопамятности; но жестокости, несмотря на доброту, в отношении близких [7].

А.Г. Дугин объединяющие начала русской нации связывает с православием и мессианством русского народа как наследника Византии; с традиционной общиной и соборностью; с евразийством и историческим и цивилизационным предназначением России; со стремлением к независимости, в том числе культурно-политической и геополитической [1].

Ф.М. Достоевский, как глубокий знаток русской души, усматривает в православии начало нравственности и совести русского человека.

Таким образом, в представлении выдающихся русских философов обозначены основные этническо-национальные особенности русского человека.

Основные компоненты измерения сформированности российской идентичности опираются на методику, сконструированную К. Личем и переработанную И. М. Кузнецовым из Института социологии ФНИСЦ РАН [4], авторами выделены блоки из 13 суждений, которые отражают степень сформированности пяти компонентов российской идентичности.

Первый компонент – степень сплоченности, т.е. психологическая связь с другими членами сообщества и приверженность к определенным общим ценностям. В нашем случае она фиксируется оценкой согласия с суждениями: «Я чувствую свою связь с россиянами», «Я во всем солидарен с россиянами», «Я намерен поддерживать Россию, даже если она не права».

Второй компонент – мера удовлетворенности принадлежности к сообществу, характеризующаяся степенью позитивных эмоций по отношению к сообществу и факту своей принадлежности к нему. В нашей работе она фиксируется степенью согласия с суждениями: «Я думаю, что россиянам есть чем гордиться», «Мне приятно осознавать себя частью российского сообщества», «Мир был бы лучше, если бы люди в других странах были больше похожи на людей в России».

Третий компонент – степень рельефности, с помощью которой возможно оценить место принадлежности к данному сообществу в структуре Я-концепции индивида. В нашем случае она фиксируется мерой согласия с суждениями: «Принадлежность к россиянам – важная часть моего представления о себе», «Принадлежность к россиянам накладывает отпечаток на мою личность», «У меня не сложилось ясного представления о себе».

Четвертый компонент – самостереотипизация, характеризующая меру убежденности в схожести индивида с другими членами сообщества, к которому он себя причисляет. В нашей работе она измеряется мерой согласия с суждениями: «У меня много общего со среднестатистическим россиянином», «По характеру я похож на среднестатистического россиянина».

Пятый компонент – гомогенность, иначе степень убежденности в отличии членов данного сообщества от членов других таких же сообществ по бытовой культуре, ценностям и образу жизни. В нашей работе она фиксируется степенью согласия с суждениями: «У россиян много общего между собой», «Все россияне по характеру очень похожи друг на друга».

В данном исследовании каждый компонент оценивается посредством меры согласия, которая может варьироваться от 0 до 4 баллов, при этом вычисляется средний показатель согласия. Он в свою очередь фиксируется как «низкий» (до 2 баллов), «средний» (от 2 до 3 баллов) и «высокий» (свыше 3 баллов).

При помощи сформированной методики исследования предпринята попытка дать общий срез российской идентичности студентов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (далее – СПХФУ), обучающихся на втором и третьем курсах фармацевтического факультета.

Будущее России зависит от молодых профессионалов, способных решать сложные задачи, стоящие перед страной. Для этого важно содействовать формированию зрелой гражданской идентичности студенческой молодежи. Результаты проведенного социологического опроса позволяют определить основные тренды самоидентификации студентов 2 и 3 курсов СПХФУ, однако их не следует экстраполировать на всё российское студенчество. Полученные данные могут стать базой для дальнейших исследований гражданской идентичности российских студентов.

Степень сформированности 5 компонентов идентичности в долях процентов приведена в таблице 1. Оценка проводится на основе среднего показателя согласия с суждениями, характеризующими каждый из компонентов идентичности.

**Таблица 1 – Мера сформированности компонентов российской идентичности, %**

Компоненты идентичности	Мера сформированности компонентов идентичности		
	Высокая	Средняя	Низкая
Сплоченность	41	38	21
Удовлетворенность	48	38	14
Рельефность	40	31	29
Самостереотипизация	14	63	23
Гомогенность	32	54	14

Как следует из данных, представленных в таблице 1, в профиле российской идентичности студентов СПХФУ фармацевтического факультета 2-3-го курсов высокая мера сформированности характерна для показателей удовлетворенности, сплоченности и рельефности, когда как средняя мера сформированности преобладает относительно показателей самостереотипизации и гомогенности. На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что существенный вклад в общий уровень российской идентичности вносят эмоциональный и психологический компоненты. Важно подчеркнуть, что при этом несколько преобладает показатель удовлетворенности, как отличающийся наиболее высоким уровнем сформированности. На втором месте находится показатель сплоченности, на третьем – рельефности, что в целом коррелирует с данными, полученными в уже имеющихся исследованиях (в исследовании И. М. Кузнецова «Особенности профиля российской идентичности: опыт многомерного подхода (на примере Республики Саха (Якутия)»)) [4].

Таким образом, для российской идентичности студентов СПХФУ характерно преобладание показателей «личного вклада» наряду со средней степенью сформированности показателей, характеризующих представление о российском обществе как о целостном коллективе.

В этой связи особый интерес представляют структура и содержание представлений, служащих основой для объединения всех граждан России в единое общество. В таб. 2 представлена частота упоминания соответствующих идентификационных оснований российской идентичности, которые определены при ответе студентов на вопрос: «Что из перечисленного больше всего объединяет Вас со всеми россиянами, гражданами Российской Федерации?».

**Таблица 2 – Идентификационные основания российской идентичности 2023 г., %**

Что из перечисленного больше всего объединяет Вас со всеми россиянами, гражданами Российской Федерации?	Частота упоминания
Общее государство	43
Родная земля, территория, природа	64
Русский язык	71
Историческое прошлое	64
Ответственность за судьбу страны	64
Общие символы (флаг, герб)	50
Культура	64
Обычаи, праздники	50

На основе представленных в таблице 2 данных, можно сделать вывод, что для студентов СПХФУ объединяющим их с другими россиянами факторами являются русский язык, культура, историческое прошлое, родная земля (территория, природа), ответственность за судьбу страны.

Таким образом, студенты СПХФУ среди идентификационных оснований выбирают историко-культурные и территориальные факторы, что говорит о наличии потенциала формирования новой объединяющей русской идентификации.

Итак, в условиях трансформации современного мира возникают проблемы, связанные с кризисом идентичности современного человека, включая процессы самоидентификации русского народа как самобытной общности. Под самобытностью русского народа понимаются уникальные культурные, исторические и духовные черты, которые отличают русский народ от других народов мира.

Российская молодежь также, как и весь наш народ, решает проблему своей гражданской самоидентификации. При этом с оптимизмом можно утверждать, что степень сформированности российской идентичности студентов СПХФУ по основным идентификационным компонентам удовлетворительна, а по идентификационным основаниям, несомненно, обладает определенным потенциалом.

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

02.41.51 Личность, массы и общество

04.21.31 Ценностно-нормативная структура общества

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дугин А.Г. Основы геополитики. Москва : Арктогея, 1997. 599 с.
2. Яковлева Е. О десуверенизации республик, русской и якутской идентичности, великой идее и тотальном бесстыдстве элит: интервью с Дугиным А. от 19.12.2012 // Международное евразийское движение. URL: <http://med.org.ru/article/4714?ysclid=ltgylbmdmn427027250> (дата обращения 07.03.2024)
3. Жаде З. А Проблема идентичности в современных теориях // Философия и общество. 2007. N 2(46). С. 173-184.
4. Кузнецов И. М. Особенности профиля российской идентичности: опыт многомерного подхода (на примере Республики Саха (Якутия)) // Вестник института социологии. 2023. Т. 14. N 3. С. 88–111. DOI: 10.19181/vis.2023.14.3.6
5. Кеидия К. З Философское понимание самоидентификации в бытийной структуре личности // Вестник ОГУ. 2012. N 1(137). С. 50-55.
6. Дряева Э. Д. Основные концепции самоидентификации личности в социокультурном контексте: генезис и развитие // Современные проблемы науки и образования: сетевое издание. 2014. N 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=13286> (дата обращения 07.03.2024)
7. Бажов С. И. Проблема русского национального этоса в отечественной философии XIX начала XX вв. // Вопросы культурологии и истории. 2010. N 4(XVIII). С. 31-37.

### SUMMARY

#### I AM RUSSIAN: FEATURES OF SELF-IDENTIFICATION SPCU STUDENTS

**Zhaga A.S.**, 3<sup>rd</sup> year student, **Merkulova E.A.**, 3<sup>rd</sup> year student

Academic adviser: **Zavershinskaia N.A.**, Candidate of Philosophical Sciences, Deputy Head of the Department of Social and Humanitarian Disciplines, Associate Professor, (ORCID: 0000-0003-1107-3064)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** [anna.zhaga@spcpu.ru](mailto:anna.zhaga@spcpu.ru)

The article considers the problem of the crisis of the identity of modern man and the Russian people as a distinctive community. The unique cultural, historical and spiritual features that distinguish the Russian people from other peoples of the world are emphasized. Particular attention is paid to youth, who also face the problem of civil self-identification. The authors also conducted a sociological survey in order to determine the main trends in self-identification of students of 2 and 3 courses of SPCPU. As a result, it was revealed that the degree of formation of the Russian identity of SPCPU students in the main identification components can be considered satisfactory.

**Key words:** *self-identification, Russian people, Russian national character, cohesion, homogeneity, students.*

### REFERENCES

1. Dugin A.G. Osnovy geopolitiki. Moscow : Arktogeya, 1997. 599 p.
2. Yakovleva E. O desuverenizacii respublik, russkoj i yakutskoj identichnosti, velikoj idее i total'nom besstydstve elit : interv'y u s Duginym A. ot 19.12.2012 // Mezhdunarodnoe evrazijskoe dvizhenie. Available at: <http://med.org.ru/article/4714?ysclid=ltgylbmdmn427027250> (Accessed: 07.03.2024)
3. Zhade Z. A Problema identichnosti v sovremennyh teoriyah // Filosofiya i obshchestvo. 2007. N 2(46). P. 173-184.
4. Kuznecov I. M. Osobennosti profilya rossijskoj identichnosti: opyt mnogomernogo podhoda (na primere Respubliki Saha (Yakutiya)) // Vestnik instituta sociologii. 2023. Vol. 14(3). P. 88–111. DOI: 10.19181/vis.2023.14.3.6
5. Keidiya K. Z Filosofskoe ponimanie samoidentifikacii v byt'noj strukture lichnosti // Vestnik OGU. 2012. N 1(137). P. 50-55.
6. Dryaeva E. D. Osnovnye koncepcii samoidentifikacii lichnosti v sociokul'turnom kontekste: genезis i razvitie // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya : setevoe izdanie. 2014. N 3. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=13286> (Accessed: 07.03.2024)
7. Bazhov S. I. Problema russkogo nacional'nogo etosa v otechestvennoj filosofii XIX nachala ХХ вв. // Voprosy kul'turologii i istorii. 2010. N 4(XVIII). P. 31-37.

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПРОБЛЕМЫ

Красова Е.К., асп. 1 курса (ORCID: 0000-0001-7785-4256)

Руководители: Неронова М.Ю., к.филос.наук, доцент кафедры социально-гуманитарных дисциплин

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А, Российская Федерация

E-mail: elena.krasova@spcru.ru

В статье рассмотрены методологические аспекты психосоматической проблемы. Рассмотрены основные понятия психосоматики, история становления ее как раздела медицинской науки, особенности и проблематика диагностики психосоматических заболеваний. Проведенный анализ литературы показал, что интегративность научных и практических принципов психосоматики была на длительное время утрачена. Новые клинико-биологические данные и опыт организации различных форм медицинской помощи в настоящее время способствуют восстановлению интегративных подходов в медицине, в том числе в психосоматике. Существует множество моделей и принципов диагностики психосоматических заболеваний, однако все они требуют более детального исследования.

**Ключевые слова:** *психосоматика, психосоматические заболевания, методологические аспекты.*

Психосоматика (греч. *psyche* – душа, *soma* – тело) – направление в медицине и психологии, занимающееся изучением влияния психологических (преимущественно психогенных) факторов на возникновение и последующую динамику соматических заболеваний [1]. Согласно главному положению этого направления в основе психосоматического заболевания лежит реакция на эмоциональное переживание, сопровождающаяся функциональными изменениями и патологическими нарушениями в органах [2].

В последние несколько десятилетий внимание отечественных исследователей значительно возросло к механизмам возникновения, течения, а также лечения психосоматических расстройств, в частности, у детей. Статистика свидетельствует, что от 15 до 60 % пациентов, обращающихся к врачам общей практики, страдают психосоматическими заболеваниями [3].

На современном этапе развития медицины доказано влияние личностных (характерологических) свойств и психопатологических расстройств пациентов на предрасположенность к развитию более 40 соматических заболеваний, среди которых наиболее распространенными являются ИБС, АГ, сердечные аритмии (экстрасистолия, тахикардия, фибрилляция предсердий), бронхиальная астма, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ревматоидный артрит, различные виды дерматитов и дерматозов и онкологической патологии [4].

По данным исследований по оценке эффективности лечения кардиологических патологий психосоматического генеза, установлено, что до 69,3 % пациентов отмечают улучшение самочувствия, из них 10,2 % отмечают значимое улучшение. Исследование, проводимое в психосоматическом отделении, показало, что 100 % пациентов выписаны с улучшением как соматического, так и психического состояния [4, 5].

**Целью** работы являлся анализ методологических аспектов психосоматической проблемы. Методы реализованные в работе – исторический и дескриптивный, позволившие рассмотреть процесс становления психосоматики как направления в медицине и психологии, а также описать существующие модели и принципы диагностики и лечения психосоматических заболеваний.

**Задачи** работы:

1. Сформулировать понятие психосоматики и ее значение в современной медицине.
2. Рассмотреть путь становления психосоматики как науки в России.
3. Провести анализ методологических аспектов психосоматической проблемы на основе литературного обзора по публикациям.
4. Охарактеризовать существующие модели и принципы диагностики и лечения психосоматических заболеваний.

С самого начала своего существования в России психосоматика развивалась в области медицины. Ее основу закладывали виднейшие клиницисты XIX века, которые были убеждены в том факте, что болезнь, как процесс, не может быть обусловлена лишь биологическими факторами. Величайшие основоположники научной медицины в России, такие как М.Я. Мудров, Н.И. Пирогов, Г.А. Захарьин, С.П. Боткин, И.М. Балинский, С.С. Корсаков отмечали необходимость учета психологии больного и призывали следовать принципу, обозначенному еще Гиппократом, «лечить больного, а не болезнь» [6,7].

Тезис «лечить не болезнь, а больного» определял практику выдающихся русских врачей в период XVIII–XIX веков. Психологические исследования психосоматических соотношений на протяжении длительного периода не занимали соответствующего места в российской науке. На то была причина, кроющаяся, по всей видимости, в идеологическом аспекте. В связи с развитием и укоренением доктрины коммунизма в России росла критика учений З. Фрейда – основоположника теоретических основ психосоматики на западе. В дальнейшем деятельность сторонников психоанализа по Фрейду была под запретом [8]. Поэтому, классический психоанализ З. Фрейда для объяснения генеза психосоматических расстройств в отечественной науке долгое время заменялся одной из ведущих теорий, объясняющей возникновение психосоматических расстройств, – кортико-висцеральной. В ее основу легли работы И.М. Сеченова о рефлекторных

основах психической деятельности, о единстве соматических и психических проявлений и всемирно известные работы И.П. Павлова, посвященных изучению условных рефлексов, механизмов высшей нервной деятельности.

Продолжением кортико-висцеральной теории стала теория кортико-висцеральных взаимодействий К.М. Быкова и И.Т. Курцина, длительное время занимавшая ведущее место. Исследователям удалось доказать тот факт, что кора головного мозга может непосредственно влиять на состояние внутренних органов (по механизму условных рефлексов) и, соответственно, непосредственной причиной психосоматических заболеваний служит нарушение динамики физиологических процессов (баланса возбуждения и торможения) на уровне коры головного мозга. Пусковым механизмом психосоматических расстройств могут быть факторы внешней и внутренней среды, приводящие к конфликтной ситуации между возбуждением и торможением в коре и подкорке, что в конечном итоге вызывает невроз или психоз. Авторами теории также было сделано заключение о том, что в большинстве случаев носителями психосоматических расстройств являются личности со слабым и неуравновешенно-сильным типом нервной системы. Избирательность локализации болезненного процесса, по мнению К.М. Быкова и И.Т. Курцина, связана с функциональным состоянием органа, его повышенной реактивностью и пониженной сопротивляемостью [9-10].

Еще одну теорию, объясняющую возникновение психосоматических расстройств, предложил основатель отечественной нейропсихологии А.Р. Лурия (1977). Он отмечал: «По существу вся медицина является психосоматической. Нет только соматических или только психических болезней, а есть лишь живой процесс в живом организме; его жизненность и состоит в том, что он объединяет в себе и психическую, и соматическую сторону болезни» [11].

Психология отношений В.Н. Мясищева (1960) считается теоретической основой отечественной клинической психологии и психотерапии и занимает особое положение, поскольку на ее основе автором была разработана социально-психологическая концепция невроза и психотерапии в 1935–1939-х годах. Каждый человек с первых дней своей жизни оказывается включенным в систему объективных отношений окружающих его людей к действительности. Он оказывается включенным и в систему отношений этих людей друг к другу и к нему самому [12].

Психосоматика как самостоятельная наука стала закладываться в 80-е годы прошлого века. Первыми работами, посвященными проблеме психосоматики, были: в 1981 году Ю.М. Губачева и Е.М. Стабровского и в 1986 году В.Д. Тополянского и М.В. Струковской. За ними следовали работы по телесно-ориентированной психосоматике: А.Ш. Тхостова; Г.А. Ариной, Г.Г. Николаева; М.Е. Сандомирского и др. Несколько позже оформился интерес к психосоматическим расстройствам у детей: Ю.Ф. Антропов; Ю.С. Шевченко; И.П. Брызгунов; В.В. Ковалев; Н.А. Эйдемиллер, В.В. Юстицкий; Д.Н. Исаев; Е.Т. Соколова, В.В. Николаева, и др.

Рядом отечественных исследователей (А.Б. Смулевич, С.А. Кулаков, Н.Д. Лакосина и М.М. Трунова) рассматривалась клиническая гипотеза механизмов формирования психосоматических расстройств. Ученые высказали мнение о генезе психосоматических расстройств на основе соматизации психогенных депрессий. В качестве возможного механизма этого процесса они отмечали психосоматический цикл, при котором психогенное и соматогенное поочередно выступают то причиной, то следствием. Возникновение данных циклов, в свою очередь, связано со снижением порога реагирования на стресс. Отмечалось, что процесс соматизации аффекта у женщин протекает более интенсивно, чем у мужчин [13].

Принцип мультимодальности в диагностике активно поддерживался С.А. Кулаковым (2007). Под мультимодальной диагностикой подразумевается умение интегрировать информацию, полученную разными методами, при этом диагност должен располагать определенными фундаментальными познаниями в диагностике, быть близко знаком с разносторонними методами и уметь интегрировать данные диагностики, и использовать их для терапии [13].

В настоящее время психосоматика продолжает развиваться. К основной задаче этого направления относят – обеспечение комплексного, сочетанного подхода к пациенту в процессе лечения. Врачи уделяют внимание профилактическим мероприятиям, которые теперь включают не только регулярные (ежегодные) физикальные обследования, но и прохождение психологических тестов и обследований.

Несмотря на развитие направления, термин «психосоматика» остается размытым. В Международной классификации болезней одиннадцатого пересмотра существует группа соматоформных заболеваний, в МКБ-11 эти же болезни названы соматическим дистресс-синдромом. Ключевой проблемой остается внедрение психосоматики в интегративную медицину, в связи с возросшим числом убедительных доказательств в пользу общих механизмов развития ряда соматических заболеваний и психических расстройств. Под интегративной медициной понимается современная модель подхода к обследованию и лечению пациентов, находящихся в сфере ответственности и взаимодействия специалистов психосоматического направления и соматопсихиатрии [14].

К сожалению, интегративность научных и практических принципов была на длительное время в значительной мере утрачена. С учетом новых клинико-биологических данных и опыта организации различных форм медицинской помощи все более очевидной становится актуальность восстановления интегративных подходов в медицине. Наиболее интенсивные поиски взаимодействия и взаимопонимания проводятся в области психокордиологии. Стоит отметить общепризнанную связь сердечно-сосудистой патологии и аффективных расстройств (биполярного расстройства, рекуррентных депрессий, разнообразных расстройств аффективного спектра, включая тревожные и соматоформные расстройства) [14].

В настоящее время в психотерапевтической и психологической литературе существует множество разнообразных моделей, описывающих психосоматогенез [14]. Данные представлены в таблице.

**Таблица – Модели психосоматогенеза**

Модель	Описание
«Символическая» модель	«Символическая» модель исходит из того, что вытесненные в бессознательное потребности и конфликты «пытаются» пробиться в сознание через болезнь, символизирующую вытесненное. Болезненные симптомы напоминают нереализованные, заблокированные эмоции и действия.
«Энергетико-астеническая» модель	Модель «энергетико-астеническая», в качестве причины болезни полагает перерасход жизненной энергии на попытки разрешения внутриличностного конфликта и вследствие этого – недостаток энергии для борьбы с физическими болезнетворными факторами.
Энергетико-динамическая модель	«Энергетико-динамическая» модель рассматривает соматогенез таким образом: психическая энергия нереализованных желаний и потребностей ищет и находит патологический, обходной путь для своего выхода – в органы и части тела, создавая в них заболевания. Такая модель сближает представления европейской психосоматики и китайской медицины.
Модель «Дефицита впечатлений»	Модель «дефицита впечатлений» имеет в основе гипотезу, что эмоциональные впечатления, особенно положительные превращаются в нервной системе в вещества также необходимые организму, как витамины. Люди, которым внутренние конфликты не позволяют жить «здесь и сейчас» недополучают эмоциональных впечатлений и, как следствие, болеют.
«Физиологическая» или «стрессовая» модель	«Физиологическая» или «стрессовая» модель наиболее подробно пытается описать сам механизм превращения внутрипсихического конфликта в медицинский диагноз. «В норме» человек или удовлетворяет актуальную потребность или отказывается (временно или совсем) от ее удовлетворения. Однако в силу своей внутренней нецелостности он часто вместо этого продолжает неосознанно пытаться удовлетворить заблокированную потребность. Процесс удовлетворения потребностей, в свою очередь, связан с эмоциями, которые являют собой целостную реакцию психики и всего организма. Эмоциональные реакции включают в себя активизацию или угнетение таких важных физиологических процессов, как кровяное давление, пищеварение, иммунитет, внутренняя секреция и т.д. И эти процессы, «включенные» и «выключенные» на ненормально долгий срок, естественным образом приводят к болезням тела.
«Ретрофлексивная» модель	Модель «ретрофлексивная» исходит из того, что способом отказаться от удовлетворения «запрещенной» потребности человек неосознанно выбирает перенаправить на себя действия по ее удовлетворению, которые должны быть направлены во внешний мир.
«Функциональная» модель или модель «вторичной выгоды»	В «функциональной» модели или модели «вторичной выгоды» болезнь рассматривается, как компромисс между сторонами конфликта, и «детский», «патологический» способ удовлетворения потребности.
Модель «очищения»	Модель «очищения» также предполагает, что болезнь имеет свою функцию и может рассматриваться как частный случай «Функциональной» модели.
«Танатическая» модель	Болезнь осуществляет медленное самоубийство, причем потребность, стоящая за стремлением к смерти может быть разной природы
«Процессуальная» модель или модель «развития»	«Процессуальная» модель или модель «развития» рассматривает болезнь не как патологию, а как остановленный процесс развития самоидентичности. В самой болезни находится и средство ее преодоления. Такая позиция близка восточным эзотерическим учениям, рассматривающим болезнь как источник и смысл духовного развития.

Вышеописанные модели условно можно разделить на 2 категории:

1. Модели, описывающие психосоматогенез, как следствие внутрипсихического конфликта.
2. Модели, описывающие функциональную составляющую болезни.

При детальном разборе каждой модели становится очевидным, что в их основе лежит один процесс, который видоизменяется от модели к модели в связи с фокусированием на разных аспектах механизма патогенеза. Стоит отметить, что далеко не все модели описывают сам механизм перехода психологических проблем в патологические физиологические процессы. Остается весьма спорный вопрос о целесообразности ассоциирования конкретных нозологий с определенными типами психологических проблем [14].

Современную практическую работу по психосоматическому лечению принято описывать, как решение трех задач (рис.) [14].

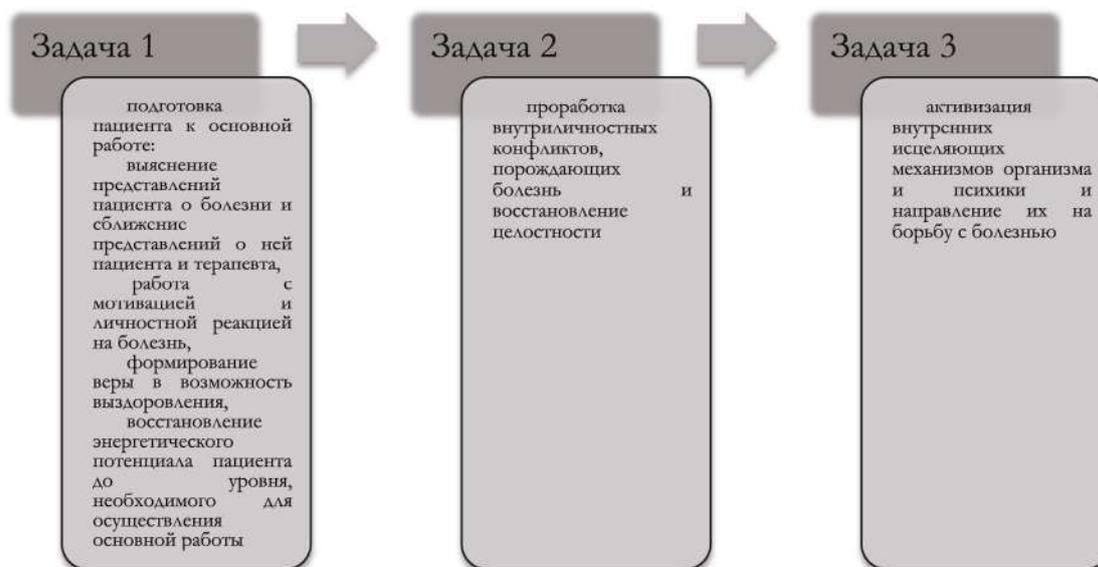


Рисунок. Алгоритм психосоматического лечения

Таким образом, в результате литературного обзора были сделаны следующие выводы:

Во-первых, психосоматика является направлением в медицине и психологии, занимающимся изучением влияния психологических факторов на возникновение и последующую динамику соматических заболеваний.

Во-вторых, основа психосоматики как науки закладывалась отечественными учеными в XIX-XX веке.

В-третьих, ключевой проблемой остается внедрение психосоматики в интегративную медицину в связи с возросшим числом убедительных доказательств в пользу общих механизмов развития ряда соматических заболеваний и психических расстройств.

В-четвертых, существующие модели и принципы диагностики и лечения психосоматических заболеваний имеют ряд недостатков, что требует их более детального исследования.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.07 Философские проблемы в медицине и здравоохранении

## ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьевская Н. А. История развития психосоматики // Труды Кольского научного центра РАН. 2018. Т. 9. N. 11-15. С.110-120
2. Гарганеева Н. П., Тетенев Ф. Ф. Психосоматическая ориентация в общей врачебной практике // Клиническая медицина. 2001. Т. 79. N. 8. С. 60–63.
3. Дробижев М. Ю. Психофармакотерапия в общесоматической сети: соматотропные эффекты, совместимость с соматотропными препаратами // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. Т. 2. N. 2. С. 49-52
4. Скрипов В. С., Губернскова А. Д. Организация психосоматической помощи пациентам с кардиологической патологией // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018. Т. 25. N. 1. С. 15–20. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-15-20.
5. Медико-социальная характеристика пациентов психосоматического отделения / А. В. Кочорова, В. С. Скрипов, Г. А. Иванова, Е. Б. Захарова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2016. Т. 23. N. 4. С. 25–28.
6. Мудров М. Я. Избранные произведения. Москва: Медицина, 1949. 296 с.
7. Елиашвили М. Н., Даирова Р. А. История развития психосоматики в отечественной науке // Вестник МГПУ. Серия: педагогика и психология. 2011. Т. 1. N. 15. С. 79-87
8. Быков К. М. Кора головного мозга и внутренние органы. Москва-Ленинград: Изд-во мед. литературы, 1947. 285 с.
9. Курцин И. Т. Теоретические основы психосоматической медицины. Ленинград: Наука, 1973. 336 с.
10. Лурья Р. А. Внутренняя картина болезни и патогенные заболевания. Москва: Медицина, 1977. 112 с.
11. Мясницев В. Н. Личность и неврозы. Ленинград: Изд-во Ленингр. ун-та, 1960. 426 с.
12. Лакосина Н. Д. Неврозы, невротические развития личности и психопатии. Клиника и лечение. Москва: Медицина, 1994. 192 с.
13. Краснов В. Н., Палеев Н. Р. Психосоматика в контексте развития интегративной медицины // Альманах клинической медицины. 2014. N. 35. С. 84-88.
14. Хайкин А. В. Диагностика и лечение психосоматической патологии // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2011. Т. 1. N. 7. С. 57-61.

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF SUCCINATE-CONTAINING PREPARATIONS AS NEUROPROTECTORS BASED ON A SYSTEMATIC REVIEW

**Krasova E.K.**, 1<sup>st</sup> year postgraduate student (ORCID: 0000-0001-7785-4256)

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

**E-mail:** elena.krasova@spcpcu.ru

The article discusses the methodological aspects of the psychosomatic problem. The basic concepts of psychosomatics, the history of its formation as a branch of medical science, features and problems of diagnosing psychosomatic diseases are considered. The analysis of the literature showed that the integrative nature of the scientific and practical principles of psychosomatics was lost for a long time. New clinical and biological data and experience in organizing various forms of medical care are currently contributing to the restoration of integrative approaches in medicine, including psychosomatics. There are many models and principles for diagnosing psychosomatic diseases, but they all require more detailed research.

**Key words:** *psychosomatics, psychosomatic diseases, methodological aspects.*

## REFERENCES

1. Solov'evskaya N. L. Istoriya razvitiya psihosomatiki // Trudy Kol'skogo nauchnogo centra RAN. 2018. Vol. 9(11-15). P. 110-120. (In Russ)
2. Garganeeva N. P., Tetenev F. F. Psihosomaticheskaya orientatsiya v obshchej vrachebnoj praktike // Klinicheskaya medicina. 2001. Vol. 79(8). P. 60–63. (In Russ)
3. Drobizhev M. YU. Psihofarmakoterapiya v obshchesomaticheskoy seti: somatotropnye efekty, sovместimost' s somatotrofnymi preparatami // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. 2000. Vol. 2(2). P. 45–49. (In Russ)
4. Skripov V. S., Gubernskova A. D. Organizatsiya psihosomaticheskoy pomoshchi pacientam s kardiologicheskoy patologiej // The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2018. Vol. 25(1). P. 15–20. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-15-20. (In Russ)
5. Mediko-social'naya harakteristika pacientov psihosomaticheskogo otdeleniya / L. V. Kochorova, V. S. Skripov, G. A. Ivanova, E.B. Zaharova // The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2016. Vol. 23(4). P. 25–28. (In Russ)
6. Mudrov M. YA. Izbrannye proizvedeniya. Moscow: Medicina, 1949. 296 p. (In Russ)
7. Eliashvili M. N., Dairova R. A. Istoriya razvitiya psihosomatiki v otechestvennoj nauke // Vestnik MGPU. Seriya: pedagogika i psihologiya. 2011. Vol.1(15). P. 79-87. (In Russ)
8. Bykov K. M. Kora golovnogo mozga i vnutrennie organy. Moscow-Leningrad: Izd-vo med. literatury, 1947. 285 p. (In Russ)
9. Kurcin I. T. Teoreticheskie osnovy psihosomaticheskoy mediciny. Leningrad: Nauka, 1973. 336 p. (In Russ)
10. Luriya R. A. Vnutrennyaya kartina bolezni i iatrogennye zabolevaniya. Moscow: Medicina, 1977. 112 p. (In Russ)
11. Myasishchev V. N. Lichnost' i nervozy. Leningrad: Izd-vo Leningr. un-ta, 1960. 426 s. (In Russ)
12. Lakosina N. D. Nevrozy, nevroticheskie razvitiya lichnosti i psihopatii. Klinika i lechenie. Moscow : Medicina, 1994. 192 p. (In Russ)
13. Krasnov V. N., Paleev N. R. Psihosomatika v kontekste razvitiya integrativnoj mediciny // Al'manah klinicheskoy mediciny. 2014. N. 35. P. 84-88. (In Russ)
14. Hajkin A. V. Diagnostika i lechenie psihosomaticheskoy patologii // Byulleten' medicinskih Internet-konferencij. 2011. Vol. 1(7). P. 57-61. (In Russ)

**СТЕРИН ИОСИФ АФРОИМОВИЧ – ВРАЧ-ФАРМАКОЛОГ**

**Смирнова А.В.**, студ. 5 курса, **Неведюк К.С.**, студ. 5 курса

Руководитель: **Напалкова С.М.**, докт. биол. наук, профессор,

профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии (ORCID: 0000-0002-9216-8673)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** aleksandra.smirnova@spcru.ru

В статье рассматриваются основные вехи биографии Иосифа Афроимовича Стерина, возглавлявшего с 1946 по 1951 годы кафедру фармакологии в Ленинградском фармацевтическом институте (в настоящее время Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет). В работе изложены архивные документы, повествующие о ключевых моментах жизни выдающегося ученого-фармаколога: учеба в школьные и студенческие годы, работа по специальности, научно-исследовательский путь. Сегодня имя Стерина остается символом высокого профессионализма и самоотверженной работы в области фармакологии.

**Ключевые слова:** *Иосиф Афроимович Стерин; фармакология; архивные данные; Государственный институт медицинских знаний; учебные дисциплины; научная деятельность.*

Будущим специалистам, которые свою профессиональную деятельность связывают с фармацевцией, необходимы ценностные ориентиры, авторитеты, люди, чей жизненный путь вдохновляет, не позволяет останавливаться на достигнутом. Одним из таких деятелей, чей профессионализм и умение оставаться верным своему делу даже в самые трудные времена, является Иосиф Афроимович Стерин. Цель настоящей работы – на основании изложенных архивных данных установить факторы формирования личности И.А. Стерина как врача-фармаколога.

Достижение поставленной цели предполагает решение следующих задач:

1. Проанализировать архивные данные об образовании и профессиональном становлении И.А. Стерина как врача-фармаколога.
2. Изучить архивные материалы о семейном, социальном и культурном окружении И.А. Стерина в период его формирования как личности.
3. Определить влияние профессиональных достижений и научных изысканий на формирование личности И.А. Стерина как врача-фармаколога.
4. Исследовать взаимосвязь между личностными особенностями И.А. Стерина и его карьерным ростом в области фармакологии.
5. Выявить ключевые факторы, оказавшие наибольшее влияние на становление личности И.А. Стерина как врача-фармаколога, опираясь на анализ архивных данных.
6. Составить общую картину формирования личности И.А. Стерина как врача-фармаколога на основании изучения его биографических данных и академических достижений.

Жизненный путь выдающегося ученого-фармаколога (рис. 1) начинается с города Невель Витебской области в Белоруссии, где он родился 15 февраля 1901 года.



**Рисунок 1. Иосиф Афроимович Стерин, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии ЛФИ (1946-1951)**

И.А. Стерин рано осиротел: в начале 1904 года скончался отец – Афроим Абрамович Стерин, а в 1909 году ушла из жизни мать – Эйдля Израилевна. Поэтому Иосиф Афроимович Стерин воспитывался теткой. Из архивных данных известно, что И.А. Стерин до 10 лет учился в частной еврейской школе и несколько раз пытался поступить в среднюю школу. Вероятно, уже тогда он задумывался о своем жизненном пути, поэтому стремился получить качественное

образование. К сожалению, в среднюю школу Иосифа Афроимовича Стерина не приняли, поскольку «существовала процентная норма» евреев в учебных заведениях. Эта несправедливость не стала препятствием для И.А. Стерина в приобретении знаний, поэтому он занимался самообразованием. В 1917 году он перебрался в Петроград, где после предварительной подготовки экстерном сдал экзамены за 8 классов в комиссии при Петроградском учебном округе – мужской гимназии. В ЦГА хранится свидетельство И.А. Стерина о получении среднего образования (рис. 2).

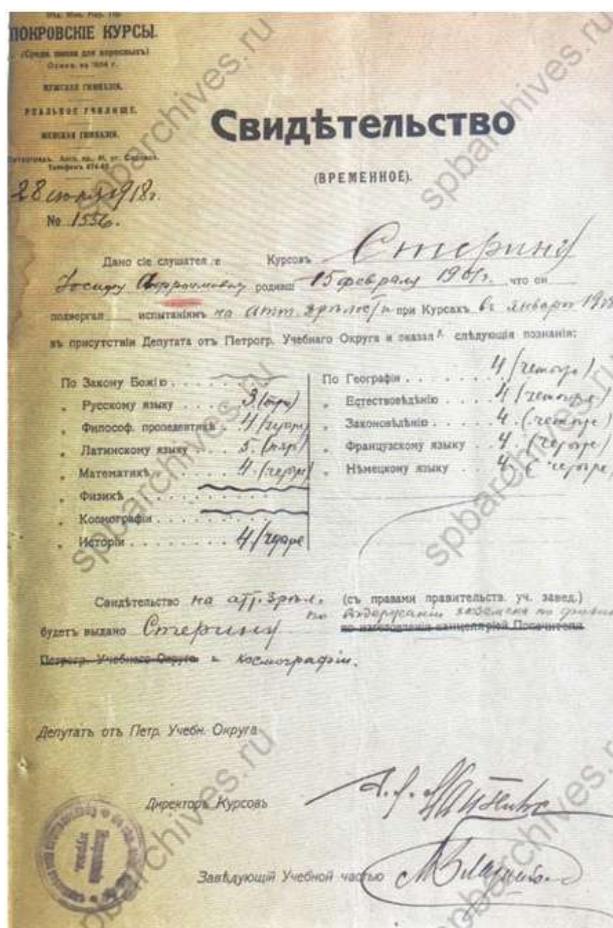


Рисунок 2. Свидетельство о среднем образовании

Одновременно с этим Иосиф Афроимович Стерин работал репетитором в женской гимназии и обучал гимназисток математике. На эти средства он и жил. Интересен факт, что в свои 15 лет И.А. Стерин уже начал зарабатывать деньги, давая частные уроки по латинскому языку тем, кто готовился к экзамену на звание аптекарского помощника.

В 1918 году И.А. Стерин был зачислен на медицинский факультет Психоневрологического института, где намеревался продолжить свое образование. Об этом факте свидетельствуют документы, хранящиеся в Центральном Государственном Архиве Санкт-Петербурга (ЦГАСпБ). Психоневрологический институт создан в 1907 г. академиком В.М. Бехтеревым, в 1920 году преобразован в Государственный институт медицинских знаний (ГИМЗ).

Ориентируясь на подготовку к профессиональной деятельности, нам было интересно познакомиться с организацией обучения в высших учебных заведениях того времени по медицинским дисциплинам, позволившей состояться таким выдающимся личностям, как И.А. Стерин. Сохранившиеся данные дают возможность составить представление о дисциплинах, по которым проводились выпускные экзамены в ГИМЗ в 1920-х годах.

Свое обучение И.А. Стерин начал с изучения основополагающих предметов, многие из которых до сих пор преподаются на первых курсах медицинских и фармацевтических ВУЗов – нормальной и топографической анатомии, физики, неорганической химии, общей и частной гистологии, зоологии, геологии с минералогией, ботаники и рефлексологии.

Известно, что профессиональные качества, формируемые на протяжении студенческой жизни, всегда становятся определяющими трудовой путь врача. Это было и в жизни И.А. Стерина. По данным листа успеваемости известно, что И.А. Стерин получил зачеты по 5 предметам из 9, которые необходимо было освоить на втором курсе. Этот факт Иосиф Афроимович объясняет в автобиографии тем, что не смог продолжить обучение в институте по материальным причинам.

В листе успеваемости за 3 и 4 курсы отсутствуют данные о получении зачетов, несмотря на имеющиеся наименования дисциплин. В анкете кандидата партии, вступающего в члены ВКП(б) есть информация о том, что с октября 1918 г. по февраль 1919 г. Иосиф Афроимович Стерин занимал должность заведующего библиотечной секции в УОНО города Невель Витебской губернии. Впоследствии он был мобилизован бойцом Рабоче-крестьянской Красной армии и выполнял обязанности инструктора Городского политико-просветительского отдела и члена комиссии по культурно-массовой

работе 125-го отдельного стрелкового батальона. По состоянию здоровья Стерин И.А. был снят с военного учета, после чего отправился в Петроград для обучения в Государственном институте медицинских знаний, который в этом же году был преобразован в медицинский факультет 2-го Петроградского государственного университета (впоследствии факультет будет реорганизован во 2-й Ленинградский медицинский институт). Этот период жизни стал основополагающим в его дальнейшей профессиональной деятельности.

В архиве хранятся данные весенней сессии 1925 года (рис. 3-4). Представленные сведения демонстрируют, что Иосиф Афроимович Стерин успешно закончил обучение в Государственном институте медицинских знаний, ему была присвоена квалификация «терапевт-фармаколог».

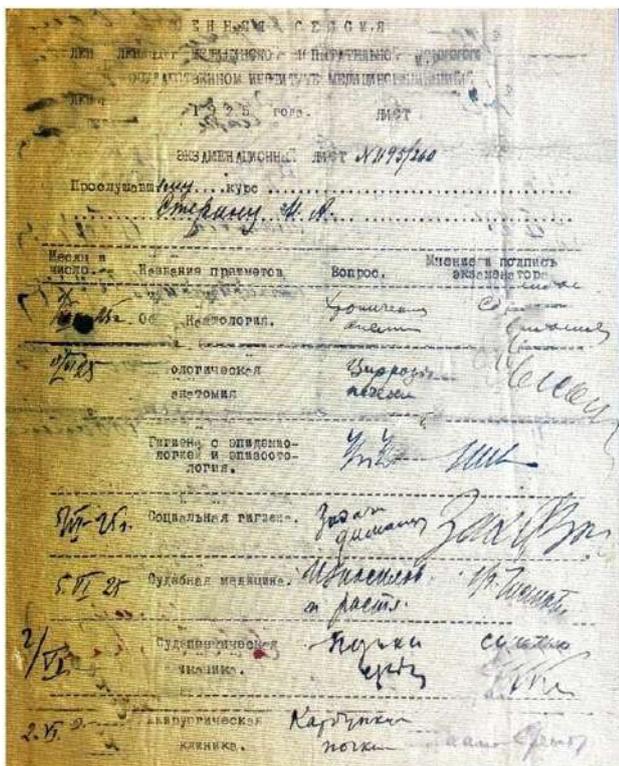


Рисунок 3. Экзаменационный лист И.А. Стерина об окончании ГИМЗ (1 страница)

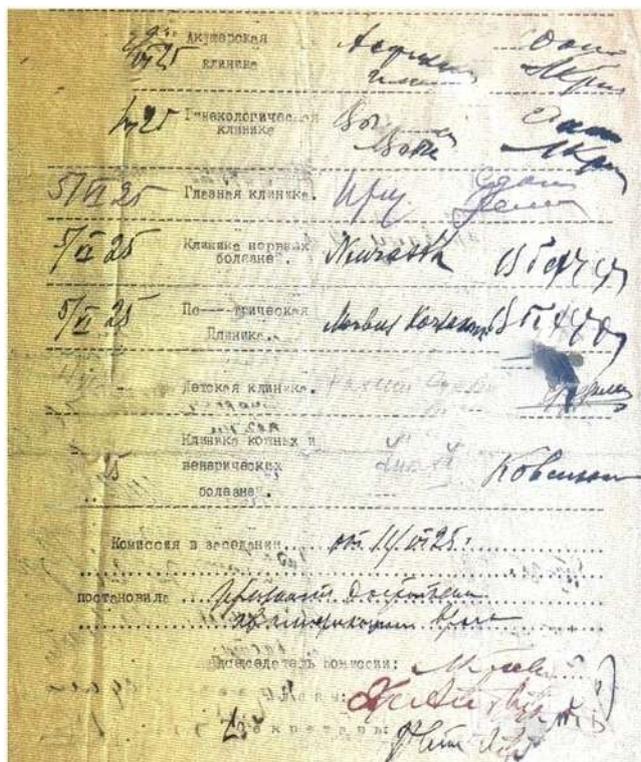


Рисунок 4. Экзаменационный лист И.А. Стерина об окончании ГИМЗ (2 страница)



Рисунок 5. Владимирский проспект д. 19

И.А. Стерин после окончания университета работал по специальности, трудясь врачом в медпункте завода «Красный Путиловец». Работая врачом, Иосиф Афроимович Стерин заинтересовался научной деятельностью. Первым его трудом стала статья, посвященная диагностике хронического эндокардита. Его исследовательский интерес преопределил его дальнейший жизненный путь. В 1931 году И.А. Стерина зачислили в аспирантуру при кафедре фармакологии ГИМЗа. Научную работу он выполнял под руководством заведующего кафедрой фармакологии профессора М. И. Граменицкого. Как ассистент, И.А. Стерин вел занятия по фармакологии в Педиатрическом институте, где проводил экспериментальные исследования. В этот период И.А. Стерин проживал на проспекте имени С.М. Нахимсона (ныне Владимирский проспект), д. 19, кв. 38. Известно, что сейчас это здание является торговым центром «Владимирский Пассаж» (рис. 5).

Научный путь И.А. Стерина изложен в большом для того времени количестве научных работ. Он писал в анкете кандидата партии при вступлении в члены ВКП(б): «имею 14 научных работ, выполненных в период с 1929 г. по 1938 г. по вопросам действия фармакологических средств на сердце, кровь и произвольную мускулатуру».

На сегодняшний день сохранились 3 исследовательские работы И.А. Стерина, опубликованные в двух научных журналах.

1-й выпуск журнала для усовершенствования врачей от января 1929 г. содержит в себе первый научный труд – «Симптом перетяжки при хронических эндокардитах». Известно, что работа была написана на базе факультетской терапевтической клиники ГИМЗ до поступления И.А. Стерина в аспирантуру. В статье представлены исследования, касающиеся изучения симптомов хронического эндокардита. И.А. Стерин, опираясь на результаты наблюдения за больными, в своих выводах пишет, что симптом перетяжки «должен служить ценным подспорьем для диагноза эндокардита».

Во время учебы в аспирантуре труды Иосифа Афроимовича печатались в физиологическом журнале СССР. В 1933 году он совместно с М.И. Граменицким опубликовал результаты действия арколина и атропина на сердце. В этой же работе изложены данные об эффектах смеси солей калия и кальция на сердечную деятельность, что в дальнейшем легло в основу его следующей статьи. Она представлена в 4 выпуске физиологического журнала СССР 1934 года под названием «О парадоксальном действии кальция и кальций-калиевой контрактуры изолированного сердца лягушки».

Свою научную деятельность И.А. Стерин продолжал и во время Великой Отечественной войны. 5 июля 1944 года в Совете 2-го Ленинградского медицинского института он защитил докторскую диссертацию «Влияние диоксибензолов на скелетную мускулатуру». На основании защиты диссертации 26 мая 1945 года ВАК Всесоюзной комиссии по делам Высшей школы при СНК СССР принял решение о присуждении И.А. Стерину учёной степени доктора медицинских наук. А в 1946 году Иосифу Афроимовичу Стерину было присвоено ученое звание профессора.

Таким образом, на основании изучения архивных данных, нами был воссоздан профессиональный путь Иосифа Афроимовича Стерина – известного ученого, врача, фармаколога. Для молодых специалистов его жизнь – прекрасный пример целеустремленности и преданности своему делу. В настоящее время кафедра фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ СПбХФУ продолжает традиции, заложенные замечательным наставником и ученым.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.00 Фармакология

03.00.00 История, исторические науки

03.29.00 История отдельных процессов, сторон и явлений человеческой деятельности

УДК 1(091):579

## ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ МИКРОБИОЛОГИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ

Сундеева Д.А., студ. 3 курса

Научный руководитель: **Черных Т.Ф.**, д.ф.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** Darya.Sundeeva@spcru.ru

В данной статье проанализированы основные этапы становления микробиологии, как науки. Рассмотрены ученые, работавшие в этой области, а также их основные достижения и вклад в науку. Описаны основные тенденции развития науки на современном этапе. Раскрыта положительная роль микроорганизмов в промышленности, медицине и фармацевтике.

**Ключевые слова:** биосфера, микромир, микроорганизмы, микробиология, биотехнология, гениальная инженерия.

Наша планета состоит из неживой и живой природы. Живая природа составляет биосферу и включает представителей растительного, животного мира и человека. Обитающие на Земле живые существа условно разделены на две большие группы: макромир и микромир.

Макромир – это растения, животные, насекомые, человек и т. д.

Микромир – представители живого мира, которые не видны невооруженным глазом, а только с помощью специальных приборов. Их размеры очень минимальны, например, размеры вирусов от 10 нм; бактерии, грибы, простейшие до 10 мкм и более.

Микроорганизмы широко распространены в природе. Большая их часть обитают в почве, воде, атмосфере, присутствуют в организме человека, животных, растений. Видовой и количественный состав разнообразен. Например, бактерий насчитывается более 100000 видов, грибов – до 250000 видов. В организме человека обитает до  $10^{13-14}$  бактериальных клеток. Также и огромная армия среди микробов являются патогенными для человека. Их на сегодняшний день (по некоторым данным) около 4000 видов.

Нахождение микробов в системе живых существ во времена Аристотеля имело место и делилось на два царства – царство растений и царство животных.

Обнаруженные в XVII веке микроскопические живые существа были отнесены к царству животных. Но во второй половине XIX века немецкий естествоиспытатель Эрнст Геккель пришел к выводу, что микроорганизмы по своей структуре существенно отличаются от представителей как царства растений, так и царства животных.

Микробы появились на нашей планете в древние времена. О существовании микроорганизмов люди только догадывались. Со временем сформировалась новая наука – микробиология. В последствии – вирусология и иммунология.

Весь цикл развития науки о мельчайших живых существах разделяют на пять периодов:

- эвристический период;
- морфологический период;
- физиологический период;
- иммунологический период;
- молекулярно-генетический период.

В каждый период развития ученые достигали разнообразных высот исследовательской деятельности.

Эвристический период развития микробиологии (эвристика – догадка, домысел) ознаменован и связан с предположениями ученых о причинах заразных болезней. В этот период о присутствии микробов человек не подозревал, несмотря на то что повседневно использовались продукты питания. Например, человек использовал различные виды брожения: спиртовое, молочнокислое, уксуснокислое брожение в выпечке хлеба, виноделии, пивоварении, сыроделии.

Врач Гиппократ высказал предположение о том, что причиной заразных болезней человека и животных являются невидимые неживые вещества, образующиеся в гнилых болотистых местах. Эти вещества Гиппократ назвал «миазмами». За свой вклад в развитие медицинской науки Гиппократ назван отцом медицины. Клятва Гиппократа является одним из атрибутов вступления выпускника медицинского высшего учебного заведения во врачебную деятельность.

В средневековый период большой вклад в развитие эпидемиологии, профилактики и лечения инфекционных болезней внесли Абу-Бекр Мухаммед бен-Закария (Разес), Абу Али аль-Хусейн Алта-ибн Сина (Авиценна), Абу Амрам Муса ибн Маймун (Маймонид).

Таджикский философ и врач Авиценна в своем сочинении «Канон врачебной науки» предположил, что заболевания вызываются мельчайшими существами. Авиценна первым обратил внимание на заразность оспы, установил различия между холерой и чумой, описал проказу.

В XV-XVI вв. немецкий ученый Теофраст Парацельс и итальянский врач и поэт Джироламо Фракасторо также выдвигали предположение о том, что заразные болезни вызываются живыми существами – контагиями (*Contagium vivum*). Кроме того, они разработали методы и средства лечения заразных болезней. И ввели в медицинскую практику препараты ртути, серы и железа.[1]

Морфологический период

Бурное развитие микробиологии как науки стало возможным после изобретения микроскопа.

Первое увеличивающее оптическое устройство, который представлял собой всего лишь зрительную трубу с небольшим увеличением, изобрел в 1612 г. Галилео Галилей.

Первый микроскоп, пригодный для обнаружения крупных микробов, сконструировали в Голландии шлифовальщики стекол (мастера очков) Ханс Янсен и его сын Захариас Янсен (рис. 1).

Наибольшую известность в этот период развития микробиологии получили исследования голландского естествоиспытателя Антони ван Левенгука (рис. 2).



Рисунок 1. Захариас Янсен



Рисунок 2. Антони Ван Левенгук

Первым из россиян, кто увидел микробов, был Петр I. Он посетил в Голландии А. Левенгука и привез в Россию его микроскоп. [2]

Наибольший вклад в разработку микроскопа внес английский естествоиспытатель Роберт Гук (рис. 3). Микроскоп Гука представлял собой уже сложную систему линз, объектива и окуляра.



Рисунок 3. Роберт Гук



Рисунок 4. И.И. Мечников

Микроскоп Янсенов имел увеличение в 30 раз, а его разрешающая способность неизвестна. Микроскоп А. Левенгука имел увеличение в 150-300 раз, его разрешающая способность составляла 0,5 микрона.

В течение XVIII-XX веков были открыты многие возбудители инфекционных заболеваний. Однако долго не удавалось обнаружить возбудителей таких заболеваний как корь, полиомиелит, грипп. В 1892 г. русский ботаник Дмитрий Иосифович Ивановский открыл возбудителя мозаичной болезни табака, который по своим свойствам сильно отличался от бактерий. А в 1898 г. голландский микробиолог Мартинус Бейеринк повторно выделил возбудителя табачной мозаики и назвал его жидким вирусом. Только после этого выявленные возбудители стали называться вирусами (лат. *virus* – яд). В 1917 г. французско-канадский микробиолог Феликс Хьюберт Д'Эрель сообщил об открытии бактериофагов. В первой половине XX в. сформировалась самостоятельная дисциплина – вирусология (наука о вирусах).

После обнаружения микробов внимание ученых привлекли вопросы строения, биологических свойств, жизнедеятельности возбудителей. С середины XIX в. начался физиологический период развития микробиологии – изучение химического состава, питания, дыхания, роста и размножения бактерий.

Основоположниками данного периода микробиологии считают выдающегося французского ученого-химика Луи Пастера и немецкого ученого-медика Роберта Коха.

В 1865 г. Л. Пастер установил, что микроорганизмы, попадающие в вино или пиво из внешней среды, вызывают порчу этих продуктов. Он предложил прогревать такие продукты при температуре 60-80 °С, что было достаточным для уничтожения вредных бактерий, но не влияло на качество продуктов. Разработанный метод в честь Л. Пастера стал называться «пастеризацией». Этот способ широко используется в настоящее время в пищевой промышленности.

Считается, что Л. Пастер первым разработал принципы вакцинации. Сам термин «вакцина» введен в честь английского врача Эдварда Дженнера, который вводил в организм человека содержимое пузырьков людей или животных, больных коровой оспой. С помощью этого приема он защищал людей от натуральной оспы. Л. Пастер впервые предложил метод аттенуации (ослабления) патогенных штаммов микроорганизмов путем длительного культивирования их на питательных средах или путем длительного пассирования через организм лабораторных животных.

Используя метод аттенуации, Л. Пастер в 1881 г. создал вакцины против сибирской язвы. Следующей вакциной, разработанной Л. Пастером, стала вакцина против бешенства. [3,4]

Значительный вклад в развитие микробиологии внес немецкий бактериолог Роберт Кох. Он предложил использовать для микроскопирования бактерий иммерсионную систему, для выращивания микробов – плотные питательные среды на основе желатина и агара, разработал методы выделения чистых культур микроорганизмов и методы окраски микробов анилиновыми красителями (метилвиолетом и фуксином), обосновал использование дезинфектантов при инфекционных заболеваниях. Роль конкретного микроорганизма в возникновении и развитии инфекционной болезни Р. Кох выразил в виде утверждений, известных в настоящее время как постулаты Коха (постулаты Коха–Пастера).

Заслугой Р. Коха является выделение возбудителей туберкулеза (1882 г.) и холеры (1883 г.). [5]

Один из сотрудников Р. Коха (Юлиус Рихард Петри, 1852–1921 гг.) предложил особую стеклянную посуду, которую знают и используют микробиологи всего мира, – чашку Петри.

Второй сотрудник Р. Коха – Джон Тиндаль предложил использовать для стерилизации некоторых питательных сред метод многократного нагревания. Такой прием получил название «тиндализация» (дробная стерилизация).

Английский хирург и ученый Джозеф Листер в этот период заложил основы асептики и антисептики. [6]

Таким образом, вторая половина XIX века ознаменовалась подробным изучением микроорганизмов, выявлением особенностей их строения, разработкой средств и методов защиты организма от инфекций, открытием новых возбудителей инфекционных заболеваний.

Иммунологический период развития микробиологии связан в первую очередь с именами французского ученого Луи Пастера, российского биолога Ильи Ильича Мечникова и немецкого врача Пауля Эрлиха.

Французский ученый Луи Пастер был первым, кто пришел к гениальному заключению, что с помощью прививок можно предупредить многие инфекционные болезни. [6]

Большой вклад в развитие иммунологии внес Илья Ильич Мечников (рис.4). Он первым разработал учение о фагоцитах и фагоцитозе. В 1883 г. он установил, что основную функцию защиты организма от инфекций выполняют фагоциты – амёбовидные подвижные клетки – «пожиратели» возбудителей заболеваний. И.И. Мечников отметил, что фагоцитоз наблюдается у всех животных и проявляется по отношению ко всем чужеродным веществам (бактериям, органическим и неорганическим частицам и т.д.). Теория фагоцитоза явилась основой разработанной И.И. Мечниковым клеточной теории иммунитета. Л. Пастер на своем портрете, подаренном И.И. Мечникову, написал: «На память знаменитому Мечникову – творцу фагоцитарной теории». И.И. Мечников изучал также процессы старения и роль нормальной микрофлоры организма в жизни человека. Поэтому его по праву считают родоначальником геронтологии и учения об эубиозе организма. [7]

Оппонентом И.И. Мечникова был немецкий ученый Пауль Эрлих, предложивший гуморальную теорию иммунитета. П. Эрлих считал, что в ответ на внедрение в организм микробов или их токсинов вырабатываются специфические защитные вещества – антитела. В связи с этим он придавал антителам (гуморальным факторам) первостепенное значение в развитии иммунитета. За разработку теории иммунитета П. Эрлих и И.И. Мечников в 1908 г. были удостоены Нобелевской премии. [8]

Со второй половины XX века начался молекулярно-генетический период развития микробиологии. В это время американский биохимик Джеймс Уотсон и британский биофизик Фрэнсис Крик установили структуру и разработали трехмерную модель молекулы ДНК. В 1962 г. за разработку структуры ДНК они получили звание лауреатов Нобелевской премии. С этого времени широкое распространение получила молекулярная биология, геновая и белковая инженерия, биотехнология. Благодаря использованию новых методов было изучено строение генома многих бактерий и вирусов, структура антигенов и антител, факторов патогенности микроорганизмов. Расшифровка генов бактерий и вирусов позволила искусственно синтезировать рекомбинантные молекулы ДНК и получать штаммы бактерий, обладающие новыми свойствами. [9]

Американский биохимик Пол Берг в 1972 г. получил *in vitro* рекомбинантную ДНК, состоящую из фрагментов разных молекул вирусной и бактериальной нуклеиновых кислот.

Последовавшая вслед за этим расшифровка генома кишечной палочки позволила проводить искусственное конструирование генов и осуществлять перенос отдельных генов из одних клеток в другие. За фундаментальные исследования нуклеиновых кислот Полу Бергу, Уолтеру Гилберту и Фредерику Сенгеру в 1980 г. была присуждена Нобелевская премия. К настоящему времени методы геновой инженерии применяют в производстве широкого спектра биологически активных веществ (БАВ), используемых в качестве диагностических, лечебных и профилактических средств. [10].

Наука микробиология не стоит на месте. Идет постоянное развитие. Микроорганизмы, обладая большим набором ферментов, имеют свойство видоизменяться (мутация). Сегодня разные виды бактерий, вирусов и грибов применяют в биотехнологическом производстве и геновой инженерии для создания медицинских иммунобиологических препаратов.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.27.00 Микробиология

34.27.01 Общие вопросы

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мамаджанова Ш. С., Хусанова Н. К. История развития науки микробиология // Теория и практика современной науки. 2019. № 1(43). С.365-366
2. Дворецкий Л. И. Исторические «Видения» Антони Левенгука // Антибиотики и химиотерапия. 2018. Т.63. № 11-12. С.55-62
3. Виноградова Т. В. 96.03.011. Лови И. Пастеровский институт и развитие микробиологии во Франции. Рец. на кн.: Low y U. On hybridizations, networks and new disciplines: the Pasteur Inst. A. The development of Microbiology in France// studies in history a. philosophy of Science. Oxford; Elmsford. 1994. Vol. 25. № 5. P. 655-688 // Социальные и гуманитарные науки. Отечественная и зарубежная литература. Сер. 8. Науковедение. Реферативный журнал. 1996. № 3. С. 53-59.
4. Михайлов В. В. Новая микробиология для нового века // Известия Дальневосточного федерального университета. Экономика и управление. 2000. № 4(16). С.127-135.
5. Максимов Г. В., Лушина О. В., Павлова М. В., Веселова М. В. Жизнь и деятельность Роберта Коха // Архивъ внутренней медицины 2020. Т. 10. № 6(56). С.407-413.
6. Караваева Н. В. Луи Пастер – основоположник современной иммунологии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т. 12. № 2. С. 222.
7. Лян А. Илья Ильич Мечников (1845 – 1916) // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2015. № 2(41). С. 6-9.
8. Хашукаев А. А., Хахалина В. С. Выдающиеся европейские учёные-энциклопедисты – создатели теории клеточного и гуморального иммунитета // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016. Т. 6. № 5. С. 434.
9. Кнорре Д. Г. Физико-химическая биология: достигнутые рубежи и новые горизонты // Acta Naturae (русскоязычная версия). 2012. Т. 4. № 2(13). С. 36-43.
10. Тарантул В. З. Генно-клеточные биотехнологии XXI века и человек // Россия и современный мир. 2009. № 1. С. 196-211.

## SUMMARY

### STAGES OF MICROBIOLOGY DEVELOPMENT: MODERN APPROACHES

Sundeeva D.A., 3<sup>rd</sup> grade bachelor's degree student

Scientific supervisor: **Chernykh T.F.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology  
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
197022, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation  
**E-mail:** Darya.Sundeeva@spcpu.ru

This article discusses the main stages of the development of microbiology as a science. The main periods of development, scientists who worked during these periods of development, as well as the main achievements and their contribution to science are given. The main trends in the development of science at the present stage are described. The positive role of microorganisms in industry, medicine and pharmacy.

**Key words:** *biosphere, microcosm, microorganisms, microbiology, biotechnology and genetic engineering.*

## REFERENCES

1. Mamadzhanova SH. S., Husanova N. K. Istoriya razvitiya nauka mikrobiologiya // Teoriya i praktika sovremennoj nauki. 2019. N 1(43). P. 365-366. (In Russ).
2. Dvoreckij L. I. Istoricheskie «Videniya» Antoni Levenhuka // Antibiotiki i himioterapiya. 2018. Vol. 63(11-12). P. 55-623. (In Russ).
3. Vinogradova T. V. 96.03.011. Lovi I. Pasterovskij institut i razvitie mikrobiologii vo Francii. Book review: Low y U. On hybridizations, networks and new disciplines: the Pasteur Inst. A. The development of Microbiology in France // Studies in history a. philosophy of Science. Oxford; Elmsford. 1994. Vol. 25. N 5. P. 655-688 // Social'nye i gumanitarnye nauki. Otechestvennaya i zarubezhnaya literatura. Ser. 8. Naukovedenie. Referativnyj zhurnal. 1996. N. 3. P. 53-59. (In Russ).
4. Mihajlov V. V. Novaya mikrobiologiya dlya novogo veka // Izvestiya Dal'nevostochnogo federal'nogo universiteta. Ekonomika i upravlenie. 2000. N 4(16). P.127-135. (In Russ).
5. Maksimov G. V., Lushina O. V., Pavlova M. V., Veselova M. V. ZHizn' i deyatel'nost' Roberta Koha // Arhiv' vnutrennej mediciny. 2020. Vol. 10. N 6(56). P. 407-413. (In Russ).
6. Karavaeva N. V. Lui Paster – osnovopolozhnik sovremennoj immunologii // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal . 2016. Vol. 12(2). P. 222. (In Russ).
7. Lyan A. Il'ya Il'ich Mechnikov (1845 – 1916) // Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2015. N 2(41). C. 6-9. (In Russ).
8. Hashukaev A. L., Hahalina V. S. Vydayushchiesya evropejskie uchyonye-enciklopedisty – sozdateli teorii kletochno go i gumoral'nogo immuniteta // Byulleten' medicinskih internet-konferencij. 2016. Vol. 6(5). P. 434. (In Russ).
9. Knorre D. G. Fiziko-himicheskaya biologiya: dostignutye rubezhi i novye gorizonty // Acta Naturae (russkoyazychnaya versiya). 2012 . Vol. 4. N 2(13). P. 36-43. (In Russ).
10. Tarantul V. Z. Genno-kletochnye biotekhnologii XXI veka i chelovek // Rossiya i sovremennyy mir. 2009. N 1. P. 196-211. (In Russ).

УДК 94(47)+378.1

### ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЛФИ В БЛОКАДНЫЙ ПЕРИОД

**Труханова Ю.А.**, асп. 2 года обучения (ORCID: 0000-0002-4335-4488)

Руководители: **Воробьева С.А.**, доктор философских наук, доцент (ORCID: 0000-0002-3552-4942),

**Плешаков И.Н.**, кандидат ист. наук, доцент (ORCID: 0000-0001-8090-9297)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, лит. А, Российская Федерация

**E-mail:** truhanova.yuliya@pharminnotech.com

В работе на основе архивных документов реконструирована деятельность Ленинградского фармацевтического института (ЛФИ) в годы Великой Отечественной войны и блокады Ленинграда. Кратко изложено состояние университета в предвоенный период и в период начала войны. Описаны меры, предпринятые администрацией института для продолжения деятельности вуза и жизнеобеспечения студентов и сотрудников. Представлены направления научно-исследовательской работы преподавателей и студентов ЛФИ, непосредственно связанные с обстоятельствами военного времени.

**Ключевые слова:** *Великая Отечественная война, блокада Ленинграда, Ленинградский фармацевтический институт.*

Великая Отечественная война явилась тяжелейшим испытанием для страны и народа. Одним из наиболее трагических событий войны стала блокада Ленинграда. Тяжёлые блокадные месяцы стали испытанием духа, но не в меньшей степени и экзаменом для системы жизнеобеспечения города.

В предвоенные годы в стране было многое сделано для решения вопросов управления аптечным делом и фармацевтической отраслью, в том числе для подготовки специалистов. Важным звеном в этой работе была деятельность нашего ВУЗа, в то время – Ленинградского фармацевтического института.

**Целью работы** является исследовать деятельность ЛФИ в предвоенные и военные годы (1937 – 1945 гг.).

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

- 1) Выяснить направления, формы организации учебной и научной деятельности института накануне и в первые месяцы Великой Отечественной войны;
- 2) Определить специфику работы ЛФИ, связанную с началом войны и блокадным периодом;
- 3) Установить и исследовать факты повседневной жизни, героической деятельности студентов и преподавателей института в период блокады.

За четыре года до начала Великой Отечественной войны институт, несколько лет работавший в качестве фармацевтического факультета Первого Медицинского института, был выделен в самостоятельное высшее учебное заведение с 4-х летним курсом обучения. Студенты принимались в институт на общих основаниях с присвоением по завершении обучения звания провизора. Оно давало право занимать высшие фармацевтические должности в аптеках и других фармацевтических предприятиях, учреждениях, должности преподавателей по данной специальности, судебных химиков в судебных медицинских лабораториях. Молодые специалисты получали распределение и в наряды санитарных управлений военно-морского флота, народных комиссариатов внутренних дел и обороны (НКВД и НКО) [1].

В то время институт включал 17 кафедр, среди которых были кафедры судебной химии, гигиены, социально-экономических наук, органической химии, ботаники, аналитической и неорганической химии, микробиологии, фармакогнозии, физиологии, физической и коллоидной химии.

В период своего самостоятельного существования институт сразу занял видное место среди фармвузов страны. В 1937 г. Совету института было предоставлено право присуждать учёные степени кандидатов фармацевтических наук.

Студенты изучали 16 общетеоретических и 9 специальных дисциплин, в число последних, наряду с известными сейчас каждому студенту СПХФУ, входили, например, санитарно-оборонные науки и курс первой помощи, зоология с паразитологией, судебная химия. Зачётная книжка студентов довоенного времени называлась «матрикул», в нее заносились оценки: «отлично», «посредственно», «неудовлетворительно». Государственные экзамены сдавались по дисциплинам: «Технология лекарственных форм и галеновых препаратов», «Фармхимия», «Фармакогнозия», «Фармакология с курсом скорой помощи», «Основы марксизма-ленинизма».

В ЛФИ была создана библиотека, включавшая в 1937 г. 27 тысяч книг. Основной фонд библиотеки по специальным изданиям был создан за счёт переданной институту библиотеки бывшего Фармацевтического общества, включавший уникальные дореволюционные издания.

Совершенствовались учебные программы, укреплялась материально-техническая база. Преподавателями института были подготовлены учебники по фармакогнозии, ботанике, микробиологии, технологии галеновых препаратов, утверждённые в качестве типовых для всех высших фармацевтических учебных заведений страны.

Научный потенциал преподавателей и сотрудников ЛФИ довоенного времени был высочайшим, их творческие возможности и желание работать – огромны. В числе ведущих учёных страны были и имена преподавателей института. В частности, основателя советской фармакогностической школы и современного курса фармакогнозии профессора А.Ф. Гаммерман, лауреата Государственной премии, заслуженного деятеля науки, профессора П.Н. Кашкина, профессора А.И. Рапопорта, профессора Ф.А. Сацыперова, профессора В.П. Ильинского.

Война внесла существенные изменения в жизнь всех Ленинградских вузов. Началась эвакуация: к сентябрю 1941 года из Ленинграда была эвакуирована лишь небольшая часть профессорско-преподавательского состава и наиболее ценное лабораторное оборудование. Оставшиеся в городе вузы продолжали обучение студентов, работали на оборону, искали решение многочисленных житейских и военных задач. Военная обстановка на фронте, приближение фашистских армий к Ленинграду потребовали срочного укрепления обороны города. С началом войны тысячи студентов и преподавателей отправились на фронт.

В осаждённом Ленинграде зимой 1941/42 года в высших учебных заведениях работало около тысячи преподавателей, среди них – свыше 500 профессоров и доцентов. Занятия проходили по сокращённому учебному плану, сокращались программы курсов, переделывались аудитории, студенты и преподаватели совмещали учёбу с работой на оборонительных рубежах и заводах. Для интенсификации образовательного процесса в ленинградских вузах разрабатываются так называемые «переходные учебные планы», по которым количество занятий в неделю могло увеличиваться с 36 до 42 часов. При этом сокращалось количество занятий по «непрофильным» дисциплинам, в то же время количество часов на профильные дисциплины, как правило, не уменьшалось. Наряду с этим большое внимание уделялось физической и военной подготовке.

Свою деятельность в блокадном городе продолжил и Ленинградский фармацевтический институт.

В 1941 г. директором института являлся Ардемасов Александр Степанович [3]. Учебной частью руководил профессор Митропольский Борис Александрович.

Перед началом войны в институте заканчивались государственные экзамены. Уже половина студентов курса сдала последний экзамен (фармакологию), остальные, за немногим исключением, успели выдержать экзамен 23-25 июня. Что касается студентов остальных курсов, у них была продлена сессия, хотя первые дни войны заметно отразились на её ходе.

С одной стороны, студенты, имеющие среднее фармацевтическое образование, были тотчас призваны в ряды армии, а с другой – началась обязательная трудовая повинность, «дежурства по объектам», формирование команд противовоздушной обороны (ПВО). Всё это было страшной реальностью, с которой приходилось считаться. Но институт продолжал работать в режиме военного времени.

Вскоре вышло распоряжение правительства об отмене отпусков сотрудников вузов и сокращении каникулярного времени для студентов. Большинство студентов вынуждены были остаться в Ленинграде, и только незначительная часть, сдавшая экзамены до начала войны, успела уехать из города. «Законным» считался отъезд студентов только в случае эвакуации предприятий, на которых работали родители «городских» студентов.

В начале войны руководством страны были предприняты решительные меры по прекращению отчисления студентов из медицинских вузов. Самовольный уход из института приравнивался к дезертирству. Предписывалось, в частности: организовать работу по возвращению в институты студентов, отчисленных по неуважительной причине; студентов, отчисляющихся из института, передавать в распоряжение райвоенкоматов и органов здравоохранения для использования их в качестве младшего и среднего медицинского персонала; директорам медицинских стоматологических и фармацевтических институтов ежемесячно представлять в наркомат здравоохранения СССР телеграфические отчёты о наличных контингентах студентов по курсам с объяснением причин отчисления.

Положение, в котором оказались студенты, было крайне тяжёлым. Так, например, иногородние студенты, не получавшие стипендию, оказавшиеся без поддержки родителей, практически не имели средств к существованию. Получить работу в Ленинграде было в тот период крайне нелегко. Дирекция института сделала всё возможное, чтобы предоставить нуждающимся работу в институте. Должности лаборантов, препараторов, уборщиц, освободившиеся в виду мобилизации или эвакуации сотрудников, замещались, по возможности, студентами. На 4-м курсе в 1941 г. училось около 69 студентов. На 3-м – 148, на 2-м – 82.

В июле студентов и служащих стали направлять на оборонные работы, продолжавшиеся почти до ноября. Перед началом занятий в ЛФИ была проведена большая организационная работа, во-первых, в связи с изменением учебного плана и, во-вторых, необходимо было подыскать преподавателей.

Многие преподаватели призывного возраста пополнили ряды Красной Армии, другие, пренебрегая отсрочкой или возрастом, ушли на фронт добровольцами, некоторые перешли работать на предприятия оборонной, медицинской и химико-фармацевтической промышленности. В дни войны были мобилизованы: заведующий кафедрой физиологии доцент А.И. Рапопорт, заведующий курсом физической подготовки С.К. Кучнов, доцент кафедры фармхимии Я.М. Перельман, заведующий кафедрой основ марксизма-ленинизма А.С. Караханян и преподаватели этой кафедры.

Ценное имущество института было эвакуировано в г. Молотов (ныне город Пермь).

В военный период руководство работой института осуществлял доцент Астраханцев Петр Иванович [2]. Именно ему предстояло руководить вузом и фактически перестраивать всю его работу в условиях войны.

В связи со сложной военной обстановкой, приём иногородних студентов был прекращён. На 1-й курс было принято 111 человек. Занятия на 2-4-м курсах были начаты 4 августа 1941 г. с половинным составом студентов. Остальные были заняты на оборонных работах вне города, которые закончились к началу сентября.

08 сентября 1941 г. замкнулось кольцо блокады вокруг Ленинграда. Это один из самых трагических периодов в истории Северной столицы: 872 дня в состоянии голода, бесконечных бомбардировок и артобстрелов, до полутора миллиона погибших и угроза полного уничтожения города – всё это уже стало страницами истории.

Благодаря ответственному отношению к учебному процессу удалось уже к 20 октября выполнить учебный план, 25 октября приступить к экзаменам, которые должны были быть окончательными. На 4-м курсе было решено провести экзамены по технологии лекарственных форм и галеновых препаратов, фармакологии, санитарно-химическому делу и судебной химии.

Несколько иначе обстояло дело с положением студентов 2-го и 3-го курсов. Во-первых, они часто отвлекались на трудовые работы. Да и воздушные тревоги, особенно ночные, связанные с необходимостью нести дежурство, недостаточное питание, оказывали своё действие: посещаемость занятий была невысокой.

Сейчас очень трудно представить, как они учились – студенты военного времени, как они могли выдержать все испытания, выпавшие на их долю. Частые воздушные налёты, ухудшение питания с начала сентября. Факт удивительный, но в отчётах по итогам сессии указывается, что студенты показали прекрасную подготовленность – намного выше, нежели в нормальных условиях.

Первая блокадная зима была тяжелейшим испытанием для всего коллектива, однако жизнь в институте продолжалась. Шли занятия, проходили заседания Ученого совета, защищались диссертации, функционировала аспирантура, проводилась научная работа.

Выживать помогало чувство долга, мужество, самоотверженность, стремление помочь ближнему.

С декабря 1941 г. положение осложнилось. Прекратилась подача электроэнергии. Заметно сократился рабочий день, стало невозможным ведение лабораторных занятий. Кроме того, имевшийся запас топлива должен был быть в значительной мере сдан, поэтому во многих помещениях выключили отопление. В связи с этими новыми трудностями была существенно пересмотрена учебная программа. Тем не менее большая часть плана была выполнена к зимней сессии.

Умиряли студенты, преподаватели, сотрудники. Так как не было сил хоронить умерших, их оставляли на территории института и уже весной вывозили на санках к реке Карповке.

Общее настроение студентов и сотрудников института зимой 1941 г. определялось той тяжёлой обстановкой, которая сложилась в Ленинграде в результате военных действий. Это настроение можно назвать «эвакуационным». Особенно повлиял на него отъезд Военно-Медицинской и Военно-морской академии. В начале декабря пришлось устроить совещание по вопросу о переводе института в другой город из-за невозможности продолжения обучения – большинство из студентов не могли подниматься с постелей.

Благодаря предпринятым директором П.И. Астраханцевым мерам в отношении налаживания быта студентов и сотрудников института два первых этажа института и частично 3-й (ул. Профессора Попова, д. 4/6) отапливались [2]. Здесь же были размещены студенты. В течение всей зимы в доме была вода и ежедневно – кипяток.

В 20-х числах января, когда положение студентов и сотрудников стало резко ухудшаться, удалось организовать при институте стационар, который функционировал до начала апреля. Благодаря этому стационару, существование которого во многом обязано личной энергии директора института П.И. Астраханцева [2], проф. П. Н. Кашкина и зам. директора по административно-хозяйственной части Я.П. Зимова, удалось спасти жизнь подавляющего большинства студентов и персонала. Директор старался всячески облегчить положение учащихся. Так, был приглашён специальный врач, организована аптека, в которой изготавливались необходимые лекарства, а также настой из хвоя для борьбы с авитаминозом.

В конце марта, студенты были переведены на котловое довольствие и получили рабочие продуктовые карточки, удалось вновь начать занятия.

О военных днях студентка той поры Клавдия Федоровна Блинова, в будущем заведующая кафедры фармагнозии, вспоминала: «Мы, студенты, продолжаем сдавать экзамены, заканчиваем 2-й курс и переходим на 3-й. В июле-августе занимаемся строительством оборонительных сооружений под станцией Александровская и городом Кингисептом, дежури́м по охране порядка и на крыше института во время налётов вражеской авиации. В сентябре начинаются занятия. В это же время нескольких студентов нашего курса, имеющих фармацевтическое образование, призывают в армию. Остальная, большая часть студентов 3-го курса, остаётся в блокированном Ленинграде, где участвует в обороне города, а с весны 1942 года продолжает учёбу. Эти студенты окончили институт досрочно в ноябре 1942 года, а в январе 1943 года выехали на работу по распределению. Мы с однокурсницей Лизой Китайгородской получили направление во вновь формируемый эвакогоспиталь Ленинградского фронта на улице Красного Курсанта на должности помощников начальника аптеки. Здесь я работала до января 1943 года. Трудна была работа в осаждённом городе...» [1].

Условия военного времени требовали от медицинских и фармацевтических вузов конкретных результатов. Перед их работниками были поставлены три важнейших задачи: помощь в решении проблемы военного травматизма, борьба с инфекционными заболеваниями, детской заболеваемостью и смертностью. Фронт требовал новых антисептических средств, материалов, лекарств. Деятельность фармацевтических вузов была направлена на поиск новых лечебных препаратов, комбинирование существующих, химиотерапевтических веществ, фитопрепаратов, витаминов. В связи с этим научно-исследовательская деятельность была существенно пересмотрена: намечен ряд работ, главным образом по изготовлению особо дефицитных препаратов и материалов. Этим стали заниматься все основные кафедры: фармхимии, фармакологии, технологии лекарственных форм, аналитической, неорганической, органической химии и микробиологии.

Директор института созвал расширенное совещание с представителями фармацевтических предприятий и учреждений, близких по своему характеру к фармации. В результате были сформулированы основные направления научно-исследовательской работы, которыми институт и стал заниматься совместно с другими учреждениями. Темы были следующие:

1. Синтез фенамина.
2. Синтез стрептоцида.
3. Синтез меркузала.
4. Приготовление минеральной основы для мазей.
5. Приготовление карандашей, содержащих риванол и квасцы.
6. Приготовление хлористого кальция.
7. Приготовление антипаразитарных средств из отечественного растительного сырья и некоторые другие.

Над этими темами работали непосредственно сотрудники нашего института. Таким образом, научные исследования в институте во время войны не прекращались. В 1941-1942 гг. состоялось 7 заседаний Ученого Совета, из них два заседания были посвящены защитам кандидатских диссертаций, представленных ассистентом кафедры технологии лекарственных форм Н. И. Вольф, ассистентом кафедры фармагнозии И. А. Муравьевым, ассистентом кафедры фармацевтической химии М. С. Эшман.

До весны 1942 г. Институт продолжал работать на нужды фронта.

И только в апреле в связи с обстоятельствами военного времени Ленинградский фармацевтический институт «консервируется» и эвакуируется в Пятигорск, куда ранее переводится Днепропетровский фармацевтический институт. На их базе образуется Пятигорский фармацевтический институт, приступивший к работе в кратчайшие сроки – уже в сентябре 1943 г. из него выпускается 47 специалистов. В 1944 г. принимается 150 абитуриентов и выпускается 99 специалистов, часть из которых призывается в Красную армию, а часть направляется на предприятия оборонной, медицинской и химико-фармацевтической промышленности. Всего в это время в вузе обучается 526 студентов.

27 января 1944 г. блокада Ленинграда была снята.

С 1 июня 1945 г. институт возобновил работу под руководством Наркомздрава РСФСР.

В 1945 г. при Ленинградском фармацевтическом институте был организован первый в стране химико-технологический факультет с 5-летним сроком обучения. А в 1946 г. Институт перешел в подчинение Министерства Здравоохранения РСФСР. В 1949 г. он был переименован в Ленинградский химико-фармацевтический институт.

Сотрудники и студенты института перенесли все тяготы войны и блокады, работали на Победу на фронте и в тылу. Их подвиг не должен быть забыт в наши дни.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

02.51.45 Нравственное воспитание

02.51.15 Общеэтические категории и проблемы

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Под знаком столетия: [Сборник документов по истории СПХФУ] / И. А. Наркевич, С. А. Воробьева, Ю.А. Васыгина [и др]; Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. Санкт-Петербург: ПМБ, 2019. 448 с.
2. Наркевич И. А., Степанов С. В., Волгушева А. О., Звягин Ю. Ю., Воробьева С. А., Перельгин В. В. Петр Иванович Астраханцев: первый послевоенный директор Ленинградского фармацевтического института // *Формулы Фармации*. 2021. Т. 3. N 1. С. 104-110.
3. Наркевич И. А., Степанов С. В., Волгушева А. О., Звягин Ю. Ю., Воробьева С. А., Перельгин В. В., Доброва Д. О. Александр Степанович Ардемасов в предвоенные годы, Великую Отечественную войну и после нее-на службе фармации // *Формулы Фармации*. 2020. Т. 2. N 3. С. 116-121.

#### SUMMARY

#### ACTIVITIES OF THE LENINGRAD PHARMACEUTICAL INSTITUTE DURING THE BLOCKADE PERIOD

**Trukhanova Yu.A.**, post-graduate student of 2 year of study (ORCID: 0000-0002-4335-4488)

Supervisor: **Vorobyova S.A.**, Doctor of Philosophy, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-3552-4942),

**Pleshakov I.N.**, candidate of history. Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0001-8090-9297)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** truhanova.yuliya@pharminnotech.com

The work, based on archival documents, reconstructs the activities of the Leningrad pharmaceutical institute (LPI) during the Great Patriotic War and the siege of Leningrad. The state of the university in the pre-war period and at the beginning of the war is briefly outlined. The measures taken by the administration of the institute to continue the activities of the university and the livelihoods of students and staff are described. The directions of research work of teachers and students of LPI, directly related to wartime circumstances, are presented.

**Key words:** *The Great Patriotic War, the siege of Leningrad, Leningrad Pharmaceutical Institute.*

#### REFERENCES

1. Under the sign of the century: [Collection of documents on the history of SPCPU] / I. A. Narkevich, S. A. Vorobyova, Y. A. Vasyagina [et al.]; St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. Saint-Petersburg: PMB. 2019. 448 p. (In Russ).
2. Narkevich I. A., Stepanov S. V., Volgusheva A. O., Zvyagin Yu. Yu., Vorobyova S. A., Perelygin, V. V. Petr Ivanovich Astrakhantsev: first post-war director Leningrad Pharmaceutical Institute // *Pharmacy Formulas*. 2021. Vol. 3. N 1. P. 104-110. (In Russ).
3. Narkevich I. A., Stepanov S. V., Volgusheva A. O., Zvyagin Yu. Yu., Vorobyova S. A., Perelygin V. V., Dobrova D. O. Alexander Stepanovich Ardemasov in the pre-war years, the Great Patriotic War and after it - in the service of pharmacy // *Formulas of Pharmacy*. 2020. Vol. 2. N 3. P. 116-121. (In Russ).

УДК 615:579.2

#### ЭВОЛЮЦИЯ ВИРУСОВ: К ИСТОРИИ ВОПРОСА

**Яматин С.В.**, студ. 2 курса, **Лагонская Е.Д.**, студ. 2 курса

Научный руководитель: **Черных Т.Ф.**, д.ф.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

**E-mail:** savelybrest2002@yandex.ru

Данная статья посвящена эволюции вирусов и объяснению причин инфекционных заболеваний, открывающих возможность для производства все более модифицированных лекарственных препаратов от вирусных инфекций, которые на протяжении всей человеческой истории являлись серьезной проблемой.

**Ключевые слова:** *вирус, паразит, инфекция, ДНК, РНК.*

Понимание эволюции вирусов является ключевым фактором в решении проблем инфекционных болезней, их профилактики и разработки более качественных методов лечения. Целью работы является изучение теорий зарождения вирусов, их мутаций, их важности в экосистеме. Достижение поставленной цели ориентировано на решение следующих задач: провести анализ научных теорий по эволюции вирусов, а также рассмотреть основные положительные и отрицательные свойства вирусов.

Вирус – это микроскопический паразит, который не может размножаться самостоятельно, поэтому должен заражать живые клетки организма. Он состоит из части генетического материала (ДНК или РНК) и оболочки, построенной из молекул белка [1]. Вирусы могут вызывать множество различных заболеваний у людей, животных, растений и даже бактерий.

Вирусы играют важную роль, выполняя ряд жизненно важных функций: регуляция популяций, необходимая для предотвращения перенаселенности одного вида, передача генетической информации, разложение органического материала [2]. Также они могут быть использованы в качестве инструментов для лечения определенных болезней, например, рака и помогать контролировать нежелательные организмы.

Именно 1892 г. считается годом открытия этих новых организмов – вирусов. 14 февраля 1892 г. в Академии наук Дмитрий Ивановский сделал доклад «О двух болезнях табака». Это самое первое исследование, которое положило начало науке – вирусологии.

Вопрос: «Откуда взялись вирусы?», является довольно сложным и широко обсуждается среди вирусологов. Сформулированы три основные гипотезы:

1. Прогрессивная гипотеза, или беглая, утверждает, что вирусы возникли из генетических элементов, которые получили способность перемещаться между клетками;

2. Регрессивная гипотеза, или редукционная, утверждает, что вирусы являются остатками клеточных организмов;

3. Вирусная гипотеза утверждает, что вирусы предшествуют или действуют вместе со своими клеточными хозяевами [3].

Нельзя говорить о каком-то общем происхождении вирусов, ведь понятно, что РНК-содержащие вирусы древнее, чем ДНК-геномные. Эти группы произошли разными путями: от разных предшественников и на разных этапах эволюции.

Движущей силой эволюции вирусов являются наследственная изменчивость, естественный и искусственный отбор. Однако темпы эволюции вирусов измеряются не миллионами и не тысячами лет, а несколькими годами. Подобных темпов естественной эволюции не знает ни одна группа других организмов.

Главным фактором естественного отбора в этом процессе является коллективный специфический иммунитет. Вирусы, будучи автономными или в интегрированном состоянии, сохраняют способность к эволюции. В ее основе лежат процессы генетической изменчивости – мутации, дрейф генов, направленный отбор селективных преимуществ, отвечающие условиям существования во внешней среде [4]. Мутационные изменения в популяции служат материалом для формообразовательных процессов. Под действием естественного отбора происходят качественные и количественные изменения генофонда популяций.

Особый интерес вызывают мелкие РНК-геномные вирусы, которые не имеют оболочки и содержат незначительное количество генетической информации, заключенной в непрерывной молекуле РНК-плюс-нити, которая функционирует как и РНК. Первичным продуктом трансляции является полипептид, который затем при участии фермента рестриктазы «нарезается» на белки (числом не более 6), которые необходимы для осуществления жизненного цикла вируса. Зрелые вирионы начинают освобождаться из клетки через 3,5 ч после начала инфекции. Через 7-10 ч клетка погибает и размножение вируса прекращается. Потомство одной вирусной частицы составляет от 500 до 3000 вирионов.

Вирусная репродукция представляет собой уникальную форму реализации чужеродной информации в клетках хозяина, суть которой – подчинение клеточных матрично-генетических механизмов вирусной информации. Локальные вирусные популяции формируются в естественных условиях в организме зараженных хозяев [6]. Вирус, размножаясь в организме хозяина, образует популяцию, особи которой объединены экологически, иными словами имеют общее место обитания и подвергаются сходным внешним воздействиям. Локальная популяция находится в абсолютной изоляции от других вирусных популяций, образующихся в организме других хозяев, и проходит на протяжении инфекционного процесса значительное количество генераций.

Вирус, репродуцирующийся в клетках-хозяевах, накапливается в них, объединяясь в популяцию не только вследствие наличия среды обитания (экологической ниши), действия в ней внешних факторов и пространственной изоляции, но и генетически. В вирусной популяции генетический обмен осуществляется на основе рекомбинации. Частота и интенсивность обмена зависят от способа рекомбинации, характерного для той или иной группы вирусов. Рекомбинация у ДНК-геномных вирусов происходит на основе механизма, характерного для этого генетического материала, – крос-синговера.

У вирусов генетическую информацию несут не только ДНК-геномные, но и РНК-геномные вирусы, что является одной из уникальных их особенностей. У РНК-геномных вирусов используются другие механизмы. У вирусов с фрагментированным геномом именно этот механизм и приводит к образованию крупных генетических новшеств. Установлено, что в результате инфицирования человека и животных различными вирусами гриппа происходит образование рекомбинантов. В ряде случаев рекомбинанты имеют значительное селективное преимущество. У РНК-геномных вирусов с непрерывным геномом рекомбинации происходят с низкой частотой и эффективностью.

РНК-геномные вирусы – реликтовая форма, представляющая собой особое направление эволюции генетического материала. У некоторых РНК-геномных вирусов не прослеживается прямой родительской преемственности между геномной РНК, поступающей в чувствительную клетку, и дочерними молекулами РНК. Это явление характерно для вирусов с негативным геномом, у которых РНК не может непосредственно взаимодействовать с рибосомами, не транслирует белки и не выполняет информационную функцию. Материалом для синтеза дочерних молекул РНК в этом случае служит не родительская молекула РНК, а ее комплементарная копия, которая синтезируется на матрице родительской геномной РНК при участии фермента транскриптазы, содержащейся в вирионе.

Семейства РНК и роды РНК-геномных вирусов по особенностям организации генома и способу его транскрипции принадлежат к разным группам.

1. Геном вирусов имеет двухцепочечную фрагментированную РНК, которая служит матрицей для асимметричного синтеза мРНК.

2. Геном вирусов (вирус полиомиелита) содержит нефрагментированную плюс-нить РНК, которая функционирует в зараженной клетке в качестве мРНК.

3. Вирусы имеют нефрагментированный (вирус везикулярного стоматита) и фрагментированный (вирус гриппа) геномы. Однонитевая вирионная РНК служит матрицей для синтеза мРНК, а не матрицей для синтеза белка.

4. РНК вируса служит матрицей для ДНК. НК при участии фермента транскриптазы, содержащейся в вирионе [4].

Следует отметить что эволюционные преобразования у вирусов носят взрывной характер. Измененный вирус появляется внезапно и в ряде случаев получает широкое распространение, вызывая заболевания среди людей (эпидемии, пандемии), животных (энзоотии, панзоотии), растений (эпифитии). Новые варианты вируса гриппа, вируса ящура и вирусов, передающихся членистоногими, периодически вызывают внезапные пандемии среди людей и панзоотии среди животных.

Вспышки вирусных заболеваний обусловлены следующим:

1. Возможностью быстрой мобилизации и использования наследственной изменчивости, возникающей в популяции вирусов, вирусы гаплоидны, поэтому мутанты и рекомбинанты немедленно попадают под контроль естественного отбора.

2. Генетическое преобразование популяций вирусов обусловлено быстрой репродукцией вируса в клетках-хозяевах.

3. Генетические перестройки популяций вирусов достигаются за счет вытеснения одних клонов мутантов другими. В результате такой перестройки дальнейшее существование мутировавшего вируса обеспечивает размножившийся мутантный клон или селективно ценный рекомбинант.

4. Вирусные популяции представляют собой смесь отдельных клонов. Отбор поддерживает одни клоны и удаляет другие, поэтому непосредственным результатом его действия являются преобразования популяций, которые заключаются в замене одних клонов другими, в выщеплении мутантов или рекомбинантов из локальной популяции. Они дают начало новым популяциям и распространяются в популяциях хозяев.

Появление в вирусных популяциях измененного мутанта еще не означает, что эволюция завершилась. Эволюция имеет место лишь тогда, когда измененный вирус вытесняет старый и завоевывает популяцию.

Для многих вирусов характерны латентные и хронические формы инфекции, при которых возбудители сохраняются в организме хозяев в течение нескольких лет и даже всей жизни. В этих случаях вирус находится в хозяине на протяжении многих сменяющих друг друга поколений. Вирус, размножающийся в организме хозяина как совокупность особей одного вида, составляет популяцию [5]. При разрушении, гибели клетки вирусы оказываются за ее пределами и переходят в покоящуюся форму, образуя так называемые вирионы. Одна из функций вириона – сохранение генетической информации при переходе от клетки к клетке и от хозяина к хозяину.

Эволюционные изменения в системе паразит-хозяин сопряжены. Определенный баланс в этой системе устанавливается за счет эволюции как вируса, так и хозяина. Исторически многие вирусы, вероятно, играли роль эволюционного фактора в биосфере. Основным направлением эволюции вирусов при их взаимодействии с хозяином является установление симбиотических взаимоотношений, что биологически выгодно как для паразита, так и для хозяина.

Паразит не причиняет значительного вреда хозяину. В противном случае гибель хозяина обуславливает и гибель самого паразита, что не является «стратегией» вируса, которому хозяин необходим для выживания и воспроизводства своего потомства. Хозяин паразита, перенесший легкую или бессимптомную инфекцию, способен поддержать дальнейшее размножение вируса. Эта концепция о путях эволюции системы паразит-хозяин основывалась на том факте, что многие вирусы вызывают хронические формы инфекции, при которых вирус длительное время находится в организме, не вызывая выраженных клинических проявлений. Например, вирус простого герпеса, которым практически заражено все взрослое городское население, находится в организме человека на протяжении всей его жизни.

Хроническая форма заболевания обеспечивает длительное сохранение вируса в организме хозяина, а острая инфекция способствует дальнейшему распространению вируса в популяции хозяев. Хроническая инфекция обеспечивает выживание вируса в период, когда эффективность передачи его уменьшается или когда сокращается круг восприимчивых хозяев.

Для борьбы со многими вирусными инфекциями вирусологами разработаны вакцины из живых ослабленных вирусов. Живые вакцины применяются для профилактики полиомиелита, желтой лихорадки, кори, краснухи, гриппа. К настоящему времени в результате массового применения живой противосыпной вакцины вирус натуральной оспы искоренен из человеческих популяций. Прививки вакцин из живых ослабленных вирусов позволяют выработать иммунитет, который является активной защитной реакцией организма.

Аттенуация (ослабление) вируса проводится направленно химическими или физическими мутагенами, или эмпирическим путем, другими словами при длительном культивировании вирусов (периодических пересевов в тканевых культурах либо пассажах от одного животного к другому) вплоть до ослабления вируса. При длительном культивировании и пассажах происходит изменение свойств вируса исходной популяции, которая является неоднородной, представляя собой смесь вирусных вирионов с различными свойствами. В ней происходят мутации и действует отбор на выживание вариантов вирусов, приспособленных к искусственным условиям при длительном выращивании в тканевой культуре. Аттенуированный вирус, репродуцируясь в клетках, не разрушает их, а приобретает селективное преимущество и вытесняет из популяции болезнетворный вирус [5-6].

Перестройка вирусного генома при аттенуации изучается молекулярно-биологическими методами. Выделенный болезнетворный и полученный из него аттенуированный вирус полиомиелита отличаются по олигонуклеотидному составу генома. Установлены различия и в продуктах вирусных генов – структурных белках. Доказано, что причиной аттенуации болезнетворного варианта вируса венесуэльского энцефаломиеелита лошадей (ВЭЛ) Тринидад стали три мутации,

изменившие число олигонуклеотидов в геноме и вызвавшие изменения в структурных белках вириона. Эволюция необратима, необратим и комплекс мутаций, которые лишают вирус болезнетворных свойств. Исходные свойства вируса могут восстанавливаться за счет обратных мутаций. Однако запас прочности аттенуированного вируса достаточно велик, поскольку его свойства определяет не одна, а несколько мутаций. При множественных мутациях в геноме невозможен возврат мутанта к исходному штамму.

Вирусологи управляют эволюцией вирусов, создавая вакцины против вакциноуправляемых болезней [7]. Разработана стратегия всемирной вакцинации человечества против вирусных инфекций. Иммунизация населения против инфекционных болезней и эффективность вакцин – одно из самых больших достижений медицины. Одним из примеров достижений Всемирной программы борьбы с вирусными инфекциями является ликвидация оспы благодаря вакцинации всего населения планеты. Осуществляется международная стратегия эрадикации полиомиелита. В результате реализации Международной инициативы по глобальной эрадикации полиомиелита и циркуляции диких полиовирусов под руководством ВОЗ достигнуты выдающиеся достижения, что делает возможным глобальное искоренение полиомиелита с помощью оральной полиовакцины (ОПВ) в течение ближайших нескольких лет.

По мере развития технологий ученые могут разрабатывать и уточнять новые гипотезы для объяснения происхождения вирусов. Возникающая область под названием молекулярная систематика вирусов пытается сделать именно это путем сравнения секвенированного генетического материала. Эти исследователи надеются, что однажды они лучше поймут происхождение вирусов.

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

03.81.49 Хронология

76.03.41 Медицинская вирусология

## ЛИТЕРАТУРА

1. Forterre P. The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions // *Virus research*. 2006. Vol. 117 (1). P. 5-16. DOI:10.1016/j.virusres.2006.01.010
2. Жданов В. М., Львов Д. К., Забережный А. Д. Место вирусов в биосфере. // *Вопросы вирусологии*. 2012. N S1. С. 21-32.
3. Nasir A., Sun F. J., Kim K. M., Caetano-Anolles G. Untangling the origin of viruses and their impact on cellular evolution // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015. Vol. 1341. P. 61-74. DOI:10.1111/nyas.12735
4. Никитин Н. А., Трифонова Е. А., Карпова О. В., Атабеков И. Г. Биобезопасность вирусов растений для человека и животных // *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2016. N 3. С. 20-26.
5. Zhang Y. Z., Wu W. C., Shi M., Holmes E. C. The diversity, evolution and origins of vertebrate RNA viruses. // *Current opinion in virology*. 2018. Vol. 31. P. 9-16 DOI:10.1016/j.coviro.2018.07.017
6. Мустафин Р. Н. Гипотеза происхождения вирусов от транспозонов // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2018. Т. 36. N 4. С. 182-190. DOI 10.17116/molgen201836041182.
7. Ivanovska I. L., de Pablo P. J., Ibarra B. Bacteriophages capsids: tough nanoshells with complex elastic properties // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004. Vol. 101 (20). P. 7600-7605. DOI:10.1073/pnas.0308198101
8. Perelson A. S. Modelling viral and immune system dynamics // *Nature reviews. Immunology*. 2002. Vol. 2 (1). P. 28-36. DOI:10.1038/nri700
9. Атабеков И. Г., Никитин Н. А., Карпова О. В. Новый тип платформ для сборки вакцин *in vitro* // *Вестник Московского университета. Серия 16: Биология*. 2015. N 4. С. 29-35.
10. Петухова Н. В., Иванов П. А., Мигунов А. И. Вирусоподобные частицы новая стратегия для создания противогриппозных вакцин // *Вопросы вирусологии*. 2013. Т. 58. N 2. С. 10-14.

## SUMMARY

### EVOLUTION OF VIRUSES

**Yamatin S.V.**, 2<sup>nd</sup> grade bachelor's degree student, **Lagonskaya E.D.**, 2<sup>nd</sup> grade bachelor's degree student

Scientific supervisor: **Chernih T.F.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

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

**E-mail:** saveliybrest2002@yandex.ru

This article is dedicated to the evolution of viruses. The knowing and understanding of basics about this topic is extremely important for the production of improved and modified medicines for infectious diseases, which throughout human history have been a serious problem.

**Key words:** *virus, parasite, infection, DNA, PNA.*

## REFERENCES

1. Forterre P. The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions // *Virus research*. 2006. Vol. 117 (1). P. 5-16. DOI:10.1016/j.virusres.2006.01.010

2. Zhdanov V. M., L'vov D. K., Zaberezhnyy A. D. Mesto virusov v biosfere // *Voprosy virusologii*. 2012. N S1. P. 21-32. (In Russ).
3. Nasir A., Sun F. J., Kim K. M., Caetano-Anolles G. Untangling the origin of viruses and their impact on cellular evolution // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015. Vol. 1341. P. 61-74. DOI:10.1111/nyas.12735.
4. Nikitin N. A., Trifonova Ye. A., Karpova O. V., Atabekov I. G. Biobezopasnost' virusov rasteniy dlya cheloveka i zivotnykh // *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2016. N 3. P. 20-26. (In Russ).
5. Zhang Y. Z., Wu W. C., Shi M., Holmes E. C. The diversity, evolution and origins of vertebrate RNA viruses // *Current opinion in virology*. 2018. Vol. 31. P. 9-16 DOI:10.1016/j.coviro.2018.07.017
6. Mustafin R. N. Gipoteza proiskhozhdeniya virusov ot transpozonov // *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2018. Vol. 36 (4). P. 182-190. DOI 10.17116/molgen201836041182. (In Russ).
7. Ivanovska I. L., de Pablo P. J., Ibarra B. Bacteriophages capsids: tough nanoshells with complex elastic properties // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004. Vol. 101 (20). P. 7600-7605. DOI:10.1073/pnas.0308198101
8. Perelson A. S. Modelling viral and immune system dynamics // *Nature reviews. Immunology*. 2002. Vol. 2 (1). P. 28-36. DOI:10.1038/nri700
9. Atabekov I. G., Nikitin N. A., Karpova O. V. Novyy tip platform dlya sborki vaksyn in vitro // *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16: Biologiya*. 2015. N 4. P. 29-35. (In Russ).
10. Petukhova N. V., Ivanov P. A., Migunov A. I. Virusopodobnyye chastitsy novaya strategiya dlya sozdaniya protivogrippoznykh vaksyn // *Voprosy virusologii*. 2013. Vol. 58. N 2. P. 10-14. (In Russ).



**WORLD YOUNG PHARMACY:  
ENGLISH FOR SPECIAL PURPOSES**

## TECHNOLOGIES FOR PROCESSING SHRIMP WASTE TO PRODUCE PRODUCTS FOR USE IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Ahounou U.C.F., 1<sup>st</sup> year post-graduate student

Scientific adviser: **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, 197022, Russian Federation

**E-mail:** ahunu.uriel@spcpu.ru

Millions of tons of shrimp are available worldwide every year. Shrimp waste is an important by-product of fisheries and aquaculture. These wastes are rich in bioactive compounds, including peptides, proteins and minerals, which have significant potential for the pharmaceutical industry. The composition of shrimp waste may vary depending on size, type and processing method. Heads and shells: about 40-50% of the entire shrimp. Shell and remains: about 20-30% of the entire shrimp. Shrimp waste consists of 20–30% chitin, 20–30% protein, 30–40% calcium carbonate and other smaller substances of proteins, lipids, minerals, antimicrobial peptides, antioxidants, anticoagulants, anti-inflammatory agents. The aim of this research is the creation of a method for obtaining chitin, astaxanthin and phospholipids from shrimp waste using natural eutectic solvents.

**Key words:** *natural deep eutectic solvents (NADES), shrimp shell, identification, ultra-high performance liquid chromatography with mass-spectrometer (UHPLC-MS), astaxanthin, chitin.*

Indeed, astaxanthin is a powerful antioxidant present in shrimp. Astaxanthin is a powerful antioxidant and has many uses, including in the pharmaceutical and cosmetic industries. It is known for its antioxidant and anti-inflammatory properties, as well as its ability to protect the skin from damage caused by UV rays. Astaxanthin is also used as a food supplement for its health benefits, particularly in the prevention of cardiovascular diseases. Antioxidants from shrimp waste can be used in medications and supplements to combat cellular aging and diseases associated with oxidative stress. Antimicrobial phospholipids extracted from shrimp waste possess antimicrobial properties and can be used to develop new antibiotics. Shrimp phospholipids can be hydrolyzed to produce bioactive peptides used in drug formulations. Phospholipids are used for various pharmaceutical and food purposes. In pharmacy, they serve as drug carriers, carriers to improve the bioavailability of fat-soluble drugs. In the food industry, they are used as emulsifiers to stabilize oil-water mixtures in food products.

As for chitin, it is a glucosamine polymer present in the shells of shrimp and other crustaceans. Chitosan is obtained by transforming chitin to make it soluble and biodegradable.

Chitin can be made into chitosan, but it also has uses. It is used in pharmaceuticals for dressings and sutures, as well as controlled-release medications. Chitosan is used in the food industry as a natural clarifying agent and preservative. It also has medicinal uses, including for weight control and cholesterol reduction. Obtaining these compounds from shrimp waste is an effective way to valorize this waste and create products with high added value for various industries, particularly pharmaceutical, food and cosmetics.

To obtain these products, toxic organic substances are used. Recently, in 2011, the shift from using toxic organic chemicals to environmentally friendly methods such as natural deep eutectic solvents (NADES) to extract astaxanthin, peptides, chitin and chitosan from shrimp waste has a number of environmental and sustainability benefits. We propose the use of this new class of solvents in the shrimp waste processing process. It is also planned to use modern methods of greenery extraction (ultrasonic, emission-carvitation, microwave and others). The goal of these environmental practices is to minimize waste, reduce environmental impact, ensure the safety of extracted products, and promote a more sustainable pharmaceutical industry. In addition to compound extraction, responsible management of shrimp waste, including its reuse for other purposes, also plays a key role in the sustainability of the pharmaceutical industry.

### THEMATIC HEADINGS

31.23.99 Natural organic compounds and their synthetic analogues. Other natural compounds

61.45.36 Medicines from natural raw materials

34.00.00 Biology

**THE ROLE OF THE LATIN LANGUAGE  
IN THE FORMATION OF TERMINOLOGY IN THE MODERN CHEMICAL INDUSTRY**

**Alekhina U.K.**, 1<sup>st</sup> year student

Scientific advisers: **Karavainikova V.V.**, assistant, Science and Education Center of Foreign Languages  
and Cross-Cultural Communication (SPIN-code: 4504-8679),

**Zimareva O.L.**, Ph.D (philology), associate professor, Science and Education Center of Foreign Languages  
and Cross-Cultural Communication (SPIN-code: 5902-7134)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** ulyana.alekhina@spcpcu.ru

The article describes the results of the terminology analysis of the modern chemical industry in terms of the Latin origin. It is noted that Latinisms, including those dating back to ancient Greek foundations, make up a significant part of the terminological system under consideration, acting as a base for the construction of new terms. The graphic and orthoepic features characteristic of the external form of the terms-Latinisms are revealed. The conclusion is made about the variety of etymological bases of chemical industry terms and the need to compile a dictionary for this field with explanations concerning the origin of words and combinations.

**Key words:** *Latin language, Latinism, term, terminology, terminosystem, terminography, internationalism, globalization, chemistry, chemical industry.*

Any branch of science and industry will not be able to function, develop and study without special vocabulary based on terms. The term in linguistics is understood as «a word or phrase of a special (scientific, technical, etc.) language created (accepted, borrowed, etc.) to accurately express special concepts and designate special subjects» [1]. A significant part of the terms is formed on the basis of borrowings, and the most common language for this is Latin. This dead language, which has not had an oral form for two thousand years, has made a huge contribution to the formation of modern terminology that functions in all scientific fields. It is rightfully considered the language of science and the instrument on the basis of which (along with ancient Greek) all modern terminological systems were formed. Medical terminology dating back to the Latin language has received the greatest study. In Russia: linguists call Latin the language of the international medical community [2], note that up to 95% of medical terms go back to it [3]. The Latin basis of economic [4], military [5] and other terminological systems is also being studied. Terms of Latin origin as part of the terms of the chemical industry have not yet received sufficient study in science, however, as well as the terminology of this field as a whole. At the same time, the chemical industry is a promising modern manufacturing sector, constantly developing and replenished with new concepts, for which appropriate terms are needed.

The purpose of this study is to identify the role played by the Latin language in the construction of the terminological system in the chemical industry. Russian-Russian Dictionary of Chemistry and Chemical Technology, edited by Yu.A. Lebedev, serves as the material for the study [8], and the most complete online dictionary is used as a platform for determining their origin, Russian-Latin and Latin-Russian translation [6].

In modern terminography (the science of compiling special dictionaries), a specialized dictionary of chemical industry terms has not yet been created. Among Terminological dictionaries of certain branches of chemistry we can mention the «Hydrochemical Dictionary» by A.A. Zenin and N.V. Belousov [7], the dictionary «Chemical Terms» by A.P. Garshin and V.V. Morkovkin [8] and some others. Some of the terms of the chemical industry are contained in the Explanatory Dictionary of Chemistry and Chemical Technology edited by Yu.A. Lebedev [9], however, there are no explanations regarding the origin of the terms, the source language and / or the method of education in this lexicographic manual. We have reviewed the terms of the chemical industry presented in this manual in order to identify Latinisms among them and characterize them.

It is noteworthy that Latinisms can be distinguished by some external (graphic, orthoepic) signs. For example, these can be the words:

- with the initial letter a-: absorption (absorptio – ‘absorption’), acoustics (acustica – ‘auditory’);
- with the initial letter e-: ether (aether – ‘ether, sky, air’), equivalent (aequivalere – ‘have equal value’);
- with a doubled consonant at the root: metal (metallum – ‘metal; fossil, mineral; mine’), ammonium (ammonium – ‘ammonium salt’);
- with a combination of -qi – at the heart of the word: initiating explosives (initiatio – ‘performing the sacraments, mysteries’), radiation (radiatio – ‘radiance, brilliance’);
- with the pronunciation of a hard consonant sound before the letter -e-: gluten (gluten – ‘glue’), etc. At the same time, there are Latinisms that do not have external features and look like Russian or completely Russified words. For example, the zone is from the Latin zona – ‘belt’.

There are sets of terms that are formed from the same Latin word (root), but with different suffixes. For example:

- the terms absorbent, absorber, adsorption, sorbent, etc. go back to the Latin verb sorbeo (sorbēns) ‘to draw in, absorb, absorb’;
- to the Latin noun gluten ‘glue’ – the words glutinous, agglutination;
- to the Latin verb ventilare – ‘to wave, to wave; to wave, to sway, to stir’ – the terms valve, fan, ventilation, ventilator;
- by the way, immunitas – ‘liberation, getting rid of something’ – the terms immunoglobulin, radioimmune, immunosorbent;
- to the noun radiatio – ‘radiance, brilliance’ – the terms radiation, radiation, thermoradiation, radiation-chemical, etc.

The formation of such terms took place in a late period and concerned not the language itself, but the terminological system. Therefore, in Latin (in the dictionary) these words are missing, unlike the roots or the original words. The formation of new terms from Latin roots makes it possible to trace their etymology and make the meaning more understandable for a wide range of specialists who know the international basis of terminology.

The composition of complex terms of the chemical industry can include only one part of Latin origin, and the second component can have any etymology. One example is the prefix *trans-*, which goes back to the Latin word *trans* – ‘through, beyond, beyond, over, through’. It is included in the terms translation, transcription, transporter, etc. Another example: *ultra* – (ultra – ‘further, further’); included in the terms ultraviolet, ultrasound, ultrafiltration, etc.

Most often, it is not difficult to determine which Latin word the term originates from: a clear consonance and semantic correspondence is established between them. However, sometimes the Latin word does not relate directly to the term. For example, the noun *moles* – ‘mass, block, rock’ became the source for the term *molecule* (Between these words was the New Latin word *molecule* – ‘particle’, formed from *moles* using a diminutive suffix); the noun *carbo* – ‘coal’ – for the term *carbonate*.

Latinisms are some highly specialized terms. For example, the word ‘cavitation’ (‘formation and slamming of bubbles of steam and/or gas in a liquid caused by a sharp local change in pressure’) goes back to the Latin ‘*cavitas*’ (*cavitatis*) – ‘depression, cavity’. But more Latin terms of the chemical industry have firmly entered the Russian language, are widely distributed and well understood not only by specialists in the chemical industry, but also by ordinary native speakers. For example, engineering, technical, electroplating and others go back to the Latin word ‘*technica*’ – ‘art’, radical – to the Late Latin *radicalis* – ‘indigenous’. It is difficult to imagine the language in general and the terminology of this field without these familiar words. Their main advantage is their universality and internationality, thanks to which scientists from different countries can easily understand each other and translate special texts without much difficulty.

Their main advantage is their universality and internationality, thanks to which scientists from different countries can easily understand each other and translate special texts without much difficulty.

Terminology dating back to the Latin language is the oldest example of globalization, which arose when no one had ever heard or talked about globalization in the modern sense. In this case, we have a specific type of globalization observed in the field of science. It is an association of scientists who want to explore the world together, make discoveries, improve people’s lives, while having more opportunities, being more free to move and communicate with each other, with any representatives of the scientific community around the world. As linguists note, «innovations in terminology concern only specialists, therefore terminological changes take place most calmly and constructively» [10]. For scientists, creating new terms based on Latin roots is a natural process that concerns a narrow circle of specialists.

In this article, we did not aim to find out the number of Latinisms in the terminology of the chemical industry. Firstly, we do not have a dictionary that would include only this terminology. Secondly, the scale of the study does not imply complex quantitative calculations. However, the observation method shows that the terms of Latin origin in the considered lexicographic source are not less than a third. In addition to Latin, the sources for the formation of chemical industry terms are ancient Greek (*allotropy*, *electrophoresis*), French (*cadastre*, *glucose*), German (*casterol*, *glaze*), Italian (*tempera*, *terracotta*) and other languages. A number of Latinisms also go back to words from the ancient Greek language. Original Russian words (*alumina*, *burner*), as well as complex lexemes with a complex structure (*heat exchange* – Greek + Russian) are many among the terms. The diversity of the origin of chemical industry terms reflects the many ways to replenish terminology and indicates the contribution of scientists from different countries to the development of this industrial sector.

So, the terminology of Latin origin forms the international basis for the terms of the modern chemical industry. Latin terms are numerous in origin, but they go back to a limited number of Latin words (roots). Prefixes, suffixes and other word-forming elements were added to the Latin bases already within the framework of the terminological system of the chemical industry. Internationality, universality and globality of terms with Latin origin ensure successful, constructive communication for representatives of the scientific field, and facilitate the process of mastering the basics of science for students.

This topic has great lexicographic prospects. It is necessary to create a dictionary of terms that are used in the modern chemical industry, taking into account both traditional and the most relevant official terminology. It is necessary to pay attention to the origin of the terms and evaluate the role of all linguistic sources in their composition.

## THEMATIC HEADINGS

- 16.01.11 The current state and prospects of the development of linguistics
- 16.41.21 Indo-European languages

## REFERENCES

1. Akhmanova O.S. Dictionary of linguistic terms. – M.: Unified URSS, 2004. – 576 p.
2. Shaleev A.Yu., Mazin V.A., Agapova I.V. The influence of the Latin language on the formation of medical terminology // Youth Innovation Bulletin. – 2021. – vol. 10. – No. S1. – P. 522-525.
3. Sokolova A. Yu., Gavrilenko N.G. Assimilation of Latin borrowings in English medical terminology // Russian Linguistic Bulletin. – 2023. – № 8 (44).
4. Khaerova A.I. The role of the Latin language in enriching basic economic terminology // Student science and the XXI century. – 2020. – Vol. 17. – № 2-2 (20). – P. 122-125.
5. Stefankova A.D., Nasonova O.A. Latinisms in modern military terminology: the specifics of intercultural implementation // FORUM / FORUM: collection of scientific and research articles – Lipetsk: LGPU named after P.P. Semenov-Tyan-Shan, 2020. – P. 58-62.

6. Latin-Russian / Russian-Latin dictionary [Electronic resource]. – Available at: <https://latium.ru> (Accessed: 12.02.2024)
7. Zenin A.A., Belousov N.V. Hydrochemical dictionary / Edited by A.M. Nikanorov. – L.: Hydrometeoizdat, 1988. – 240 p.
8. Garshin A.P., Morkovkin V.V. Chemical terms. Dictionary: textbook. – M.: Yurait, 2024. – 452 p.
9. Explanatory dictionary of chemistry and chemical technology / S.M. Barinov, B.E. Rapture, L.Ya. Hertzberg, etc.; edited by Yu.A. Lebedev. – M.: Russian language, 1987. – 528 p.
10. Krylova M.N. Introduction to linguistics for bachelors: textbook. Saratov: University Education, 2014. – 275 p.

## SUMMARY

### РОЛЬ ЛАТИНСКОГО ЯЗЫКА В ФОРМИРОВАНИИ ТЕРМИНОЛОГИИ СОВРЕМЕННОЙ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Алехина У.К., студ. 1 курса

Руководители: **Каравайникова В.В.**, ассистент,

НОЦ иностранных языков и межкультурной коммуникации (SPIN-code: 4504-8679),

**Зимарева О.А.**, к.филол.н, доцент, НОЦ иностранных языков и межкультурной коммуникации (SPIN-code: 5902-7134)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14

**E-mail:** [ulyana.alekhina@spcpcu.ru](mailto:ulyana.alekhina@spcpcu.ru)

Цель данного исследования – выявить роль, которую играл латинский язык в построении терминосистемы химической промышленности. Материалом для исследования стали термины из «Толкового словаря по химии и химической технологии» под редакцией Ю.А. Лебедева [8], а платформой для определения их происхождения, русско-латинского и латинско-русского перевода послужил наиболее полный интернет-словарь [5].

**Ключевые слова:** *латинский язык, латинизм, термин, терминология, терминосистема, терминография, интернационализм, глобализация, химия, химическая промышленность.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахманова О.С. Словарь лингвистических терминов. – М.: Едиториал УРСС, 2004. – 576 с.
2. Шалеев А.Ю., Мазин В.А., Агапова И.В. Влияние латинского языка на формирование медицинской терминологии // Молодежный инновационный вестник. – 2021. – Т. 10. – № S1. – С. 522-525.
3. Соколова А.Ю., Гавриленко Н.Г. Ассимиляции латинских заимствований в английском языке медицинской терминологии // Российский лингвистический бюллетень. – 2023. – № 8 (44).
4. Хаерова А.И. Роль латинского языка в обогащении базовой экономической терминологии // Студенческая наука и XXI век. – 2020. – Т. 17. – № 2-2 (20). – С. 122-125.
5. Стефанкова А.Д., Насонова О.А. Латинизмы в современной военной терминологии: специфика межкультурной реализации // ФОРУМ / FORUM: сб. науч.-иссл. ст. – Липецк: ЛГПИУ им. П.П. Семенова-Тян-Шанского, 2020. – С. 58-62.
6. Латинско-русский / русско-латинский словарь [Электронный ресурс]. – URL: <https://latium.ru> (дата обращения: 12.02.2024)
7. Зенин А.А., Белоусов Н.В. Гидрохимический словарь / Под ред. А.М. Никанорова. – Л.: Гидрометеоздат, 1988. – 240 с.
8. Гаршин А.П., Морковкин В.В. Химические термины. Словарь: учебное пособие. – М.: Юрайт, 2024. – 452 с.
9. Толковый словарь по химии и химической технологии / С.М. Баринин, Б.Е. Восторгов, Л.Я. Герцберг и др.; под ред. Ю.А. Лебедева. – М.: Русский язык, 1987. – 528 с.
10. Крылова М.Н. Введение в языкознание для бакалавров: учебное пособие. – Саратов: Вузовское образование, 2014. – 275 с.

УДК 001.895

### THE POSSIBILITY OF APPLYING BIG DATA IN CHEMICAL TECHNOLOGY

**Budenshtein B.G.**, 2<sup>nd</sup> year student, **Fomin N.V.**, 2<sup>nd</sup> year student

Scientific adviser: **Naumova E.V.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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:** [boris.budenshtejn@spcpcu.ru](mailto:boris.budenshtejn@spcpcu.ru)

This article discusses the possibility of applying and implementing technologies related to Big Data at chemical technology enterprises. The article also overviews the possibilities that occur when using Big Data as well as the advantages and disadvantages of this information-based innovation. A conclusion is made about the possibility of using Big Data in the field of chemical technology.

**Key words:** *Big Data, chemical engineering, chemical technology, innovation, information, data analysis, optimization.*

The concept of big data has become a transformative force in the field of chemical engineering, driven by the sheer volume and variety of data generated by high-throughput experiments, observational studies, and simulations. This influx of data has the potential to revolutionize traditional methods of chemical engineering research and development, allowing engineers to gain deeper insights, invent new processes, improve efficiency, and collaborate across industries. The integration of big data into chemical engineering has already demonstrated significant benefits, including a better understanding of complex problems, speeding up the problem-solving process. This integration has also saved money and time, as well as safer and more efficient methods of experimentation. As a result, big data can play a crucial role in the future success of the chemical industry, fostering innovation and fostering interdisciplinary collaboration [1], [2].

**The objective of this study** is to discuss the possibility of applying and implementing technologies related to Big Data at chemical technology enterprises and make a conclusion about advantages and disadvantages of using such technologies. The paper will also examine definition, properties and mechanism of working of Big Data and review examples of its operation and application in chemical technology.

**Materials and methods.** The following materials were used in the course of the research: comprehensive analysis of scientific articles, reports, and literature dedicated to applying computer science in chemical engineering.

The following methods were used: method of comparative analysis, problem statement, construction of evidence, summarization, and systematization of information.

### **Definition of Big Data**

At present, the definition of «Big Data» can be formulated as follows: «Big Data» is an array of information that serves as the basis for decision-making, forecasting events and outcomes, as well as for explaining the results of various analyses and situations.

Big data is structured or unstructured data of huge volumes. This term appeared in the early 2000s, when, along with technological progress and the development of the computer industry, it became possible to collect, store and process a large amount of information, as well as the need to use a wide range of data for calculations and analysis. The «Nature» magazine proposed to call «Big Data» only those data whose volume exceeds 150 GB per day. There is another proposal: «Big Data» – all data that is larger than 8 GB.

Nowadays, the definition of Big Data can be formulated as follows: «Big Data» is an array of information that serves as the basis for decision-making, forecasting events and outcomes, as well as for explaining the results of various analyses and situations.

### **Big Data properties**

To characterize «big data» in 2001, the Meta Group introduced a set of «VVV» features:

1. Volume – from 150 GB of data growth per day of analytical chemistry, large data are considered to require gigabytes of memory to obtain the result of one analysis performed. A similar amount of information is obtained, for example, when using chromatography-mass spectrometric methods of analysis.

2. Velocity is a parameter that necessitates the use of large computing power and high speed of processing Big Data content.

3. Variety, or various sources of information for «big data» (Internet resources, instrument readings, calculations, etc.). There are also different types of stored information (graphic images, audio and video files, texts). In our time, three more «V's» are added to the above features:

4. Variability – big data is constantly updated as new test results appear, new readings are recorded, errors in previous calculations are corrected, etc.

5. Value

6. Veracity.

In our opinion, «multifactorial» should be added to the existing characteristics. This parameter is somewhat related to «diversity», but these are not identical concepts. Multifactoriality is responsible for storing and interprocessing various types of information within a single system Big Data. For example, «big data» used to assess the market. Manufacturer X wants to start producing paint. All the questions have been solved and there is only one question left: «What color should we produce paint: red or blue?» The latter will take into account many factors, and based on them, an answer will be formed regarding the choice of the optimal color in the proposed case. Factors will include search queries in browsers, photos and ratings on social networks, comments, messages, reviews on various forums and platforms. This is what «multifactorial» means.

There are four main options for working with Big Data:

### **I. Collecting of Data**

As noted above, data can be collected from a variety of sources. Examples of the latter include:

- Product analysis data;
- Instrumental readings;
- Technical sources – software data of devices, production lines, indicators of various sensors (temperature, humidity, smoke, content and composition of impurities, etc.)
- Statistical data – all kinds of mathematical data, as well as data on accounting, control and planning of the company's work.

It should also be noted that not all information is allowed in Big Data. The «Veracity» parameter, as follows from the description of its characteristics, means that the data that will be translated into «large» data must be reliable, verified, and of high quality. To achieve this effect, there is «Data Cleaning» – special software with the help of which the flow of information is filtered, checked and corrected, in accordance with the specified conditions.

For example, the weather forecast is based only on the data of the previous day, the information about the previous week is no longer taken into account when making a new forecast. «Big data» for weather forecasting consists of only 1 day of data. However, to make a decision on the patient's treatment, the entire amount of information about the patient's condition must be

used, taking into account all his physiological features. That is, in this case, «Big Data» consists of information collected over days, weeks, months, or years.

## II. Data Storage

Since Big Data, by definition, is an array of large amounts of information, there are special ways to store it:

- Data Lake – Storing large amounts of data in a raw format. Most often, in such «lakes» the information is not structured.

The process of creating such repositories can be schematically represented as follows:

«Information Retrieval → Information Storage (→ Transform (User))»;

- Data Warehouse – storage of information in a processed, transformed and sorted form. The process is as follows:

«Information Extraction → Data Format Conversion → Data Loading and Update → Data Systematization → Data Storage.»

## III. Data processing

To process the collected information, the special softwares are used that help in processing large amounts of information. One of them is MapReduce programming model (see Fig.).

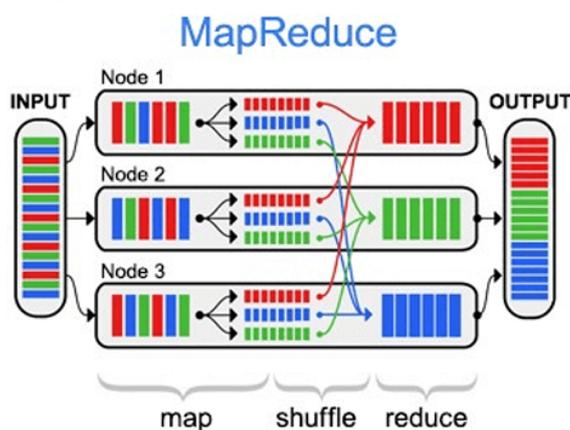


Figure. MapReduce technology

A MapReduce framework (or system) is usually composed of three operations (or steps):

1. Map: each worker node applies the map function to the local data, and writes the output to a temporary storage. A master node ensures that only one copy of the redundant input data is processed.
2. Shuffle: worker nodes redistribute data based on the output keys (produced by the map function), such that all data belonging to one key is located on the same worker node.
3. Reduce: worker nodes now process each group of output data, per key, in parallel.

Therefore, the incoming data is divided into packages, each of which is sent to a specific gadget, where it is sorted, broken down and processed, after which, from each medium, the processed information goes to a common database.

## IV. Information Analysis

Using the compiled «big data» database for calculations, research, forecasts, decision-making, argumentation, and more.

### Big Data application in Chemical Production

In this section, we will look at the possibilities of using and the existing applications of Big Data in chemical production.

1. Process optimization and control. By analyzing large amounts of process data, engineers can identify patterns, trends, and correlations that can contribute to more efficient and effective process management [3].
2. Product development and innovation. «Big Data» plays a crucial role in the development of products and innovations in the field of chemical engineering. By processing «tons» of information, a process engineer is able to better understand the mechanisms of processes, learn new features of substances, make certain forecasts and conduct theoretical experiments, which, potentially, can open up new ways to solve certain technological, medical, chemical and other problems [4].
3. Quality control and predictive maintenance. Analysis of incoming technical data (pressure, liquid/gas flow, temperature, etc.) allows the chemist-technologist to control the processes remotely. Moreover, based on changes in data intake, it is possible to make forecasts about the near future, including possible malfunctions and interruptions in production [3].
4. Supply Chain Management. It is also possible to use big data in production logistics. Namely, by having reports, information about the supply of products to the market, the company has the ability to identify inefficient routes or supply routes, reduce the cost of shipping goods and, in general, improve the productivity of the supply chain. [4].
5. Security and Risk Management. By predicting all sorts of production situations based on processed «big data», engineers can take preventive measures, thereby making production safer. [4].

Summarizing the above, the range of opportunities provided by the use of «big data» in production is very wide.

### Advantages and disadvantages of big data

This section lists the advantages and disadvantages of big data that should be considered before implementing technologies for its use in industry.

#### Advantages:

1. Ability to improve production efficiency. As noted in the previous section, the use of «big data» makes it possible to increase the efficiency of production [3].

2. Innovation: Working with big data contributes to the development of new drugs, substances, mechanisms, devices, etc. [4].
3. Save money and time. The use of big data makes it possible to reduce the material and time costs of the company, for example, by optimizing production [4].
4. Improved Quality Control: Continuous analysis of the data flow = Improved technical control of production and therefore reduced possibility of production rejects [2].
5. Improving security (see Security and Risk Management) [3].

#### **Disadvantages:**

1. Data Privacy and Security. If digital resources are not sufficiently protected, data may leak, including any confidential data (for example, personal files of employees) [2].
2. Unstructured. «Big data» is a huge amount of information that is often stored in raw and unsorted form. This can make it difficult to work with such a database [2].
3. Cost and complexity. Implementing big data analytics can be a costly and complex process that requires significant investment in hardware, software, and training or hiring staff [2].
4. Novelty of technology. At present, the technologies for the introduction and use of «big data» in production are not sufficiently studied, which also makes it difficult to interact with them.
5. Ethical aspect. The use of «big data» raises ethical issues, such as the possibility of bias and discrimination in decision-making processes.

**Conclusion.** Thus, the introduction of big data technologies in chemical plants presents a huge range of opportunities to optimize production processes, increase efficiency and effectiveness, and reduce costs.

It should be noted that the integration of «Big Data» technologies into the activities of production requires a long and thorough preparation. It is necessary to create special departments for working with data, attract qualified specialists and provide access to modern data analysis tools. In addition, measures should be taken to ensure the security of the data array, in particular, to create reliable repositories of information in order to prevent the leakage of the latter. This, in turn, contributes to the preservation of employees' personal information and production secrets. However, all the costs of preparation are recouped by improving product quality, increasing production efficiency and increasing the level of safety in this production.

### **THEMATIC HEADINGS**

- 31.01.11 Current status and development prospects
- 31.01.77 Mathematical and cybernetic methods
- 31.01.29 Information activities
- 28.23.13 Knowledge Engineering
- 20.15.13 Information service at enterprises and institutions

### **REFERENCES**

1. Venkatasubramanian V. The promise of artificial intelligence in chemical engineering: Is it here, finally? // *AIChe Journal*. – 2019. – T. 65. – №. 2. – pp. 466-478. Available at: <https://aiche.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/aic.16489> (Accessed: 08.02.2024)
2. Chiang L., Lu B., Castillo I. Big data analytics in chemical engineering // *Annual review of chemical and biomolecular engineering*. – 2017. – T. 8. – pp. 63-85. Available at: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-chembioeng-060816-101555> (Accessed: 08.02.2024)
3. Sadat Lavasani, Mitra, Raeisi Ardali, Nahid, Sotudeh-Gharebagh, Rahmat, Zarghami, Reza, Abonyi, János and Mostoufi, Navid. «Big data analytics opportunities for applications in process engineering» *Reviews in Chemical Engineering*, vol. 39, no. 3, 2023, pp. 479-511. Available at: <https://doi.org/10.1515/revce-2020-0054> (Accessed: 08.02.2024)
4. Beck D., Pfaendtner J., Carothers J., Subramanian V. *Data Science for Chemical Engineers*. Available at: <https://www.aiche.org/resources/publications/cep/2017/february/data-science-chemical-engineers> (Accessed: 08.02.2024)
5. Chiang, Leo & Lu, Bo & Castillo, Ivan. (2017). *Big Data Analytics in Chemical Engineering*. *Annual review of chemical and biomolecular engineering*. 8. 10.1146/annurev-chembioeng-060816-101555. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/315187325\\_Big\\_Data\\_Analytics\\_in\\_Chemical\\_Engineering](https://www.researchgate.net/publication/315187325_Big_Data_Analytics_in_Chemical_Engineering) (Accessed: 08.02.2024)
6. Piccione P. M. Realistic interplays between data science and chemical engineering in the first quarter of the 21st century: Facts and a vision // *Chemical Engineering Research and Design*. – 2019. – T. 147. – pp. 668-675. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263876219302667> (Accessed: 08.02.2024)
7. Beck D. A. C. et al. Data science: Accelerating innovation and discovery in chemical engineering // *AIChe Journal*. – 2016. – T. 62. – №. 5. – C. 1402-1416. Available at: [http://sites.utexas.edu/maple/files/2019/08/59\\_Beck\\_et\\_al-2016-AIChe\\_Journal.pdf](http://sites.utexas.edu/maple/files/2019/08/59_Beck_et_al-2016-AIChe_Journal.pdf) (Accessed: 08.02.2024)
8. Udagama I. A. et al. The role of big data in industrial (bio) chemical process operations // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2020. – T. 59. – №. 34. – pp. 15283-15297. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.iecr.0c01872> (Accessed: 08.02.2024)
9. Ayers, R. Four Things to Know About Big Data in Chemical Engineering. Available at: <https://www.aiche.org/chenected/2017/08/four-things-know-about-big-data-chemical-engineering> (Accessed: 08.02.2024)

## SUMMARY

### ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ «БОЛЬШИХ ДАННЫХ» В ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Буденштейн Б.Г., студ. 2 курса, Фомин Н.В., студ. 2 курса

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:** boris.budenshtejn@spcru.ru

В данной статье рассматривается возможность применения и внедрения технологий, связанных с Big Data, на химические предприятия. Рассмотрены возможности, которые открываются при использовании Больших Данных, и обозначены преимущества и недостатки данной информационной инновации. Сделан вывод о возможности использования Big Data в области химической технологии.

**Ключевые слова:** большие данные, химическое машиностроение, химическая технология, инновации, информация, аналитика данных, оптимизация.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Venkatasubramanian V. The promise of artificial intelligence in chemical engineering: Is it here, finally? //AIChE Journal. – 2019. – Т. 65. – №. 2. – P. 466-478. Available at: <https://aiche.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/aic.16489> (дата обращения: 08.02.2024)
2. Chiang L., Lu B., Castillo I. Big data analytics in chemical engineering //Annual review of chemical and biomolecular engineering. – 2017. – Т. 8. – P. 63-85. Available at: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-chembioeng-060816-101555> (дата обращения: 08.02.2024)
3. Sadat Lavasani, Mitra, Raesi Ardali, Nahid, Sotudeh-Gharebagh, Rahmat, Zarghami, Reza, Abonyi, János and Mostoufi, Navid. «Big data analytics opportunities for applications in process engineering» Reviews in Chemical Engineering, vol. 39, no. 3, 2023, P. 479-511. Available at: <https://doi.org/10.1515/revce-2020-0054> (дата обращения: 08.02.2024)
4. Beck D, Pfaendtner J, Carothers J, Subramanian V. Data Science for Chemical Engineers. Available at: <https://www.aiche.org/resources/publications/sep/2017/february/data-science-chemical-engineers> (дата обращения: 08.02.2024)
5. Chiang, Leo & Lu, Bo & Castillo, Ivan. (2017). Big Data Analytics in Chemical Engineering. Annual review of chemical and biomolecular engineering. 8. 10.1146/annurev-chembioeng-060816-101555. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/315187325\\_Big\\_Data\\_Analytics\\_in\\_Chemical\\_Engineering](https://www.researchgate.net/publication/315187325_Big_Data_Analytics_in_Chemical_Engineering) (дата обращения: 08.02.2024)
6. Piccione P. M. Realistic interplays between data science and chemical engineering in the first quarter of the 21st century: Facts and a vision //Chemical Engineering Research and Design. – 2019. – Т. 147. – P. 668-675. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263876219302667> (дата обращения: 08.02.2024)
7. Beck D. A. C. et al. Data science: Accelerating innovation and discovery in chemical engineering //AIChE Journal. – 2016. – Т. 62. – №. 5. – P. 1402-1416. Available at: [http://sites.utexas.edu/maple/files/2019/08/59\\_Beck\\_et\\_al-2016-AIChE\\_Journal.pdf](http://sites.utexas.edu/maple/files/2019/08/59_Beck_et_al-2016-AIChE_Journal.pdf) (дата обращения: 08.02.2024)
8. Udugama I. A. et al. The role of big data in industrial (bio) chemical process operations //Industrial & Engineering Chemistry Research. – 2020. – Т. 59. – №. 34. – P. 15283-15297. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.iecr.0c01872> (дата обращения: 08.02.2024)
9. Ayers, R. Four Things to Know About Big Data in Chemical Engineering. Available at: <https://www.aiche.org/chennected/2017/08/four-things-know-about-big-data-chemical-engineering> (дата обращения: 08.02.2024)

УДК 372.881.111.1

### THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN DEVELOPING STUDENT'S CROSS-CULTURAL COMMUNICATIVE COMPETENCE: PROS AND CONS

Cherepanova A.D., 3<sup>rd</sup> year student, Kim E.A., 4<sup>th</sup> year student, Baranova A.D., 3<sup>rd</sup> year student

Scientific adviser: Rozhkov G.A., Ph.D (pedagogics), associate prof., director,  
Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** alina.cherepanova@spcru.ru

The article analyzes the pros and cons of using artificial intelligence in developing universal intercultural communication competencies with students of a non-linguistic university. The requirements of the «Code of Ethics in the field of Artificial Intelligence» developed in the Russian Federation are considered. Based on the experience of teaching the discipline «Business

communications in foreign languages», the article shows that with advent and development of digital assistants, the question of human perception of new communication partners becomes relevant.

**Key words:** *new normality, artificial intelligence, business communications, digital educational resources.*

The famous French communications specialist Jacques Segela characterizes the new type of personality in «new normality» as follows: «A digital person «bullied» by technology is a selfie fetishist in love with his image, who lost his mind from continuous photographing, a participant in a reality show spending his life in an open pasture, a user who got a taste of scattering «likes», intoxicated by the intoxicating sensation opportunities to evaluate» [1].

The concept of «new normality» or «new reality» refers to the state of the economy, politics and public opinion after a crisis situation, when disrupted natural processes could not return to their pre-crisis, so-called «normal» point.

Various authors highlight a number of features of business communications in the era of the «new normality», in particular, the transition to the use of means of communication on the web, a shift in focus from traditional communication channels (TV, radio and print media) to the Internet (social networks, online publications, etc.), the development and use of domestic technologies for business communications [2, 3].

Artificial intelligence (AI) in business communications is becoming increasingly important. It changes the way information is exchanged between participants in the communication process and – whether we like it or not – leads us into a new era. With the advent and development of digital assistants (DA), the question of human perception of DA as new communication partners becomes relevant. DA not only responds to the owners' requests, but can also read the emotional state of the communicator. As noted by Moiseenko M. «despite possible errors in the work of emotional AI related to the quality of the data on which learning takes place, the technology continues to evolve and bring new things to the daily human communication experience» [2].

Dr. Gerald Lembke highlights a number of important features of using AI in business communication: to be clear and precise, to be able to listen, to remain calm and empathetic and to remain open to the world [3].

The researchers note that today, under the influence of digitalization, requirements for specialist's competences are changing: the breadth of knowledge is becoming no less important than its depth. This thesis is relevant regardless of the direction of higher education – from mathematics and natural sciences to humanities. We agree with Sysoev P.V., Filatov E.M. that today it is impossible to prohibit students from using AI technologies, including ChatGPT, in education and research. It is important to discuss with students the potential of ChatGPT and the potential threats posed by working with a neural network [4].

Anyone who's been paying attention for the last few months has been seeing headlines like this, especially in publications on education issues. The thesis has been: students are going to use ChatGPT and other forms of AI to cheat teachers and to do their assignments. They're not going to learn new things and such situation is likely to completely undermine education system as we know it.

But we're at the cusp of using AI for probably the biggest positive transformation that education has ever seen. The way we're going to do that is by giving every student on the planet an artificial intelligence as an amazing personal tutor. And we're going to give every teacher on the planet an amazing artificial intelligence teaching assistant. Students can get into debates with the AI. Recently Khan World School started running such debates. Debate participants, especially high school students are saying: «This is amazing to be able to fine-tune my arguments without fearing judgment. It makes me much more confident to go into the classroom and really participate.» We all know that Socratic dialogue debate is a great way to learn as well as reading comprehension [5].

For example, students while reading Steve Jobs's famous speech at Stanford get to certain points, where they can click on that little question. AI can highlight parts of the passage and will Socratically, almost like an oral exam, ask student about various things such as: «Why did the author use such words? What was his intention? Does using such words back up the author's argument?» [6].

AI could be equally powerful for teachers to drive more personalized education and frankly assist them to save time and energy for themselves and for their students. If you would say: «Tell me the answer,» AI not going to tell you the answer. It's going to switch into tutoring mode. One could view it as a teacher's guide. Not only can AI explain the answer, it can explain how you might want to teach and present information to students.

The modern world is experiencing rapid technological advancement, including in the field of AI and digital educational resources (DER). These innovations play a significant role not only in education but also in business communication. DER and applications supported by AI have become an integral part of modern education. They provide access to educational materials, mobile apps, online courses, and much more, enabling users to learn anywhere, anytime. Through personalized learning, AI can adapt materials to students' individual needs, enhancing their understanding and retention of information [7].

In the realm of business communications, DER also plays a key role. They allow employees in companies to enhance their qualifications, learn about new technologies and working methodologies crucial in the constantly evolving business world. AI-based learning programs can analyze educational data and assist employees developing in the right directions, ultimately contributing to increased productivity and innovation within the company [8].

AI also plays a significant role in optimizing communication in business. Natural language processing systems help automate part of the business processes, such as email handling, report preparation, or data analysis. Machine translation technologies simplify international communications and aid companies in expanding their influence beyond borders.

The ability of students and scholars to create complete documents in seconds or minutes raises a number of concerns. Is their work original, and what do we mean by original? Can one verify the originality and authenticity of any text? Can one rely on the veracity of the text, including citations that may be fictionally generated by a machine? The very nature of any written word becomes suspect. Professional script writers of movies and television in many counties are already on strike, feeling that their own existence is threatened when machines can produce original efforts. Professional translators whose work has already become more reliant on machine translation are equally threatened by the new technology. A number of recent articles have addressed

the threat to the very existence of our profession, although most conclude that we instructors will continue to play the central role in education.

How are educational institutions responding the new technology? Originally there was an immediate response prohibiting the use of GAI in the preparation of student work. More recently there have been mixed and guarded responses suggesting a myriad of approaches ranging from prohibition, to inclusion with citation, to full use and a transparent analysis or elation of the machine generated text itself. Most of these policy statements recognize that the environment is changing and requires close monitoring and perhaps modification going forward [9].

We plan to conduct a study among St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University students mastering «Business Communication in foreign languages» discipline in order to determine what role AI can play in teaching students basics communication competences. The study is supposed to evaluate student's answers to a number of questions related to AI, in particular:

- Does AI increase efficiency and productivity by automating tasks that would otherwise require human labor?
- Does AI improve decision making by analyzing large amounts of data quickly and accurately?
- How does AI contribute to personalized and user-friendly experiences with virtual assistants, catboats and recommendation systems?

**In conclusion,** AI and DER play an essential role in modern education and business. Their utilization enhances the effectiveness of learning, fosters employee development, and optimizes business processes. Companies investing in education and AI-based innovations gain a competitive advantage in the rapidly changing world of business and communications. AI is a revolutionary technology that is finding wide application across numerous sectors. Large language models (LLMs) are an emerging subset technology of AI and have been developed to communicate using human languages. At their core, LLMs are trained with vast amounts of information extracted from the internet, including text and images [10].

It goes without saying that in modern education process we can't help using AI and DER, but we sure must know as they say «where to draw the line» and study carefully all «pros» and «cons».

#### THEMATIC HEADINGS

- 16.01.11 The current state and prospects of the development of linguistics
- 16.41.21 Indo-European languages

#### REFERENCES

1. Segela J. «Devil wears GAFA (Google, Apple, Facebook, Amazon)» Moscow State University Publishing – M., 2022. – 211 p.
2. Moiseenko Marina Valentinovna Influence of emotional artificial intelligence on the process of communication // Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research. 2019. №6. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-emotsionalnogo-iskusstvennogo-intellekta-na-protsess-kommunikatsiy> (In Russ). (Accessed: 13.02.2024)
3. Dr. Gerald Lembke The use of the AI in corporate communication: <https://morethandigital.info/ru/ispolzovanie-iskusstvennogo-intellekta-v-kommunikacii/>
4. Sisoev P.V., Filatov E.M. ChatGPT in student's research work: allowed or forbidden? Tambov University Collection, Section: Humanities, 2023. T. 28. № 2. С. 276-301. doi.org/10.20310/1810-0201-2023-28-2-276-301 (In Russ)
5. Lukmonova S. G. Digital educational resources in pedagogical activity // International Scientific Review Of The Problems Of Philosophy, Psychology And Pedagogy. – 2020. – P. 34-39.
6. Vitulyova E. S. S. S., Kabdushev Sh. B., Suleimenov I. E. Pairing digital educational resources with artificial intelligence system. – 2021.
7. Halaweh M. ChatGPT in education: Strategies for responsible // Contemporary Educational Technology. 2023. Vol. 15. №2.P. 1-11. Available at: <https://www.cedtech.net/article/chatgpt-in-education-strategies-for-responsible-implementation-13036> (Accessed: 13.02.2024) doi.org/10.30935/cedtech/13036
8. Cotton D.R.E., Cotton P.A., Shipway J.R. Chatting and Cheating. Ensuring academic integrity in the era of ChatGPT // EdArXiv. 2023. P. 1-11. Available at: <https://edarxiv.org/mrz8h/> (Accessed: 13.02.2024). doi.org/10.35542/osf.io/mrz8h
9. Barmina E. E., Stepanyan Yu. G. Debates as a tool for the formation of socio-professional competences of students // Modern innovative educational technologies in information society. – 2022. – P. 14.
10. AI Codes of Ethics. Available at: <https://ethics.a-ai.ru> (In Russ). (Accessed: 13.02.2024)

#### SUMMARY

#### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ МЕЖКУЛЬТУРНОЙ КОММУНИКАТИВНОЙ КОМПЕТЕНЦИИ СТУДЕНТОВ: ПЛЮСЫ И МИНУСЫ

Черепанова А.Д., студ. 3 курса, Ким Е.А., студ. 4 курса, Баранова А.Д., студ. 3 курса

Руководитель: Рожков Г.А., к.п.н., директор НОУ иностранных языков и межкультурной коммуникации СПХФУ

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14

**E-mail:** alina.cherepanova@spspu.ru

В статье анализируются плюсы и минусы использования искусственного интеллекта в работе по формированию у студентов неязыкового вуза универсальных компетенций межкультурных коммуникаций. Рассматриваются требования,

разработанного в РФ «Кодекса этики в сфере ИИ». На основе опыта преподавания дисциплины «Деловые коммуникации на иностранных языках» показано, что с появлением и развитием цифровых помощников, актуальным становится вопрос о восприятии человеком новых коммуникативных партнеров.

**Ключевые слова:** *новая нормальность, искусственный интеллект, бизнес коммуникации, цифровые образовательные ресурсы.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сегела Ж. Дьявол носит GAFA (Google, Apple, Facebook, Amazon) [пер. с фр. и коммент. Ф, Юрковича]. – М.: Изд. Московского университета., 2022. – 211с.
2. Монсеенко Марина Валентиновна Влияние эмоционального искусственного интеллекта на процесс коммуникаций // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2019. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-emotsionalnogo-iskusstvennogo-intellekta-na-protsess-kommunikatsiy> (дата обращения: 13.02.2024)
3. Dr. Gerald Lembke The use of the AI in corporate communication: URL: <https://morehandigital.info/ru/ispolzovanie-iskusstvennogo-intellekta-v-kommunikatsii/> (дата обращения: 13.02.2024)
4. Сысоев П.В., Филатов Е.М. ChatGPT в исследовательской работе студентов: запрещать или обучать? // Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки. 2023. Т. 28. № 2. С. 276-301. doi.org/10.20310/1810-0201-2023-28-2-276-301
5. Лукмонова С. Г. Цифровые образовательные ресурсы в педагогической деятельности // Международное научное обозрение по проблемам философии, психологии и педагогики. – 2020. – С. 34-39.
6. Витулёва Е. С., Кабдушев Ш. Б., Сулейменов И. Э. Сопряжение цифровых образовательных ресурсов с системой искусственного интеллекта. – 2021.
7. Halaweh M. ChatGPT in education: Strategies for responsible // Contemporary Educational Technology. 2023. Vol. 15. № 2.P. 1-11. URL: <https://www.cedtech.net/article/chatgpt-in-education-strategies-for-responsible-implementation-13036> (дата обращения: 13.02.2024). doi.org/10.30935/cedtech/13036
8. Cotton D.R.E., Cotton P.A., Shipway J.R. Chatting and Cheating. Ensuring academic integrity in the era of ChatGPT // EdArXiv. 2023. P. 1-11. URL: <https://edarxiv.org/mrz8h/> (дата обращения: 13.02.2024). doi.org/10.35542/osf.io/mrz8h
9. Бармина Э. Э., Степанян Ю. Г. Дебаты как инструмент формирования социо-профессиональных компетенций студентов // Современные инновационные образовательные технологии в информационном обществе. – 2022. – С. 14.
10. Кодекс этики в сфере искусственного интеллекта. URL: <https://ethics.a-ai.ru> (дата обращения: 13.02.2024)

УДК 615.322

#### QUALITATIVE ANALYSIS OF THE EXTRACT FROM THE COMPOSITION OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL TO OBTAIN A PHYTOSUBSTANCE WITH IMMUNOMODULATORY ACTIVITY

**Efimov A.V.**, 1<sup>st</sup> year Master student (ORCID: 0009-0005-9853-6552)

Science adviser: **Efimova A.A.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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.efimov@spcpcu.ru](mailto:andrej.efimov@spcpcu.ru)

The applicability of *Sophora japonica* buds, *Oplapanax elatus* roots, and *Origanum vulgare* herb composition for obtaining a phytopreparation with immunomodulatory activity is justified. The presence of flavonoids (rutin, quercetin), saponins, and tannins in extraction from the composition of medicinal plant raw materials is confirmed using qualitative reactions, UV spectrophotometry and thin-layer chromatography.

**Key words:** *sophora japonica, oplapanax elatus, origanum vulgare, thin-layer chromatography, influenza.*

Currently, acute respiratory viral infections, in particular influenza, are widespread and known by its general debilitating effect on the human body, manifested not only during the disease itself, but also during the period of convalescence accompanied by reactive asthenic syndrome.

To recover from debilitating viral diseases, it is necessary to remove a wide range of symptoms, prevent re-morbidity, and strengthen immunity. At the same time, it is desirable to have a mild, complex, restorative effect on the patient's body, which can be achieved by using galenic phytopreparations. Therefore, the development of a finished dosage form from phytosubstance having immunomodulatory activity is of interest.

*Sophora japonica* buds (*Alabastra Sophorae Japonicae, ASJ*), *Oplapanax elatus* roots (*Rhizomata cum radicibus Echinopanacis, RRE*), and *Origanum vulgare* herb (*Herba Origani vulgaris, OVH*) are proposed as medicinal plant raw materials (PRM) for obtaining a phytosubstance.

*Sophora japonica* is a source, first of all, of flavonoids complex, rutin and quercetin especially, which have P-vitamin activity and antioxidant effect and also reduce the permeability of capillaries, increase the resistance of vascular walls. Meanwhile, it is determined that the content of rutin in *sophora* buds exceeds its content in fruits.

Oplapanax elatus is a source, first of all, of saponins echinoxosides (up to 6.9%), which have a general stimulating and immunomodulatory effect, stimulates the central nervous system.

As a medicinal raw material contributing to the normalization of the nervous system state, in the production of a phytopreparation it is advisable to use the *Origanum vulgare* herb, which is a source of a number of phenol derivatives (carvacrol, thymol, etc.), as well as rosemary acid, which has anti-inflammatory, antioxidant, and antiviral activity.

At the same time, it is known that extraction allows to obtain only a part of biologically active substances (BAS) from the PRM, and therefore it is necessary to conduct a qualitative analysis of the extraction, which is meant to be used in obtaining a phytosubstance.

Thus, it is relevant to determine the qualitative composition of extracts from *sophora japonica* buds, *Oplapanax elatus* roots and *Origanum vulgare* herb in the development of immunomodulatory phytosubstance technology.

The goal is to justify the applicability of the medicinal plant raw material for obtaining a phytopreparation with immunomodulatory activity by conducting a qualitative analysis of its water-alcohol extract.

The tasks are to carry out the following:

1. a qualitative analysis on the main groups of BAS in the extraction from the PRM using specific chemical reactions;
2. a qualitative analysis of the extract from the PRM to determine the content of flavonoids using spectrophotometry method in the ultraviolet region of the spectrum;
3. a qualitative analysis of the flavonoid content in the extract from the PRM using thin-layer chromatography method.

The objects of the study are water-alcohol extracts from individual species and the phytochemical composition of air-dry PRMs: *Sophora japonica* buds, *Oplapanax elatus* roots, and *Origanum vulgare* herb. The extracts were obtained from the phytochemical composition by the method of quadruple remaceration with the division of the extractant into parts with intensification by ultrasound when using 70 % ethanol as an extractant.

The spectral analysis of the extracts from the PRM composition was performed by spectrophotometry in the ultraviolet (UV) region of the spectrum. The study was carried out using quartz cuvettes with an absorbing layer thickness of 10 mm on a single-beam scanning portable spectrophotometer UV mini-1240 Shimadzu (Japan).

The qualitative analysis of flavonoids in the extracts was carried out by the method of thin-layer chromatography (TLC) on Silufol UV-254 plates with a size of 15x15 mm against the solutions of rutin and quercetin reference standards (RS). A system of n-butanol-acetic acid-water solvents in a ratio of 4:1:5 (BAW) was used, due to its relatively high ability to separate flavonoids. TLC was performed according to the methodology described in the relevant article of the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. Detection of the spots was carried out by treating the chromatogram with a solution of aluminum chloride in 96 % ethanol, followed by viewing the plates in ultraviolet light.

Results of a qualitative analysis of PRM using common qualitative reactions are given in Table 1.

**Table 1 – Results of a qualitative analysis of ASJ, RRE, OVH extracts**

BAS group	№	Method	Observations		
			ASJ	RRE	OVH
Flavonoids	1	Shinoda test	Pink colour (+)	Pink colour (+)	Pink colour (+)
	2	Reaction with 2% alcohol solution of aluminum chloride	Yellow-green colour (+)	Yellow-green colour (+)	Yellow-green colour (+)
Saponins	1	Standard foam test	No visible changes (-)	Persistent foam formation (+)	No visible changes (-)
Tannins	1	Reaction with 1% acid solution of iron alum	Black-green colour (+)	Black-green colour (+)	Black-green colour (+)
	2	Reaction with Iron(III) chloride solution	No sedimentation Black-green colour (+)	No sedimentation Black-green colour (+)	No sedimentation Black-green colour (+)
Coumarins	1	Heating with a sodium hydroxide	No visible changes (-)	No visible changes (-)	No visible changes (-)
Alkaloids	1	Use of Dragendorff's reagent	No visible changes (-)	No visible changes (-)	No visible changes (-)
	2	Use of Wagner's reagent	No visible changes (-)	No visible changes (-)	No visible changes (-)

Based on the results of qualitative reactions, it can be concluded that all the examined types of PRM contain flavonoids and condensed tannins, while coumarins and alkaloids are absent in all samples. RRE contains saponins, which corresponds with the literature data [3].

Meanwhile, during the foam test the stability and height of the foam columns are approximately the same in neutral, acidic and alkaline media, which makes it impossible to confirm whether the saponins are steroidal or triterpene exclusively based on the results of this analysis. However, based on the study conducted as well as analysis of literature data, it can be concluded that echinoxosides are present in the extraction from the composition of the PRM used. The detection of these saponins suggests that the phytosubstance obtained has a general stimulating and immunomodulatory effect.

Further analysis of the water-alcohol extract of the phytocomposition was carried out by UV spectrophotometry. The resulting absorption spectrum is shown in Fig. 1.

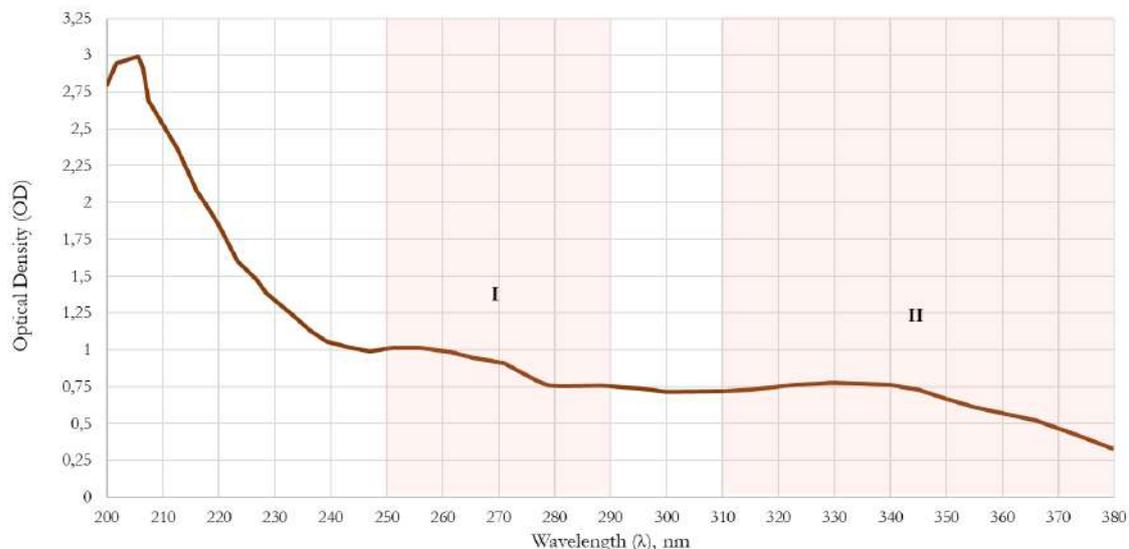


Figure 1. Absorption spectrum of the extract from PRM composition

Absorption intensity maxima are observed in the wavelength regions of 250-290 nm (indicated I in Fig. 1, the corresponding peak has an optical density of 1.035 and a wavelength of 256 nm) and 300-380 nm (II, optical density is 0.778, wavelength is 335 nm). These maxima are located in the wavelength ranges that are typical for the absorption spectra of flavonoids, which indicates the presence of this group of BAS in the analyzed sample. Thus, based on the results of spectrophotometry, it can also be concluded that flavonoids are present in the studied extract from the composition of raw materials.

In order to determine the presence of individual flavonoids in extracts from the PRM, their qualitative analysis was carried out using the TLC method in BAW solvent system. The results of the analysis are shown as a chromatogram in Figure 2. The numbers stand for: 1 – quercetin RS solution, 2 – rutin RS solution, 3 – PRM composition extract, 4 – ASJ extract, 5 – RRE extract, 6 – OVH extract.

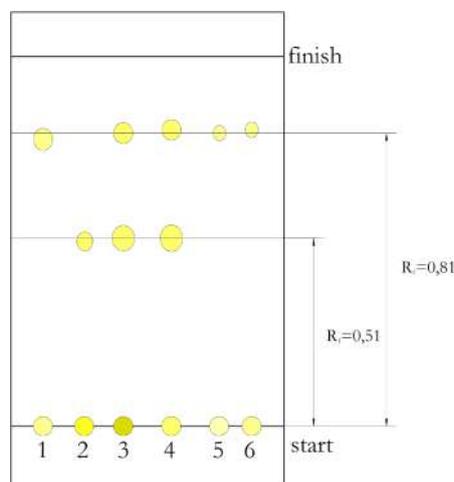


Figure 2. Chromatogram of qualitative analysis of flavonoids in extracts from PRM

The values of retention factors for each of the studied objects are calculated on the basis of experimental data and are given in Table 2.

Table 2 – TLC results on the presence of flavonoids in extracts from PRM

№	The object of analysis	Retention factor, $R_f \pm 0,01$	$R_{st}$
1.	Quercetin RS solution	0,80	-
2.	Rutin RS solution	0,51	-
3.	PRM composition extract	0,51 0,81	1,00 1,01
4.	ASJ extract	0,52 0,80	1,02 1,00

№	The object of analysis	Retention factor, $R_f \pm 0,01$	$R_{st}$
5.	RRE extract	0,81	1,01
6.	OVH extract	0,81	1,01

Based on the values of the retention factors of RS solutions and PRM extracts, it can be concluded that the extract from the composition of PRM contains both rutin and quercetin. At the same time, the first compound was found exclusively in the buds of *Sophora japonica*, while the second one is present in all three species of raw materials studied. The content of quercetin in RRE and OVH is lower than its content in ASJ, and the lowest amount of quercetin is observed in *Oplapanax elatus* extract due to the least intense of coloring of the sample No. 5 spot, subject to the equality of aqueous-alcohol extracts amounts of all samples applied. The obtained results correspond with the literature data on the composition of medicinal plant raw materials.

The presence of these flavonoids in the resulting extract from the composition of PRM gives reasons to expect the presence of P-vitamin activity in the obtained phytosubstance.

Based on the conducted studies, the presence of flavonoids (rutin, quercetin), saponins and condensed tannins in the extraction from the composition of *Sophora japonica* buds, *Oplapanax elatus* roots, and *Origanum vulgare* herb is confirmed, which gives reason to expect the presence of a general stimulating, immunomodulatory effect and P-vitamin activity in the resulting substance. Thus, the use of the studied composition of medicinal plant raw materials for obtaining an immunomodulatory phytosubstance is promising.

### THEMATIC HEADINGS

61.45.15 Research and development in the field of technology of chemical and pharmaceutical products

УДК 61:615.272.3

#### USE OF MEDICINAL PLANTS OF SWAMPS IN FOLK AND TRADITIONAL MEDICINE

Evgenieva E.M., 1 year master student

Science adviser: Efimova A.A., senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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: ekaterina.evgenieva@spcpu.ru

Currently, a large number of different plants are used in medical practice, despite the fact that every year more and more new synthetic drugs appear on the market. Medicinal plants from swamps are used as infusions, decoctions, tinctures, elixirs, and are included in various medications.

**Key words:** *Herbal preparations, swamp, traditional medicine.*

Medicines based on herbal raw materials are used both for the treatment of serious diseases and in home use. Currently, a large number of different plants are used in medical practice, despite the fact that every year more and more new synthetic drugs appear on the market. In addition, recently new medicinal effects of various plants, including those growing in swamps, have been discovered. The obtained results of the analysis are the basis for further study of the effects that drugs and medicinal plant materials can have.

The aim of the research is to study what types of medicinal plants from swamps are currently used in pharmacy and medicine.

The following materials and methods were used: content analysis of scientific publications, analysis of official websites of drug manufacturers, study of botanical reference books. The objectives are:

1. to conduct an analysis of various types of medicinal plants of swamps,
2. to study their effect on the human body and use in medicine,
3. to study the features of harvesting medicinal plants from swamps.

Medicinal plants from the marshes are used in many areas. They are used as infusions, decoctions, tinctures, elixirs, are included in various medicines, in folk medicine, and are grown as ornamental plants.

**Table 1 – Application of medicinal plant raw materials in scientific medicine**

Medicinal plant (MPR)	Medicine	Application
Yellow Capsule (Rhizomes of Yellow Capsule)	Lutenurin	Used in the form of an aqueous solution or emulsion for the treatment of acute and chronic trichomonas diseases of the genitourinary organs, as well as as a contraceptive means.
Vakhta trefoil (Leaves of Vakhta trefoil)	Infusion and decoction of leaves, various herbs (sedative, appetite stimulant, choleric)	It has a choleric, antipyretic and antiseptic effect, increases appetite. Used for chronic cholecystitis, biliary dyskinesia, decreased appetite, gastritis; stomatitis; thyrotoxicosis; ulcers.

Medicinal plant (MPR)	Medicine	Application
Calamus marsh (Rhizomes of Calamus)	Vikair Vikalín	It has an astringent, antacid, laxative and antispasmodic effect.
Ledum palustre (Cormi Ledi)	Infusion, preparation «Ledin»	Used as an expectorant and antitussive for bronchitis, lung diseases, and whooping cough.

**Table 2 – Use of medicinal plant raw materials in traditional medicine**

Marsh cinquefoil (All parts plants)	Sabelnik's tincture	Has a pronounced anti-inflammatory and analgesic effect in the complex therapy of inflammatory and degenerative diseases musculoskeletal system
Swamp whitewing (All parts plants)	Decoction, infusion	Has an analgesic, diuretic, laxative effect. It is often used for edema of various etiologies, dropsy, bladder diseases, and is used to treat rheumatism, radiculitis, arthritis
Common heather (common heather grass)	Infusion Powder, decoction	Mild, expectorant for cough, pulmonary tuberculosis; antiseptic, anti-inflammatory, diuretic for diseases of the bladder and kidneys, kidney stones, pyelitis, cystitis, urethritis, ascites, rheumatism, gout; for diarrhea, dysentery, enterocolitis, hyperacid gastritis, liver and spleen diseases. externally – hemostatic, wound healing
Hamedafne bracts check-room (young shoots)	Decoction	It has a pronounced sedative, antirheumatic, analgesic, antiseptic effect, has a beneficial effect on the central nervous system, relieves pain of various etiologies, improves the secretion of gastric juice and digestion in general.
Podbel ordinary (Leaves of Podbel ordinary)	Component M.H. Zdrenko.	Antispasmodic, anticoagulant, expectorant, hypotensive agent.

The pleiotropic effect of cinquefoil has been proven in patients with osteochondrosis and diabetes mellitus. It lowers total blood cholesterol, reduces pain, increases interleukins and increases HDL levels in the blood.

Research will be conducted on the use of watchwort extract to treat cancer by inducing apoptosis of cancer cells. The results are promising.

In homeopathy, the raw materials of yellow egg pod, three-leaved watchwort, marsh calamus, marsh calamus, common heather, marsh wild rosemary, Hamedaphne bracteophyte, and common heath are used.

The analysis of the literature showed that despite the variety of synthetic drugs, drugs from medicinal plant materials do not lose their relevance. Currently, they are actively used to treat various diseases.

The obtained results of the analysis are the basis for further study of the effects that drugs and medicinal plant materials can have. Extracts from medicinal plants are currently being actively studied for the treatment of osteochondrosis, diabetes, and cancer.

#### THEMATIC HEADINGS

76.31.31 Pharmacognosy

34.45.15 General pharmacology

**УДК 615.477**

#### ANALYSE DER VERWENDUNG VON ORTHOPÄDISCHEN HILFSMITTEL UND ZUSÄTZLICHEN BERATUNGSLEISTUNGEN BEI APOTHEKENBESUCHERN IM GEBIET KALININGRAD UND ST. PETERSBURG

**Frolow L.E.**, 1. Jahr Postgraduerter Student

Wissenschaftliche Berater: **Efimowa A.A.**, Senior-Lektorin, Wissenschafts- und Bildungszentrum für Fremdsprachen und interkulturelle Kommunikation (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Forscher-ID: HLV-9071-2023),

**Umarow S.Z.**, Leiter des Lehrstuhls für medizinische und pharmazeutische Warenkunde, Professor, Dr. pharm. habil. (ORCID: 0000-0003-0771-6143)

Staatliche Chemisch-Pharmazeutische Universität Sankt Petersburg

14, Prof. Popow Str., Sankt Petersburg, 197022, Russische Föderation

**E-mail:** lavrentij.frolow@spcpu.ru

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss medizinischer und verbraucherbezogener Faktoren auf die Kaufentscheidung von Patienten mit Erkrankungen des Bewegungsapparates für orthopädische Produkte. Es hat sich gezeigt, dass die Hauptzielgruppe Menschen mittleren und älteren Alters mit chronischen Krankheiten sind, die im erwerbsfähigen Alter stehen. Die meisten Menschen wurden durch die Empfehlung eines Facharztes zum Kauf des Produkts angeregt. Der entscheidende Faktor für den Kauf des Produkts waren die Kosten, mit denen die meisten Befragten unzufrieden waren.

**Schlagwörter:** *orthopädische Hilfsmittel, Fragebogen, Muskel-Skelett-Erkrankungen, statistische Auswertung, Kauf von Medizinhilfsmittel, Verbraucherumfrage.*

In der Russischen Föderation sind die Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (MSS und BG) die dritthäufigsten Krankheiten nach Atemwegs- und Kreislaufkrankungen [5]. Die Inzidenz dieser Erkrankungen hat bei Jugendlichen deutlich zugenommen: zwischen 2000 und 2017 um 103,6 % bei Mädchen im Alter von 15 bis 17 Jahren und um 56,5 % bei Jungen im gleichen Alter [4]. Die Statistik weist auch die deutlich gestiegene Sterblichkeitsrate bei älterem Menschen durch MSS und BG-Erkrankungen hin, die zwischen 2012 und 2018 um 306,5 % gestiegen ist. [3]. Die steigende Zahl der festgestellten Fälle deutet auf eine potenziell wachsende Belastung des Gesundheitssystems hin, da Bewegungsapparat-Krankheiten (BAK) ein hohes Risiko haben, in die chronischen Formen zu verwandeln und Behinderungen zur Folge zu haben, wenn keine rechtzeitige medizinische Versorgung erfolgt. Dies wiederum führt zu einem erhöhten Bedarf an dieser Versorgung, zu erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem und zu wirtschaftlichen Verlusten aufgrund vorübergehender, teilweiser oder vollständiger Behinderung des Patienten.

Heutzutage ist die Behandlung von BAK und die Rehabilitation eng mit der Verwendung von orthopädischem Hilfsmittel verbunden. Die Benutzung von Orthesen, Einlagen oder anderen Hilfsmitteln ist am häufigsten sowohl bei stationären Patienten in der postoperativen und Rehabilitationsphase [1] in Kombination mit anderen Rehabilitationstechniken als auch bei ambulanten Patienten angezeigt. Außerdem werden die Gipsbandagen in der medizinisch-traumatologischen Praxis sehr viel seltener verwendet, und an ihre Stelle treten orthopädische Produkte, am meisten von Serienproduktion. Es gibt auch eine Praxis des selbständigen, prophylaktischen Tragens von orthopädischem Hilfsmittel bei verschiedenen pathologischen Zuständen des Bewegungsapparates, die nach Meinung des Patienten keine medizinische Beratung erfordern.

Ein richtig ausgewähltes orthopädisches Produkt berücksichtigt die anatomischen Gegebenheiten des Körpers des Patienten und erfüllt so seinen funktionellen Zweck: es stellt die gestörte Biomechanik wieder her; fixiert die Extremität, das Gelenk oder die Wirbelsäule zuverlässig; entlastet das Gelenk und trägt so unter anderem zur Verminderung von Bewegungsschmerzen bei. Die Auswahl eines orthopädischen Hilfsmittels und die Konsultation zu seiner Verwendung liegen in der Verantwortung des multidisziplinären Rehabilitationsteams (MDRT), das Rehabilitationsmaßnahmen für den Patienten anbietet, sowie von spezialisierten Fachärzten, z. B. orthopädischen Unfallchirurgen. Es sei darauf hingewiesen, dass die Rehabilitation nicht nur als Wiederherstellung des Organismus nach einer Krankheit zu verstehen ist, sondern auch als Sekundärprävention von Rückfällen. Daher sollten alle Maßnahmen im Rahmen der Rehabilitation, insbesondere medizinischer Art, unter Berücksichtigung der individuellen Merkmale, Indikationen und Fähigkeiten jedes Patienten konzipiert werden; das gleiche gilt für Orthesen und die Verordnung von medizinischen Hilfsmitteln [2].

Allerdings suchen nicht alle Patienten mit BAK einen Arzt auf, sondern bevorzugen eine symptomatische Schmerztherapie und in einigen Fällen die Selbstentscheidung über die Verwendung von orthopädischem Hilfsmittel. Die fehlende ärztliche Verschreibung eines Produkts bedeutet nicht, dass das Problem des Patienten weniger wichtig ist. Die Auswahl und Beratung von Produkten obliegen somit den Mitarbeitern des pharmazeutischen Einzelhandels und den Fachgeschäften für orthopädische Produkte.

Die Studie untersucht die Voraussetzungen für den Kauf von orthopädischen Produkten und die Qualität der damit verbundenen Beratungsleistungen in der gegenwärtigen Phase der Marktentwicklung. Besonderes Augenmerk wird dabei auf das Problem der BAK im Bereich der Gesundheitsfürsorge gelegt.

Das Forschungsziel ist – Analyse der Faktoren, die für den Kauf von orthopädischen Hilfsmitteln zur Rehabilitation von Bewegungsapparat-Erkrankungen durch Patienten ausschlaggebend sind, und Bewertung des Umfangs der entsprechenden Beratungsdienste.

Um das Ziel zu erreichen, wurden folgende Aufgaben erfüllt:

1. Bewertung des Einflusses von Geschlecht und Alter auf die Wahl orthopädischer Produkte.
2. Identifizierung des Einflusses des medizinischen Profils des Patienten auf den Kauf.
3. Analyse der Einstellung der Patienten zum Kauf orthopädischer Produkte.

Um relevante Faktoren zu ermitteln, die das Verbraucherverhalten von Patienten mit BAK bestimmen, wurden 30 Apothekenbesuchern in Swetlogorsk und Pionerskij, Kaliningrader Gebiet, sowie in St. Petersburg befragt. Die Befragten wurden gebeten, eine Reihe speziell entwickelter Fragen zu beantworten. Diese Fragen beinhalteten Informationen über das Geschlecht, Alter, Wohnort, Bildungsniveau und medizinischen Profil der Befragten (diagnostizierte BAK, Behandlung wegen dieser Erkrankung). Außerdem wurden Verbraucherkategorien berücksichtigt, wie die Entstehung der Kaufentscheidung für ein orthopädisches Produkt, Präferenzen für dessen Eigenschaften, Bewertung des Bewusstseins des Besuchers für die Funktionsweise des Produkts und das Vorhandensein oder Fehlen einer begleitenden Beratung beim Verkauf des Produkts. Darüber hinaus wurden die Besucher gebeten, freie Rückmeldungen zum Auswahl- und Kaufprozess des Produkts zu geben. Die Ergebnisse der Befragung wurden anhand von Übersichtstabellen analysiert und interpretiert, wobei Korrelationen zwischen den Besucherkategorien und ihren medizinischen und Verbraucherprofilen festgestellt wurden.

Die Verteilung der Antworten der befragten Besucher für jede Frage, mit Ausnahme des Feedbacks zum Kaufprozess, das in einem freien Formular ausgefüllt wurde, ist in den Diagrammen in Abb. 1 dargestellt.

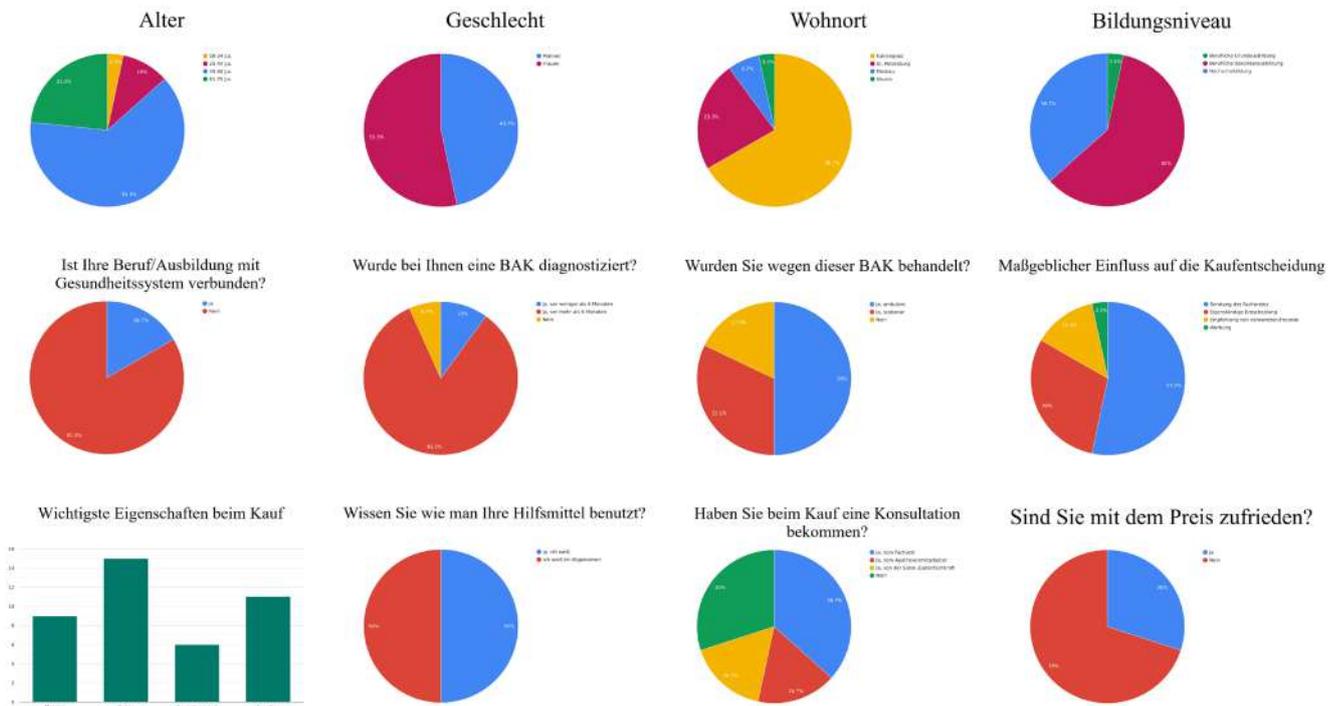


Abbildung 1. Diagramme zur Verteilung der Antworten auf die Fragen des Fragebogens

Die Ergebnisse der Befragung zeigen, dass die Altersgruppe der 45- bis 60-Jährigen in der Struktur der Befragten dominiert, während die Geschlechterzusammensetzung ungefähr gleich ist, mit einem leichten Übergewicht der Frauen bei der Anzahl der Befragten. Die Mehrheit der Befragten wohnt dauerhaft im Kaliningrader Gebiet, ein Viertel in St. Petersburg. Mehr als die Hälfte der Befragten hat eine berufliche Sekundarausbildung, aber es gibt auch einen beträchtlichen Anteil von Personen mit Hochschulbildung (36,7 %). Der Beruf oder die Ausbildung von mehr als 80 % der Befragten ist nicht mit der Gesundheitsversorgung verbunden. Bei der überwiegenden Mehrheit der Befragten wurde die Diagnose einer BAK vor mehr als sechs Monaten gestellt, die Hälfte der Befragten, bei denen die Krankheit diagnostiziert wurde, unterzog sich einer ambulanten Indikationsbehandlung, etwas weniger als ein Drittel einer stationären Behandlung. Etwa die Hälfte der Befragten (53,3 %) kaufte ein orthopädisches Produkt auf Empfehlung eines Facharztes. Ein Drittel (30 %) traf die Kaufentscheidung selbst. Die Wahl der Befragten wurde hauptsächlich durch den Preis und das Aussehen des Produkts beeinflusst. Hinsichtlich der Kenntnis des Prinzips der Verwendung eines orthopädischen Produkts wurden die Befragten in zwei gleich große Gruppen eingeteilt: diejenigen, die wissen, wie das orthopädische Hilfsmittel zu verwenden ist, und diejenigen, die es nur allgemein kennen. 36,7 % der Befragten wurden von medizinischem Fachpersonal über die Verwendung von orthopädischen Hilfsmitteln beraten, ein weiteres Drittel erhielt überhaupt keine Beratung. Die Mehrheit der Befragten (70 %) war mit den Kosten des Produkts unzufrieden.

Anhand der Befragungsdaten lassen sich einige Regelmäßigkeiten bei der Verwendung von orthopädischen Hilfsmitteln erkennen. Die meisten Nachfragen nach diesen Produkten kommen von Personen im mittleren und späten Erwerbsalter (41-60 Jahre). Außerdem wurde bei der überwiegenden Mehrheit der Befragten die Diagnose ihrer BAK (kein akutes Trauma) vor mehr als sechs Monaten gestellt. Dies lässt vermuten, dass die Krankheit beruflich bedingt ist und zur Chronifizierung neigt. Die Behandlungsstatistiken zeigen, dass lediglich ein Drittel der Befragten (alle mit einer vor mehr als 6 Monaten diagnostizierten Krankheit) aufgrund von Indikationen eine stationäre Behandlung durchliefen. Dies deutet darauf hin, dass bei diesen Patienten möglicherweise eine chronische Pathologie in eine akute Form übergegangen ist und bestätigt somit den chronischen Charakter der Pathologien der Befragten.

Das Verbraucherprofil der Befragten korreliert mit dem medizinischen Profil sowie den Merkmalen Geschlecht und Alter. Dadurch lassen sich einige Trends erkennen. Fast alle Befragten, die auf Empfehlung eines Facharztes ein Medizinprodukt erworben haben, befanden sich entweder in ambulanter oder stationärer Behandlung. Frauen, die aufgrund von medizinischen Indikationen behandelt wurden, berichteten seltener als Männer, dass die Empfehlung eines Facharztes die Entscheidung für den Kauf eines orthopädischen Produkts beeinflusst hatte. Diejenigen Befragten, die sich nicht aus medizinischen Gründen behandeln ließen, kauften orthopädische Produkte hauptsächlich auf Empfehlung von Verwandten oder Freunden, sowie unter dem Einfluss von Werbung. Ein bedeutender Teil der Befragten hat eigenständig entschieden, ein orthopädisches Hilfsmittel zu kaufen. Dies könnte auf eine größere Autonomie der Patienten in Bezug auf ihre eigene Gesundheit hinweisen. Männer nannten als wichtigste Eigenschaften des Hilfsmittels häufiger das Material der Herstellung, während Frauen das Aussehen bevorzugten. Die Wahl der Antwort 'Kosten des Hilfsmittels' zeigte keine Abhängigkeit vom Geschlecht der Befragten. Die Befragten, die am besten über die Grundsätze der Verwendung orthopädischer Produkte informiert waren, hatten eine Beratung durch einen Gesundheitsdienstleister erhalten. Die Häufigkeit, mit der die Befragten von Apothekern beraten wurden, war nicht höher als die von Mitarbeitern in Orthopädiegeschäften oder Salons. Diese statistischen Ergebnisse zeigen, dass Fachgeschäfte für die Gruppe der Befragten aufgrund ihrer geringen Präsenz im Kaliningrader Gebiet außerhalb der Stadt Kaliningrad selbst, der hohen Kosten des Hilfsmittels und anderer möglicher Faktoren schwer erreichbar sind. Außerdem ist das pharmazeutische Personal nicht

ausreichend sensibilisiert für Fragen zur Anwendung und zum Gebrauch orthopädischen Hilfsmittel. Die überwiegende Mehrheit der Befragten (83,3%) kaufte orthopädische Produkte nicht in einem Fachgeschäft, sondern in einer Apothekenorganisation. Nur 20% von ihnen wurden von einem Apotheker beraten. In St. Petersburg kauften etwa 29% der Befragten orthopädische Hilfsmittel in einem Fachgeschäft und ließen sich von dessen Mitarbeitern beraten. Allerdings waren sie in 100% der Fälle mit den Kosten unzufrieden. Dies könnte jedoch ein Hinweis darauf sein, dass es in St. Petersburg mehr orthopädische Geschäfte und Salons gibt und diese bei der Bevölkerung beliebter sind.

Drei Befragte äußerten sich negativ über den Kauf des Hilfsmittels. Sie waren unzufrieden damit, dass sie aufgrund eines Fehlers des Apothekers nicht die richtige Größe des Hilfsmittels finden konnten, was eine künftige Verwendung des Produkts unmöglich machte. Ein Befragter wies darauf hin, dass der Apothekenmitarbeiter nicht in der Lage war, die Fragen des Besuchers zu beantworten. Dies könnte darauf hindeuten, dass Apothekenmitarbeitern wenig Bewusstsein für die Verwendung von orthopädischem Hilfsmittel haben. Während der Beratung durch eine Salonfachkraft stellte eine der befragten Personen fest, dass das ausgewählte Produkt zu steif war. Zwei Befragte gaben an, vor dem Kauf Produktinformationen im Internet zu recherchieren. Dies lässt darauf schließen, dass Patienten dazu neigen, ihre Meinung über ihre Therapie und Rehabilitation selbst zu bilden. Die Mehrheit der Befragten (73,3 %) hat überhaupt kein Feedback hinterlassen. Die Befragten dieser Gruppe äußerten Verwirrung über diesen Teil der Umfrage und ließen ihn leer. Möglicherweise lässt sich daraus schließen, dass in dieser Gruppe keine Probleme oder Besonderheiten im Produktauswahlprozess aufgetreten sind. Es ist jedoch auch möglich, dass die Befragten in dem Teil der Umfrage ohne Antwortmöglichkeiten Schwierigkeiten hatten, sich zurechtzufinden, da sie aus soziologischen Gründen die Antwortauswahl der eigenständigen Formulierung von Gedanken vorziehen.

Orthopädische Hilfsmittel spielen eine wichtige Rolle bei der Rehabilitation und Sekundärprävention von BAK. Sie werden meist bei chronischen Erkrankungen eingesetzt, um Gelenke zu entlasten, Schmerzen zu lindern und die gestörte Biomechanik wiederherzustellen.

In der Struktur der befragten Verbraucher von orthopädischen Hilfsmitteln in der Küstenregion des Kaliningrader Gebiets und in St. Petersburg gibt es einen hohen Anteil von Menschen im mittleren und späten Erwerbsalter mit chronischen BAK. Die Entscheidung, orthopädische Medizinprodukte zu kaufen und zu verwenden, wurde von den Besuchern am häufigsten auf Empfehlung eines Facharztes getroffen. Dabei lag der Fokus hauptsächlich auf den Kosten des Hilfsmittels. Die Besucher erhielten die wichtigsten Informationen zur Produktverwendung und -beratung von Angehörigen der Gesundheitsberufe. Die Apotheker waren oft nicht in der Lage, eine angemessene Beratung zu diesem Thema zu geben. Dies führte zu Kommentaren und Unzufriedenheit bei den Besuchern.

## THEMENÜBERSCHRIFTEN

76.01.14 Medizin und Gesundheitswesen – Kommerzielle Aspekte, Marketing, Konjunktion, Werbung in Medizin und Gesundheitswesen

83.33.37 Gesundheitsstatistik

## REFERENZEN

1. Bortnikowa L. W., Jussupowa D. R. Funktionelle Rehabilitation nach einer Sprunggelenksverletzung mit Hilfe einer Bandage // Wissenschaftliche Mitteilungen der Universität Lesgaft. 2022. № 10. S. 45-49. (In Russ)
2. Madjanowa W. W. Morbidität und Mortalität älterer Menschen durch Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes In Russland // Klinische Gerontologie. 2021. № 5-6. S. 38-44. (In Russ.) DOI: 10.26347/1607-2499202105-06038-045
3. Manoschkina Je. M., Matwejew E. N., Bantjewa M. N. Haupttrends bei der Morbidität junger Männer (15-17 Jahre) im Zusammenhang mit der Zunahme chronischer Krankheiten // Manager im Gesundheitswesen. 2019. № 5. S. 6-14. (In Russ)
4. Olejnikowa T. A., Pozhidajewa D. N., Oreschko A. Ju. Überwachung der Morbiditätsrate von Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes in der Russischen Föderation // Pharmakoökonomie. Moderne Pharmakoökonomie und Pharmakoepidemiologie. 2019. № 1. S. 5-13. (In Russ) DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.1.5-13
5. Van Dijk H., Iwanowa G. Je., Bodrowa R. A. Organisation der mehrstufigen multidisziplinären Rehabilitation in den Niederlanden // Physikalische und Rehabilitationsmedizin, Medizinische Rehabilitation. 2021. № 2. S. 214-222. (In Russ) DOI: 10.36425/rehab71384

## ZUSAMMENFASSUNG

### АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ИЗДЕЛИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ КОНСУЛЬТАЦИОННЫХ УСЛУГ СРЕДИ ПОСЕТИТЕЛЕЙ АПТЕК КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ И Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Фролов А.Э., асп. 1 года обучения

Руководители: **Ефимова А.А.**, старший преподаватель Научно-образовательного центра иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023),

**Умаров С.З.**, заведующий кафедрой медицинского и фармацевтического товароведения, профессор, д.фарм.н. (ORCID: 0000-0003-0771-6143)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** lavrentij.frolov@spsrpu.ru

Работа исследует влияние различных факторов медицинского и потребительского характера на решение пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата о покупке ортопедического изделия. Выявлено, что основная группа

потребителей – люди среднего и старшего работоспособного возраста с хроническими заболеваниями. Чаще всего людей побуждала к покупке рекомендация специалиста, а решающее значение при покупке изделия имела его стоимость, которой большинство опрошенных остались неудовлетворены.

**Ключевые слова:** *ортопедические изделия, анкетирование, заболевания опорно-двигательного аппарата, статистическая обработка, покупка медицинских изделий, опрос потребителей.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бортникова Л. В., Юсупова Д. Р. Функциональная реабилитация после повреждения голеностопного сустава с применением бандажа // Ученые записки университета Лесгафта. 2022. № 10. С. 45–49.
2. Ван Дейк, Х., Иванова Г. Е., Бодрова Р. А. Организация многоуровневой междисциплинарной реабилитации в Нидерландах // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021. № 2. С. 214–222.
3. Мадьянова В. В. Заболеваемость и смертность пожилых людей от болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани в России // Клиническая геронтология. 2021. № 5-6. С. 38–44.
4. Маношкина Е. М., Матвеев Э. Н., Бантьева М. Н. Основные тенденции заболеваемости юношей (15–17 лет) в условиях роста хронической патологии // Менеджер здравоохранения. 2019. № 5. С. 6–14.
5. Олейникова Т. А., Пожидаева Д. Н., Орешко А. Ю. Мониторинг заболеваемости патологиями костно-мышечной системы и соединительной ткани в Российской Федерации // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019. № 1. С. 5–13.

#### УДК 615.1

#### ANALYSIS OF CURRENT TRENDS IN THE PHARMACEUTICAL MARKET In RussIA

Gabdulhakova A.F., 3<sup>rd</sup> year student

Scientific adviser: Pirogova N.G., Ph.D (pedagogics), associate prof.,

Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0002-3030-3366)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** albina.gabdulhakova@spcpu.ru

The purpose of this research is to provide a complete and objective picture of the state and prospects of the pharmaceutical market In Russia, to analyze and identify key factors and trends that may affect its further development.

**Key words:** *drug, pharmaceutical industry, technology, development, trends.*

The pharmaceutical industry is a sector of the economy that is engaged in the development, production and marketing of medicines. It plays a critical role in society, as it ensures the creation and distribution of medicines necessary for the treatment and prevention of a wide range of diseases.

The following values of the pharmaceutical industry can be distinguished today:

1. Public health: The pharmaceutical industry is a key link in maintaining public health.
2. Innovation: The pharmaceutical industry is one of the most innovative and progressive among all branches of the medical industry.
3. Economic impact: The pharmaceutical industry has a significant and significant economic impact, as it provides an opportunity to create jobs, contributing to economic development and investment in scientific research.
4. Research and development: an integral part of any development, including fundamental and applied research aimed at creating new medicines.
5. Production: the process of manufacturing medicines on an industrial scale, implying strict and strict compliance with quality and safety standards.
6. Regulation: The pharmaceutical industry is subject to strict regulation in order to ensure the safety and effectiveness of medicines.
7. Marketing and sales: includes activities for the promotion and sale of medicines.

Describing the importance of the pharmaceutical industry today, we should trace the path of its formation and development In Russia in order to track the sequence of events and understand what changes it has undergone. This will help us to conduct a comparative analysis, on the basis of which we will be able to clearly see new trends in the development of the pharmaceutical labor market In Russia.

The history in the approximate period from 1900 to 2000:

The pharmaceutical industry in pre-revolutionary Russia had its own characteristics, but still played an important role in providing medicines to the population. Pre-revolutionary Russia did not have its own pharmaceutical industry. Small semi-industrial pharmaceutical enterprises and pharmacy warehouses belonged to foreign firms, and were located mainly in large cities – Moscow, St. Petersburg. During this period, the industry was almost completely absent from the development of domestic production compared to modern standards, since it was mainly engaged in packaging imported drugs, and all drug needs were covered by purchasing them from foreign companies and factories.

Further, during the first imperialist war, the import of medicines stopped altogether, which became a huge problem for the country. The whole complexity of the situation lay in the almost complete lack of funds to ensure the health of the army and the population, which served as an impetus for appropriate measures on the part of the tsarist government to create the first small factories and laboratories.

After 1917, the situation changed dramatically. In an exceptionally short period of time, a powerful pharmaceutical industry was created. In 1920, the All-Union Scientific Research Chemical and Pharmaceutical Institute named after S. Ordzhonikidze was established, followed by a number of others. Thus, after the pharmaceutical crisis, actions were taken to eliminate the country's predicament in such an important sector of the economy and medicine. After that, the output of the pharmaceutical industry in 1950 increased 5 times compared to 1940.

One of the key moments in the development of the pharmaceutical industry in pre-revolutionary Russia was the creation of the first pharmaceutical factory "Farmakon" in St. Petersburg in 1891. This was the beginning of the organized production of medicines in the Russian Empire. The Farmakon plant was the first in Russia to carry out mass production of medicines. However, the pharmaceutical industry in pre-revolutionary Russia faced some problems.

The lack of a unified quality control system, insufficient financing and limited availability of medicines to the general public – all these were challenges for the development of the industry. Despite this, some development has been achieved in the field of pharmacy and pharmaceutical education. Pharmaceutical schools and institutes were established, which trained personnel for pharmacies, laboratories and pharmaceutical enterprises. The first pharmacopoeias and regulatory documents regulating the quality and standards of medicines were also developed.

During the Soviet era, a powerful pharmaceutical complex that provided the country with medicines was created. The production of a wide range of medicines, including antibiotics, vaccines, vitamins and other medicines, was organized, which ensured their wide availability. Import substitution and self-sufficiency in the production of medicines became one of the main priorities of the Soviet pharmaceutical industry, a state system was created to provide the population with the necessary medicines by prescription and without. In addition, Soviet Russia was actively involved in the development and production of vaccines.

In the early 1990s, after the collapse of the USSR and the transition to a market economy, significant changes took place in the pharmaceutical industry in Russia. Many pharmaceutical enterprises were privatized, new companies and pharmaceutical societies appeared. After the collapse of the USSR, the pharmaceutical industry in the countries of the former Soviet Union faced significant changes and challenges. The new political and economic environment was accompanied by a transition to a market economy and changes in the healthcare system. This period was characterized by a number of problems and challenges for the pharmaceutical industry, including:

1. Reduction of government funding
2. The collapse of the industry
3. Difficulties with the import and availability of medicines

Thus, we have traced the main and actually the most important stage of the origin and development of the pharmaceutical industry. In the course of this short historical background, it is possible to clearly trace all the main prerequisites and reasons that became the basis for the creation of new methods and solutions in this industry, all this helped to understand the importance and necessity of the industry not only to ensure good public health, but also the competent development of the country as a whole. All this has served as a powerful foundation for the current state of the industry. It is also obvious that many issues are still difficult and still need to be finalized. In the following paragraphs, this issue will be touched upon, since it is directly related to the modern development of this area in our country.

History in the approximate period from 2000-2023:

For the first time, positive dynamic indicators for the entire industry as a whole were obtained in 1997. The revival of the Russian pharmaceutical industry was due to the establishment of the production of finished medicines. In the 21st century, the pharmaceutical industry in Russia developed unevenly, but dynamically.

The dynamics of domestic pharmaceutical production in the period from 2001 to 2010 reflects the complex process of development of the industry during this period of time. In the early 2000s, pharmaceutical production in Russia was experiencing certain difficulties. Lack of investment, low competitiveness of domestic products, dependence on imports – all this had a negative impact on the development of the industry. One of the main factors hindering the development of the domestic pharmaceutical industry was the lack of new innovative developments. Another problem was the high costs of research and development in the pharmaceutical industry. Public and private companies spent significant amounts of money on the creation of new medicines, which burdened the financial condition of enterprises and reduced their opportunities for investment in the development of production. In 2010, a price registration system for vital and most popular medicines (VED) was also introduced. This has limited the ability of pharmaceutical companies to set prices for their products. In addition, the domestic pharmaceutical industry also faced problems in the field of quality and production standards. Some companies experienced difficulties in meeting international quality and certification requirements, as a result of which their opportunities for expansion into foreign markets remained limited. Thus, in the period from 2000 to 2010, the domestic pharmaceutical industry faced a number of challenges and limitations, such as the lack of innovation, high research and development costs, the introduction of a price registration system for VED and problems in the field of quality and certification.

In general, over the period from 2001 to 2010, the domestic pharmaceutical industry demonstrated positive development dynamics. A reduction in the import of medicines was achieved, as well as an increase in the productivity and competitiveness of domestic companies. However, despite these positive trends, there were still problems related to the quality and accessibility of medicines for the population.

From 2011 to 2023, the domestic pharmaceutical industry continued its growing trend. During this period, large-scale reforms were carried out and state programs aimed at stimulating the development of the pharmaceutical industry in Russia were implemented. One of the key programs that had a significant impact on the development of domestic pharmaceutical production was the Pharma 2020 program. It provided for the creation of conditions for attracting investments in the pharmaceutical sector, increasing the competitiveness of Russian pharmaceutical enterprises and reducing dependence on imports. The introduction of modern technologies and the improvement of production processes have made it possible to reduce the production time and ensure compliance with international quality standards. By 2023, domestic pharmaceutical production has increased significantly, allowing to meet more and more needs of the population for high-quality and affordable medicines.

Some of the programs and government support measures that are actively used in the domestic pharmaceutical industry include:

1. The Pharma 2020 Program
2. The Federal program «Development of the pharmaceutical and medical industry»
3. Tax benefits and subsidies
4. Special Economic Zones (SEZ)

Here it necessary to return to the topic which was planned to touch upon after the micro conclusion about the historical background, and specifically about how that course of events was able to influence and determine the further vector for improving and strengthening the position of pharmaceuticals.

The prerequisites for the development of the pharmaceutical industry in the period from the 1900s to the 2000s had a significant impact on the formation and implementation of programs and support measures that were launched in subsequent years. Here are a few prerequisites that influenced the development of the pharmaceutical industry and the formation of these programs:

1. The need to provide the population with affordable and high-quality medicines
2. Technological progress in the pharmaceutical industry
3. Increase in the volume and share of imports of medicines
4. Research and development

Based on the analysis, it is obvious that the development of the pharmaceutical industry has a rich history. Based on it, the main conclusions were drawn, some comparative examples were given, and the main prerequisites for the current state of the industry were identified.

Coronavirus and its impact:

And in conclusion, another very important question will be looked at. How did the coronavirus affect the pharmaceutical sector in Russia?

The coronavirus pandemic has significantly affected the pharmaceutical sector in Russia. Here are some of the main changes and trends that have been noticed:

1. Increasing demand for pharmaceutical specialists
2. Salary increases and career opportunities
3. Reorientation of production
4. Expanding the possibilities of remote work
5. The need to develop and manufacture vaccines and antiviral drugs
6. Growing demand for pharmaceutical consultations and services
7. Strengthening the quality and safety control of medicines
8. Development of pharmaceutical online trading
9. Increasing the need for logistics specialists
10. Focus on developing resources and capabilities for research and production

These points reflect important changes in the pharmaceutical labor market in Russia in connection with the COVID-19 pandemic. They highlight the significant impact of the pandemic on demand, working conditions and requirements for pharmaceutical professionals.

The coronavirus pandemic has shown that people's lives and health can depend on the availability of the pharmaceutical market with the necessary medicines and their affordability for the general population, and therefore increased attention is being paid to the development of the pharmaceutical industry today. Due to the new conditions and problems that have arisen against the background of the pandemic, a number of changes have occurred to improve and stabilize the condition.

1. Speeding up the process of authorization and registration of medicines
2. Financial support to pharmaceutical companies
3. Easing the requirements for the production and export of medical equipment and medicines
4. Drug price control
5. Promoting the development and production of domestic vaccines and medicines
6. Import substitution and increasing independence in the production of medicines
7. Development of import substitution programs
8. Strengthening quality control and counterfeit products
9. Improving the efficiency of logistics supply chains
10. Support for the development of research and clinical trials
11. Social support programs

To summarize, current trends in the pharmaceutical market in Russia were analyzed, the importance of the industry in different periods (starting from tsarist times up to the present day) was considered, the state of pharmaceuticals at different stages was described and an evidence base for the theory was compared (It was assumed that the problems remained unresolved since the last century and served as the basis for programs and projects nowadays). The impact of the pandemic on the pharmaceutical industry, the behavior of the population and changes in the economy were presented. Many examples of support and development programs before and during this period of time were given.

#### THEMATIC HEADINGS

61.45.15 Research and development in the field of technology of chemical and pharmaceutical products

62.01.11 Current state and development prospects

УДК 57.083.12

#### SELECTING A PURIFICATION METHOD FOR EXTRACTED MATERIALS FROM FLAVONOID-RICH ORIGANUM VULGARE

**Gorbunova E.A.**, 1<sup>st</sup> year master student (ORCID: 0000-0003-3801-4048),

**Kazarina T.S.**, 1<sup>st</sup> year master student (ORCID: 0009-0004-9445-7892)

Scientific adviser: **Naumova E.V.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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:** ekaterina.gorbunova@spcpu.ru

The given paper studies the effect of purification methods for extracting oregano from the flavonoid-rich herb, on the yield of the biologically active substance – luteolin.

**Key words:** *purification, flavonoids, luteolin.*

Oregano herb (*Lat. Origanum vulgare*) is a species of plant from the Lamiaceae family, Origanum genus or *Oregano herb*, in accordance with the Russian Federal Legislative Act 2.5.0012.15.

The purpose of this work is to develop a method for purifying extracts from the oregano herb that are maximally enriched in the amount of flavonoids, expressed as cyanoside.

For this purpose, the present research sets the following tasks:

- To study the dependence of the yield of flavonoids on the extraction purification method;
- To study the quantitative composition of wet extracts and dry extract from flavonoid-enriched oregano herb.

##### 1. The object of study

Oregano herb (*Lat. Origanum vulgare*) is a species of plant from the Lamiaceae family, Origanum genus.

This work studies raw materials that were collected in August 2018 during the flowering period. Place of collection: Veliky Ustyug district, Vologda region.

##### 2. Percolation

The extract for the study was obtained using the percolation method.

5.00 g of crushed raw material was poured with a small amount of extractant in layers, each layer was left under the press for 10 minutes to swell and effectively remove air from the pores of the raw material. Next, the swollen raw material was loaded into a percolator, adding an extractant to form a mirror above the layer of raw material. Afterwards, the extraction process was carried out at a speed of 20 drops per minute until the extractant ran out (75 ml). The ratio of extractant to raw material in the extract is equal to 1:15. Samples were taken every 5 ml and analyzed using differential spectrometry.

##### 3. Ultraviolet differential spectrometry

Ultraviolet spectrometry studies were carried out on a spectrophotometer 56. 1 ml of the extract and solution was placed in a 25 ml volumetric flask, 3 ml of a 2% alcohol solution of AlCl<sub>3</sub> was added, and adjusted to the mark with 70% ethyl alcohol. The optical density of the resulting solution is measured at a wavelength of 400 nm in a cuvette with a width of 10 mm.

Next, we find the concentration of substances (X) in terms of cyanoside using the formula:

$$X = \frac{D * V * 25 * 100}{345 * m},$$

where D is the optical density of the test solution;

345 – specific absorption rate of the cyanoside complex with aluminum chloride at 400 nm;

V – extraction volume in the graduated cylinder;

m – mass of raw materials in grams.

##### 4. Extraction purification methods

The main goal is to obtain a dry flavonoid-enriched extract, therefore, the resulting extract must be purified from ballast and related substances. Three methods were chosen as cleaning methods: standing in the cold for 20 hours at a temperature of

+8 – +10°C, replacing the extractant, liquid-liquid extraction with a selective extractant: a solution of ethyl acetate in alcohol in a ratio of 9:1.

In order to make an informed choice of the extraction and purification method, it is necessary to take into account not only the quantitative content of the total amount of flavonoids, but also the qualitative (chemical) composition of the oregano extract from the herb. Thin layer chromatography and differential spectrophotometry were used as methods for assessing the efficiency of extract purification.

At the first stage of the study, there was an assessment of the quantitative content of the total amount of flavonoids, particularly, luteolin and the yield of extractive substances, particularly, the content in the raw materials. The results of the study are summarized in the Table.

**Table – Dependence of the dry residue and the yield of the amount of flavonoids in terms of luteolin per gram of raw material on the extraction method**

Purification method	Yield of extractive substances in terms of content in raw materials, %	The content of the total amount of flavonoids in terms of luteolin in the solution compared to the content in the initial extract, %
Initial extraction	54,2±0,2	1,02±0,2
Cold settling	43,3±0,2	0,89±0,2
Extract replacement	36,4±0,2	0,99±0,2
Liquid-liquid extraction	24,5±0,2	0,96±0,2

Based on the analysis of the research results presented in Table 1, the following conclusions can be drawn:

1) the use of cold settling as a purification method for extracting oregano from the herb enriched with flavonoids is inappropriate, since, despite the high residual mass of extractive substances, the yield of the amount of flavonoids in terms of luteolin turned out to be the smallest of those presented;

2) the use of oregano extract from the herb, enriched with flavonoids, as a purification method, replacing the solvent is advisable, since this method made it possible to remove a significant part of the ballast substances, while preserving most of the target biologically active substances;

3) it is reasonable to replace the solvent when using the extraction method with a selective extractor as a purification method for the extraction of oregano from the herb oregano, enriched with flavonoids, since this particular method turned out to be the most effective of those presented: most of the ballast substances were removed, and the yield of the amount of flavonoids in terms of luteolin was almost the same as when using a solvent replacement.

Based on the presented results, it can be concluded that the solvent replacement method and the liquid-liquid extraction method using a selective extractant can be applied as methods for purifying the extract obtained from the herb oregano, enriched with flavonoids, and the use of the method of settling the extract in the cold is impractical in accordance with the fact that the yield of the amount of flavonoids relative to other methods is the smallest, while the removal of ballast substances is the smallest.

#### THEMATIC HEADINGS

61.00.00 Chemical technology. Chemical industry

61.45.15 Research and development in chemical and pharmaceutical technology

61.45.36 Natural pharmaceuticals

УДК 372.881.111.1

#### THE ROLE OF A FOREIGN LANGUAGE IN THE PROFESSIONAL TRAINING OF A MODERN SPECIALIST

**Grishina A.V.**, 2<sup>nd</sup> year student (ORCID: 0009-0002-8125-9040),

**Kornelyuk D.D.**, 2<sup>nd</sup> year student (ORCID: 0009-0001-8207-4016)

Scientific adviser: **Volkova E.V.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0009-0009-2419-5475)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** grishina.anastasiya@spcpu.ru

The aim of this work is to analyze the relevance of learning a foreign language (in our case, English) in the professional sphere. To achieve this, a survey was conducted among 100 students of 1-4 years of universities in St. Petersburg and Moscow. Among them are SPCPU, SUAI, ETU, RTU MIREA, RUDN University. The analysis of the survey results allowed us to conclude that in spite of the fact that the majority of students aren't going to work for foreign companies they still admit the importance of learning a foreign language, especially professional language.

**Key words:** *language, English learning, professional English, application of English, pharmaceutical industry.*

Nowadays, a university graduate should be a multifaceted educated person. And, undoubtedly, knowledge of foreign languages is a necessary condition for his competence, which allows him to work with a huge amount of information, as well as communicate with colleagues from foreign countries.

In today's fast-paced world, it is very important to learn a foreign language. Many important programs for training and various professional activities are provided to us in a foreign language. Often, working with them can be difficult for understanding, since a person does not have knowledge of a particular language.

If we consider pharmaceutical production, almost all the companies known to us are foreign (for example, BAYER, Pfizer, Merck & Co, etc.) and in order to cooperate with them, it is necessary to understand foreign partners, which will be ensured by learning various foreign languages.

The aim of this research is to analyze the relevance of learning a foreign language in the professional field.

Methods and materials. In this article, we have considered the interest and need to study English in the professional sphere among students of different majors and universities. With the help of a specially designed questionnaire that includes various questions, we were able to identify general trends in the study of professional English. Based on the results of the data obtained, we analyzed the factors influencing the attitude and desire to learn a foreign language for any professional activity. Patterns were also identified showing changes in interest in the English language depending on the course of study.

Results and analysis. In the course of our research, we conducted a survey among 100 students from various universities in St. Petersburg and Moscow, and then analyzed and identified certain patterns, which we will discuss below.

First of all, students were asked whether they were studying a foreign language in courses at the university. 92.3% of students have English classes, while 7.7 % do not study this course at all. In our opinion, this is a good indicator, since the universities we have taken, which are mainly technically oriented, and the appropriate inclusion of English in the curriculum for studying has a positive effect on their future professional activities.

Based on the results of the next question, we wanted to know how professionally oriented the material that is provided to students for study is. As it turned out, only 67.3 % of young people study vocabulary and terms that will be useful for their future profession, which is rather bad result. Leading indicators in this matter were provided by students of SPCPU, SUAI and ETU, where the foreign language course is specialized in the professions studied.

The most interesting, in our opinion, was the question of the importance of learning English in the professional sphere (from 1 to 10). Having analyzed the results of these students' answers, we came to a conclusion that the majority of them consider a foreign language important. In other words, we can talk about positive dynamics in this matter.

It was also important for us to find out whether students are engaged in additional learning of a foreign language. Often in technical universities, more attention is paid to technical subjects, in contrast to the humanities, respectively, students do not have enough time to fully master the language. The results were quite impressive.

39.4% of students do not see any need for additional classes, which can be caused by various factors. Among them is a high workload in other university subjects, as well as a lack of motivation. 36.5% students would like to start doing this on their own, and 24% have been already doing it. Which is good news, despite such a low percentage.

In the last question, we found out how many students plan to continue their careers in foreign companies. The results turned out to be equal, which is surprising.

Conclusion. In the course of the work carried out, the relevance of studying English among students of the universities in St. Petersburg and Moscow from the 1st to the 4th year was determined, the interest of students in studying this topic was studied, and the need for foreign language skills to build a professional career was considered. Consideration of this topic allowed us to conclude that not all universities in central Russia provide optimal conditions for learning foreign languages, which will allow students to develop in their profession on an international platform. Also, not all students have the desire and opportunity to develop their linguistic skills for work and building a career outside our country. The survey data presented in the article can serve as a basis for changing and supplementing the course of the English language and, accordingly, improving the qualifications of students graduating from the university.

Knowledge of English (especially good knowledge) can help your career a lot, as well as enrich your resume, making you a much more valuable employee. According to statistics, a person who speaks English earns an average of 8-10 % more (BBC Statistics Source). According to Head Hunter, an employee who speaks English well can count on a bonus of 10-20 % of the total income when starting a job. It all depends on the level of proficiency. Companies whose activities are inextricably linked with foreign contacts hire mainly those employees who know English. This is the IT sphere, journalism (in particular, international), tourism, advertising, sales, etc. If the company is international, its basic language is often English. That is why his employees often require knowledge of English or even several foreign languages. With a good command of the English language, you will easily find a job in the vast majority of countries in the world. That is, there are wider opportunities for you to choose a rather prestigious job. Without knowledge of the language, you don't even have to try to get a job abroad, because you simply won't be understood.

#### **THEMATIC HEADINGS**

16.01.11 The current state and prospects of the development of linguistics

16.41.21 Indo-European languages

**ROLE OF THE ENGLISH LANGUAGE IN THE TRAINING OF PHARMACY SPECIALISTS****Gusev E.I.**, 2<sup>nd</sup> year student, Faculty of PharmacyScientific adviser: **Kliauta O.S.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0009-0007-7643-4840)St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation**E-mail:** gusev.evgenij@spcpu.ru

This article examines the importance of English language proficiency in training specialists in the pharmaceutical industry. As a key language in scientific and medical communications, English plays a significant role in accessing the latest scientific research, clinical data, and global collaboration and communication with multinational colleagues and patients. The article also discusses the importance of incorporating English language training into pharmaceutical education programs to ensure future professionals have the necessary language skills for a successful career in the global pharmaceutical industry.

**Key words:** *foreign languages, professional training, research, clinical trials, multinational teams.*

The role of the English language is paramount in the education and preparation of pharmacy specialists. As global healthcare and pharmaceutical industries continue to expand and evolve, the ability to effectively communicate, collaborate, and access the latest scientific and medical research in English has become essential for pharmacy professionals.

In the modern pharmaceutical landscape, English serves as the lingua franca of scientific and medical communication. The majority of cutting-edge research, clinical trial data, regulatory documents, and drug information is published and disseminated in English. As a result, pharmacy specialists must possess a high level of proficiency in English to access and understand this critical information, and to effectively communicate their findings and insights to the global community.

Proficiency in English is vital for pharmacy specialists in various facets of their work. Firstly, it is crucial for staying updated with the latest advancements in pharmaceutical research, drug development, and regulatory requirements. Accessing and comprehending information from international scientific journals, research papers, and regulatory guidelines allows pharmacists to stay abreast of the latest trends, guidelines, and best practices in the field. This knowledge is indispensable for improving patient care, developing new pharmaceutical products, and ensuring compliance with international standards.

Furthermore, English proficiency is essential for effective communication and collaboration within an increasingly globalized pharmaceutical industry. Pharmacy specialists often work in multi-disciplinary teams, including researchers, clinicians, regulatory authorities, and industry partners from around the world. Clear and accurate communication in English is vital for effective collaboration, sharing of knowledge, and addressing complex healthcare challenges on a global scale. Whether it is writing research reports, presenting findings at international conferences, or collaborating with colleagues across borders, a strong command of English is indispensable for success in the field.

Additionally, as the pharmaceutical industry expands into global markets, English proficiency is essential for pharmacists to engage with diverse patient populations, healthcare providers, and regulatory agencies. The ability to understand and respond to the needs of patients, discuss treatment options with healthcare professionals, and adhere to international regulatory requirements often requires mastery of the English language.

In the context of academic education, English language proficiency is a necessity for pharmacy students pursuing advanced degrees, conducting research, and participating in international exchange programs. Many leading pharmaceutical institutions offer courses, lectures, and reference materials in English, making fluency in the language a prerequisite for academic success.

To ensure that pharmacy specialists can meet these demands, it is incumbent upon pharmaceutical educational institutions to prioritize English language education and proficiency among their students. Institutions should provide English language courses tailored to the specific needs of pharmacy students, focusing on medical and pharmaceutical terminology, scientific writing, presentation skills, and other related competencies. Integration of English language learning into the pharmacy curriculum helps prepare students for successful careers in the global pharmaceutical arena.

Professional training of a specialist is a system of measures aimed at the formation and development of technical, practical and theoretical knowledge, skills and abilities necessary for the successful fulfillment of professional tasks in a certain field of activity. The study of foreign languages in the training of a specialist in the field of medicine is of particular importance in the context of international scientific and clinical collaboration. In the modern medical community, there is a need for the exchange of knowledge, research and innovative ideas between scientists and clinics in different countries of the world.

The pharmaceutical industry is global and has a strong international component. Companies and organizations in this industry cooperate with specialists and clients from different countries. Knowledge of foreign languages allows you to communicate effectively, negotiate, conclude contracts and cooperate with partners and clients at the international level. Without knowledge of language skills, a specialist may face difficulties in communication and miss opportunities for development.

The pharmaceutical industry is actively developing and new drugs, technologies and scientific research are constantly emerging. Leading scientific journals and conferences in the pharmaceutical field publish materials in different languages. Specialists in this field with knowledge of foreign languages can access up-to-date information and participate in international scientific discussions and exchange of experience.

The development and registration of new medicines requires compliance with numerous international standards and regulatory requirements. When conducting clinical trials and obtaining permits for the sale of drugs, specialists must work with international teams, write reports, protocols and documentation, which will later be provided to the relevant regulatory authorities. Knowledge of foreign languages allows participants in the process to communicate effectively and accurately, reducing the risk of errors and speeding up the registration process of drugs.

The pharmaceutical industry attracts specialists from all over the world. Working in multinational teams is commonplace. Knowledge of foreign languages contributes to effective cooperation, understanding of cross-cultural characteristics and the prevention of misunderstandings and conflicts, which contributes to successful work and the achievement of common goals.

Thus, the foreign language plays an important role in the professional training of a modern specialist, as it contributes to the development of communication skills, intercultural competence and opens access to the global labor market.

#### THEMATIC HEADINGS

16.01.11 The current state and prospects of the development of linguistics

16.41.21 Indo-European languages

УДК 331.522

#### DYNAMICS AND PECULIARITIES OF DEVELOPMENT OF THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL LABOR MARKET

Ilkova M.M., 2<sup>nd</sup> year student

Scientific adviser: **Bobysheva T.V.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages  
and Cross-Cultural Communication

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14 Professor Popov St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** ilkova.mary@spcpu.ru

The paper analyzes the dynamics in changes in the Russian pharmaceutical market and discusses the peculiarities of development of the Russian pharmaceutical labor market.

**Key words:** *pharmaceutical labor market In Russia, dynamics of development of the pharmaceutical labor market, training of specialists, in-demand professions in the pharmaceutical industry, work in the pharmaceutical industry.*

The modern pharmaceutical market is a complex multi-level multifunctional formation with consistently high growth rates in production and sales. Growth in the pharmaceutical sector shows pharmaceutical employment expanding at a greater rate than the economy, signaling impressive opportunities in the pharmaceutical area.

The **purpose** of the work is to review the main directions of development and functioning of the pharmaceutical labor market of the Russian Federation.

**Results and Discussion.** Over the past 20 years, the pharmaceutical market has undergone dramatic changes. The labor market has expanded significantly: whereas previously it was represented by a small number of pharmacies and a pharmacy base that stocked pharmacies with medicines. Since 1997, distributors have become the leaders in wholesale shipments, through which foreign manufacturing companies sell their products. And foreign companies themselves are developing and strengthening their positions In Russia. The network of pharmacies also expanded; now not only the state, but also any entrepreneur, and in any territory, could have a pharmacy.

One of the priorities of any state is to improve the health of the population and increase life expectancy. Russia is no exception, where recently this area has received much attention from the state:

- many programs have been developed and are operating in the field of Healthcare and Social support;
- the population's access to high-tech methods of providing medical care is increasing;
- much attention is paid to the development of new molecules, clinical studies are funded to confirm their effectiveness and safety;
- new factories for the production of medicines and their substances are being built. Consequently, medical and pharmaceutical workers will not experience a shortage of jobs in the near future.

The main players in the pharmaceutical market are: manufacturing companies, distributors and pharmacies. At the end of the first half of 2015, the following were registered in the Russian Federation:

- 540 Russian and 600 foreign manufacturing companies;
- 1,985 distributors (2,159 divisions);
- 3,384 pharmacy organizations (36,897 divisions).

The pharmaceutical labor market makes it possible to provide jobs for more than 400 thousand specialists with pharmaceutical education. These data suggest relative stability in the field of labor resources in the pharmaceutical business.

Researchers record a sharp increase in the number of pharmacies – almost 4 thousand new points in 2022. This is the biggest change in the market since 2015, with similar dynamics observed between 2017 and 2018. In total, according to the study, there

are 70,423 pharmacies in Russia. The main contribution to the increase in the number of outlets is made by federal pharmacy chains. On average, there are 48 pharmacies per 100 thousand people in the Russian Federation. Throughout Russia you can find up to 2-3 pharmacies located in the same building.

Over the past 9 years, 62 pharmaceutical production sites have been opened in Russia, 16 factories have been launched, and more than 500 pharmaceutical industry enterprises are currently operating, which ensure stable production of drugs under sanctions. The growth rate of the pharmaceutical industry in 2022 was not just maintained, but increased, and this trend continues today.

Just in 2022, 9 new production sites were put into operation, and in the first quarter of 2023, 4 more plants were commissioned.

**Preparation and employment.** Specialists in the specialty “Pharmacy” are trained throughout Russia in 74 specialized medical universities that have a license to engage in educational activities. The educational process takes an average of 5 years, after which young specialists receive a higher education diploma with the qualification “pharmacist”. Young people can receive secondary education by graduating from the College of Pharmacy and obtaining the qualification “pharmacist.” Both pharmacists and pharmacists, after graduating from educational institutions, have the right to engage in pharmaceutical activities. Tens of thousands of qualified specialists are graduated every year.

Their further professional fate was followed at the Nizhny Novgorod State Medical Academy and it was found that 65% of pharmacists and 90% of pharmacists are employed in pharmacy institutions. The remaining 35% of pharmacists give preference to pharmaceutical companies. After a year of work, only 40% of young specialists with pharmacist education remain working in pharmacies. Young people are choosing pharma. companies not only because of higher wages, but also because of their interests and lifestyle. They are met halfway in organizing working conditions, their creative approach to performing professional duties is used, and they are given the opportunity for career growth.

Contributes to the pharmaceutical labor market and gender. Although the founders of the pharmaceutical industry were men, the majority of the modern pharmacy world is made up of women—90%. It is the female part that brings some stability to labor relations. According to statistics, only every 5th woman and every 3rd man are able to change jobs every year.

Since the training system in pharmaceutical companies is set at a high level, they are happy to take young employees and turn them into specialists tailored to their requirements.

Thus, the pharmaceutical business is so diverse that everyone can choose a job in accordance with their own requirements and life priorities, habits and wishes. Activities in this area allow us to be confident in the future, both materially and socially. The labor market in the pharmaceutical field is one of the most stable, and specialists in this field are always in demand.

**Crisis and directions in demand.** However, despite the fact that the pharmaceutical business is one of the most stable segments of the economy, the pharmaceutical market has always been and remains dynamic; more than once this industry has faced crises and unrest. However, 2022 has become the most uncertain year for specialists. Amid external events, the consolation was that health care is a critical industry and sanctions should not limit it completely. Nevertheless, the pharmaceutical industry felt the greatest impact of the external situation only after the fall of 2022, when most large international manufacturers announced business optimization and the cessation of clinical trials in the Russian Federation.

In conditions of uncertainty, many pharmaceutical companies took a pause in recruiting personnel – from the beginning of spring until September 2022, as they were in «limbo». Fortunately, after a temporary pause, hiring activity has increased, and interesting offers for job seekers have once again appeared on the labor market.

Candidates were also in a situation of uncertainty all year. Many faced freezing of offers, layoffs, or simply decided to leave the company at the wrong time and enter the labor market. Some had to readjust and be prepared for less favorable offers in terms of money or compensation package.

With the departure of many Western competitors, Russian corporations have increasing opportunities to take market share and explore new directions. Thanks to the active development of the business of Russian manufacturers, many laid-off employees quickly found decent work.

Faster than average growth in demand is expected for professional specialty occupations—especially the biological and medical scientists engaged in research and development, the backbone of the drug industry, and computer systems analysts, engineers, and scientists.

However, there is still a visible demand for candidates in the areas of marketing, digital development, pharmacy sales and distribution management, as well as production. In addition, we see demand for product managers; this is one of the key development courses for many market players. Offers in the areas of medical support, clinical research and sales have noticeably decreased, with the exception of positions of medical representatives – here the demand for employees is higher than market capacity. The main market driving positions remain medical representative, pharmacist and sales manager. They are among the top 3 rankings of vacancies most often posted by pharmaceutical companies.

### **The 10 Most In-Demand Pharma Industry Jobs**

The pharmaceutical industry, a field of innovation and life-saving discoveries, continues to evolve at a rapid pace. As healthcare needs and technological advancements grow, the demand for various roles within the pharmaceutical sector experiences shifts.

#### **10 Top Careers in Pharmaceutical Industry**

Not only medical professionals can enter this fascinating industry. The current ten most in-demand jobs in pharma companies:

##### *1. Medical Science Liaison (MSL)*

Role: MSLs bridge the gap between pharmaceutical companies and healthcare professionals. They serve as a scientific expert and educator in the pharmaceutical and medical device industries, acting as a bridge between healthcare professionals and their organizations. They provide information on products, therapies, and scientific advancements, build relationships with Key Opinion

Leaders, offer clinical and scientific support, and gather feedback to inform strategic decisions. MSLs are vital in disseminating medical and scientific knowledge and ensuring healthcare professionals have the information they need for patient care.

#### *2. Clinical Research Associate (CRA)*

Role: Clinical Research Associates ensure the smooth running of clinical trials by overseeing and monitoring them. Their role is instrumental in maintaining regulatory compliance and data integrity, ensuring that they are conducted ethically, according to protocol, and in compliance with regulatory standards. They protect study participants' rights, safety, and data integrity while facilitating communication between the research site and the sponsor or organization.

#### *3. Pharmacists*

Role: Pharmacists are responsible for medication management and patient care. They dispense medications, offer patient counseling, ensure medication safety, collaborate with healthcare providers, and may manage pharmacy operations. They work in various settings, including hospitals, retail pharmacies, and pharmaceutical companies.

#### *4. Clinical Data Manager*

Role: A Clinical Data Manager (CDM) oversees data collection, organization, and quality control in clinical trials and research studies. Their key tasks include data collection and entry, data validation and quality control, database management, standardization, data cleaning, regulatory compliance, data analysis support, data transfer and reporting, and coordination with various stakeholders. They ensure data accuracy, integrity, and compliance with regulatory guidelines.

#### *5. Regulatory Affairs Specialist*

Role: A Regulatory Affairs Specialist ensures that a company's products comply with local, national, and international regulations in regulated industries. They develop regulatory strategies, prepare submissions to regulatory authorities, educate medical professionals, monitor compliance, and liaise with authorities. Their work includes ensuring product quality, managing documentation, supporting clinical trials, and addressing post-market issues.

#### *6. Biostatistician*

Role: Biostatisticians specialize in applying statistical methods to biological and healthcare research. They design experiments, analyze data, and interpret findings to support clinical trials, epidemiological studies, and other scientific research. Their work is critical for ensuring the validity and reliability of research outcomes.

#### *7. Quality Assurance/Quality Control (QA/QC) Professionals*

Role: QA/QC professionals are guardians of pharmaceutical product quality. They ensure adherence to strict quality and safety standards, playing a pivotal role in manufacturing and product release. They conduct inspections, tests, audits, and root cause analyses while promoting a culture of quality within their organizations.

#### *8. Pharmaceutical Sales Representatives*

Role: Sales representatives are the frontline advocates for pharmaceutical products. They promote and sell these products to other medical professionals, driving product adoption and market success. They provide information, samples, and support while complying with regulatory guidelines and achieving sales targets.

#### *9. Research and Development (R&D) Scientists*

Role: R&D scientists are the pioneers of drug discovery and development. They work on creating new drugs and enhancing existing ones, pushing the boundaries of medical science.

#### *10. Medical Writers*

Role: Medical writers are wordsmiths with scientific acumen. They play a vital role in the healthcare and pharmaceutical industries by translating complex medical and scientific information into accessible and accurate written content for various audiences. Their work supports clinical research, regulatory compliance, patient education, and scientific communication.

**Adapting to Industry Trends.** It's important to note that the demand for these roles can fluctuate with changing industry trends. Recent events, such as the COVID-19 pandemic, have profoundly impacted pharmaceutical priorities, influencing job demands in areas like vaccine development and manufacturing.

As the pharmaceutical industry continues to advance, professionals must remain adaptable and informed, ready to embrace the evolving landscape. Whether considering a career in pharmaceuticals or looking to pivot within the industry, understanding the most in-demand roles is a vital first step toward a fulfilling and impactful career in healthcare and innovation.

**Conclusion.** Working in the pharmaceutical industry offers a range of compelling reasons to consider it as a career choice. First and foremost, the impact on healthcare is a driving force for many professionals. In this industry, you can directly contribute to the development and production of life-saving drugs and treatments, significantly impacting the health and well-being of individuals and communities.

Furthermore, the pharmaceutical sector is known for its culture of innovation. It constantly pushes the boundaries of scientific and technological advancements, making it an exciting and dynamic field for those who are passionate about cutting-edge research and development. The quest for new discoveries and breakthroughs is a driving force in the industry.

Job stability is another attractive feature of the pharmaceutical industry. It tends to be less vulnerable to economic fluctuations than other sectors, providing a sense of security for professionals. Moreover, competitive salaries and comprehensive benefits are often offered to attract and retain top talent.

The industry also offers diverse career opportunities. Whether you're interested in research and development, sales and marketing, quality control, regulatory affairs, clinical trials, or other areas, the pharmaceutical field provides a broad spectrum of roles that can align with your skills and interests.

The pharmaceutical sector also has a global reach, and the work done in this industry can profoundly impact healthcare worldwide, potentially improving the lives of people across the globe.

Collaboration is a key aspect of working in pharmaceuticals. Professionals have the opportunity to work with multidisciplinary teams, including scientists, researchers, healthcare experts, and business professionals. This collaborative environment fosters a dynamic and stimulating work atmosphere.

For those seeking career growth, the pharmaceutical industry provides numerous opportunities. Ongoing developments in healthcare and technology mean that there is always room for advancement, making it an attractive choice for individuals at various career stages.

The pharmaceutical industry is an excellent fit for those who want to make a meaningful impact on healthcare, engage in pioneering scientific work, and enjoy a stable and rewarding career. If you're passionate about improving people's health and well-being, this industry offers a fulfilling and purpose-driven path.

## THEMATIC HEADINGS

06.77.61 Labour market

06.52.00 Economic development and growth. Economic forecasting and planning. Economic cycles and crises

## REFERENCES

1. Pilnikova E.G. «The labour market in the field of pharmacy, current condition and perspectives» / scientific article in the specialty «Economics and Business» 2016. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rynok-truda-v-sfere-farmatsii-sovremennoe-sostoyanie-i-perspektivy/viewer> (In Russ). (Accessed: 26.11.2023)

2. Ivanova N.I., Mamedyarov Z.A. «Pharmaceutical industry In Russia: Key trends and developments» // Journal of the New Economic Association, 1 (53), 248–255. DOI: 10.31737/2221-2264-2022-53-1-15. Available at: <https://www.econorus.org/repec/journal/2022-53-248-255r.pdf> (In Russ). (Accessed: 20.11.2023)

3. Nezhnikova E.V., Maksimchuk M.V. «Pharmaceutical industry In Russia: problems and prospects of development» // RUDN Journal of Economics 2019-27-1-102-112/ Scientific article in the specialty «Economics and Business». DOI: 10.22363/2313-2329-2019-27-1-102-112. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmatsevticheskaya-otrasl-v-rf-problemy-i-perspektivy-razvitiya/viewer> (In Russ). (Accessed: 27.11.2023)

4. David Hercho «The 10 Most In-demand Pharma Industry Jobs» // Website of an international recruitment consulting company specializing in the semiconductor and niche technology industries. Available at: <https://www.mrlcg.com/resources/blog/pharmaceutical-industry-jobs/> (In Russ). (Accessed: 26.11.2023)

5. Renaud Bessière «Russian Pharma Market Offers Great Potential for Local Manufacturers» 09/15/2017 // Pharmaceutical almanac website. Available at: <https://www.pharmasalmanac.com/articles/russian-pharma-market-offers-great-potential-for-local-manufacturers> (In Russ). (Accessed: 20.11.2023)

6. Krylova O. V., Litvinova T. M., Babaskina L. I., Babaskin D. V., Savinova O. V. / scientific article on the specialty «Healthcare» 10/09/2020 – «Analysis of the Internal Environment of the Pharmaceutical Distributor Operation In Russia Using SWOT Analysis». Available at: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/3628/4935> (In Russ). (Accessed: 17.12.2023)

7. Darina Suraeva «The situation on the labor market in the pharmaceutical industry» 07/10/2023. / Website of a staffing group of companies providing services in the field of outsourcing, personnel selection and personnel consulting (ANCOR). Available at: <https://ancor.ru/press/insights/situatsiya-na-rynke-truda-v-farmatsevticheskoy-otrasli/> (In Russ). (Accessed: 19.12.2023)

## SUMMARY

### ДИНАМИКА И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ТРУДА РОССИИ

**Илькова М.М.**, студ. 2 курса, Фармацевтический факультет

Руководитель: **Бобышева Т.В.**, старший преподаватель,

Научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурных коммуникаций

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 14

**E-mail:** [ilkova.mary@spcru.ru](mailto:ilkova.mary@spcru.ru)

В статье анализируются динамика изменения российского фармацевтического рынка и рассматриваются особенности развития фармацевтического рынка труда России.

**Ключевые слова:** *фармацевтический рынок труда России, динамика развития фармацевтического рынка труда, подготовка специалистов, востребованные профессии в фармацевтической отрасли, работа в фармацевтической промышленности.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пильникова Е.Г. «Рынок труда в сфере фармации, современное состояние и перспективы» / научная статья по специальности «Экономика и бизнес» 2016. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rynok-truda-v-sfere-farmatsii-sovremennoe-sostoyanie-i-perspektivy/viewer> (дата обращения: 26.11.2023)

2. Иванова Н.И., Мамедьяров З.А. «Специфика развития российской фармацевтической отрасли» // Журнал НЭА №1 (53), 2022, с. 248-255. DOI: 10.31737/2221-2264-2022-53-1-15. URL.: <https://www.econorus.org/repec/journal/2022-53-248-255r.pdf> (дата обращения: 20.11.2023)

3. Нежникова Е.В., Максимчук М.В. «Фармацевтическая отрасль в РФ: проблемы и перспективы развития» // Вестник РУДН. Серия: Экономика 2019 Том 27 №1 102-112/ Научная статья по специальности «Экономика и бизнес». DOI: 10.22363/2313-2329-2019-27-1-102-112. URL.: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmatsevticheskaya-otrasl-v-rf-problemy-i-perspektivy-razvitiya/viewer> (дата обращения: 27.11.2023)

4. Дэвид Херчо «10 самых востребованных вакансий в фармацевтической отрасли» // Сайт международной консалтинговой компании по подбору персонала, специализирующаяся на полупроводниковой и нишевой технологической промышленности. – Режим доступа: <https://www.mrlcg.com/resources/blog/pharmaceutical-industry-jobs/> (дата обращения: 26.11.2023)

5. Рено Бессьер «Российский фармацевтический рынок предлагает большой потенциал для отечественных производителей» 15.09.2017 // Сайт фармацевтического альманаха. URL.: <https://www.pharmasalmanac.com/articles/russian-pharma-market-offers-great-potential-for-local-manufacturers> (дата обращения: 20.11.2023)

6. Крылова О. В., Литвинова Т. М., Бабаскина Л. И., Бабаскин Д. В., Савинова О. В. / научная статья по специальности «Здравоохранение» 09.10.2020 – «Анализ внутренней среды деятельности фармацевтического дистрибьютора в России с использованием метода стратегического планирования». URL.: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/3628/4935> (дата обращения: 17.12.2023)

7. Дарина Сураевьева «Ситуация на рынке труда в фармацевтической отрасли» 10.07.2023. / Сайт стаффинговой группы компаний, оказывающей услуги в области аутсорсинга, подбора персонала и кадрового консалтинга (ANCOR). URL.: <https://ancor.ru/press/insights/situatsiya-na-rynke-truda-v-farmatsevticheskoy-otrasli/> (дата обращения: 19.12.2023)

УДК 628.1

## THE PROCESS OF OBTAINING AND PURIFYING DRINKING WATER

Ivanova M.M., 2<sup>nd</sup> year student, Magomedova V.R., 2<sup>nd</sup> year student

Scientific adviser: Pirogova N.G., Ph.D (pedagogics), associate prof.,

Scientific Research Center of Linguistics and Cross-cultural Communication (ORCID: 0000-0002-3030-3366)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** [ivanova.mariya@spcpu.ru](mailto:ivanova.mariya@spcpu.ru)

The article reviews the methods of obtaining and processing of drinking water. However, considering the problem of water pollution, the relevance and significance of these methods are also described.

**Key words:** *water purification; methods; process of obtaining; treatment; drinking water.*

The topic under consideration is extremely relevant and important in the modern world. Water is one of the basic resources necessary for life on earth, and providing people with clean and safe drinking water is a priority for many countries and organizations. In this article we will consider the main processes of obtaining and purifying drinking water, their significance and relevance in modern society.

Processes of obtaining and treating drinking water play a key role in providing people with access to safe and quality water. With increasing population and industrialization, many regions of the world are facing water pollution problems that threaten people's health and well-being. Therefore, the development of effective methods of obtaining and purifying drinking water is becoming an increasingly important task.

One of the main processes of obtaining drinking water is water intake from natural sources, such as rivers, lakes, groundwater, etc. After this, the water is subjected to purification processes, which include mechanical, chemical and biological treatment. Mechanical treatment involves filtration and sedimentation of solid particles, chemical treatment involves the removal of contaminants using chemical reagents, and biological treatment involves the use of microorganisms to purify water of organic contaminants.

Purification of drinking water is of great importance for society because it helps to prevent diseases associated with drinking contaminated water. Lack of access to clean water is a serious problem for many countries, especially developing ones, where there is no infrastructure to provide high quality drinking water to the population. Therefore, the development of water purification technologies and their accessibility to all segments of the population are becoming priorities for the world community. In accordance with this, there are different methods that will allow to get rid of the contaminants found in water. One of these methods includes water purification. It helps to remove biological contaminants, harmful chemicals, gases and suspended solids from water. The advantage of this method is removal of not only contaminants, but also any minerals that are present in the water. The primary difference between water purification and other methods like water filtration is inability to remove minerals from water. While some minerals are not harmful, there are many industrial processes and similar applications that require the removal of minerals from water.

The main methods of water purification are: physical, chemical, physico-chemical, biological. Physical treatment is running contaminated water through filters and membranes or settling it to remove large-fraction, usually mechanical impurities. This method includes:

- Straining. It is the process of removal of easily separated large impurities by passing water through the sieves.

- Advocacy. The essence is to separate water and immiscible fractions with it.

- Filtering. It resembles straining, but in filtration water is pumped through a multi-layer component, which can be paper, cellulose, metal, or plastic and has a different structure, porosity, and cell shape. Depending on the composition of the core material and technology, filtering can remove turbidity, color, smell and taste.

- UV disinfection. It is a final removal of microorganisms in order to extend its shelf life.

Another method of water treatment is chemical. The purpose of this cleaning method is to remove pollutants through a chemical reaction. There are two basic technologies: neutralization, oxidation and reduction. While neutralization balances the pH of water due to acidification or alkalinity, oxidation and reduction are used to detoxify water and remove dangerous compounds that cannot be removed by neutralization.

As for physico-chemical method, it allows to remove both mechanical and chemical components that polluted the water. It is a combined technique for removing impurities, color, smell, and flavor agents from water. There are 6 steps of this method.

- Flotation – air supply to the treated water to create bubbles. This accelerates the delamination of water and hydrophobic particles, which settle as a film on the air bubbles and accumulate on the surface of the flotation device in the form of foam. Then it is removed with a scraper.

- Sorption – adding chemical reagents to the water that can attract and retain pollutants on its surface or in its volume. The most popular are activated carbon, silica gel, and zeolite. The sorbing agent is removed through filtration.

- Extraction – adding conditionally hydrophobic substances to the water that can mix with the pollutants present in the liquid. The extractant reacts with the contaminant faster than with water, or does not dissolve in it at all.

- Ion exchange. Otherwise, it is called water softening. The process involves the removal of hardness salts with the use of regenerable ion exchange resin.

- Reverse osmosis. Chemical method of drinking water purification used in production and in everyday life. It is based on running the liquid through a fine-mesh filter at a pressure higher than osmotic.

- Electrodialysis or desalination. The multi-chamber device simultaneously passes membrane filtration and electrolytic action on water. As a result, we get a concentrated salt solution and clean water.

The final water purification method is biological. In contrast to chemical and physical methods of purification, biological purification refers to newer and developing technologies. The technology is based on the use of living organisms that process water-polluting elements. It is aimed to reduce the load on the environment, prevent water blooming in places of discharge, and reduce the number of bacterial and pathogenic flora in drains that enter the ground and open reservoirs.

In the modern world, new challenges are also emerging for the processes of obtaining and purifying drinking water, such as climate change, environmental pollution and the expansion of urban areas. Therefore, it is necessary to constantly improve water purification technologies to meet the growing demand for clean water and minimize the negative impact on the environment.

Taking into account all the above, the research topic remains relevant and significant for society. Providing access to clean drinking water is not only a humanitarian task, but also an economically profitable investment project that can improve people's quality of life and improve the environment. Therefore, the development of technologies for the production and purification of drinking water should remain a priority for governments, organizations and the public in general.

## THEMATIC HEADINGS

70.03.07. Ecology of water

70.27.13 Water treatment and processing

YAK 628.3

### MODELS OF WASTEWATER TREATMENT PROCESSES AT PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

**Kaibysheva M.R.**, 1<sup>st</sup> year Master student (ORCID: 0009-0001-5492-5477)

Scientific adviser: **Efimova A.A.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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:** majya.kajbysheva@spcpcu.ru

This article is devoted to the study of methods of wastewater treatment at pharmaceutical enterprises, comparing the advantages and disadvantages of different types of treatment. An example of an effective model of integrated treatment based on an experimental model for softening is formed.

**Key words:** *methods of wastewater treatment of pharmaceutical enterprises, mechanical methods of treatment, biological methods of treatment, membrane methods of treatment, sterilisation of effluents, modern methods of wastewater treatment.*

For pharmaceutical production, characterized by high water consumption and, consequently, volumes of effluents with a specific composition, the problem of water disposal and effluent treatment has always been relevant.

According to the Federal State Statistics Service for 2020, there is a downward trend in the volume of discharged effluents, but there is a quantitative reduction in the volume of discharged substances in only three items. [1]

The aim of this study is to investigate effluent treatment methods and analytical prediction of effective treatment models for chemical-pharmaceutical manufacturing.

Achieving the goal includes the following objectives:

1. Study of effluent treatment methods,
2. Analysing the advantages and disadvantages of cleaning methods,
3. Overview of modern methods of wastewater treatment
4. Prediction of an effective model for wastewater treatment in a chemical-pharmaceutical industry environment

The total effluent from the production of a drug is formed from the sum of individual effluents generated at various stages of production. The majority of modern drug production technologies are based on periodic processes, hence, the effluent discharge is also periodic. A production cycle may involve several chemical reactions taking place in different process apparatuses. Different types of chemical raw materials are involved in each process. Dozens of different types of chemical compounds used as inputs and produced in the production process are discharged into wastewater. The diverse composition of wastewater from one preparation to another exacerbates the problem of lack of uniform standards for wastewater disposal.

The composition of pharmaceutical wastewater depends on the direction of production, which includes three main groups:

- Production of synthetic pharmaceuticals.
- Vitamin production.
- Antibiotic production.

The stages of production and multicomponent composition of the raw materials used imply different technological schemes for wastewater treatment of pharmaceutical enterprises. During the production of one and the same drug the composition of wastewater changes similarly, for this reason it is difficult to form unified wastewater disposal schemes.

When developing the technological scheme, separate wastewater disposal is designed depending on the degree of pollution.

The study was conducted on the basis of materials from various Internet sources (articles, scientific publications, websites, dissertations). In the course of the research, the results of Internet search in the issues of enterprise wastewater treatment were analysed and summarised, theoretical models were used to form conclusions about the effectiveness of combinations of methods.

The modern concept is based on recycling and reuse of water to minimise water abstraction.

The choice of method is guided by economic feasibility and environmental efficiency. Traditional methods that are used for wastewater treatment of chemical industry enterprises are presented in Figure 1:

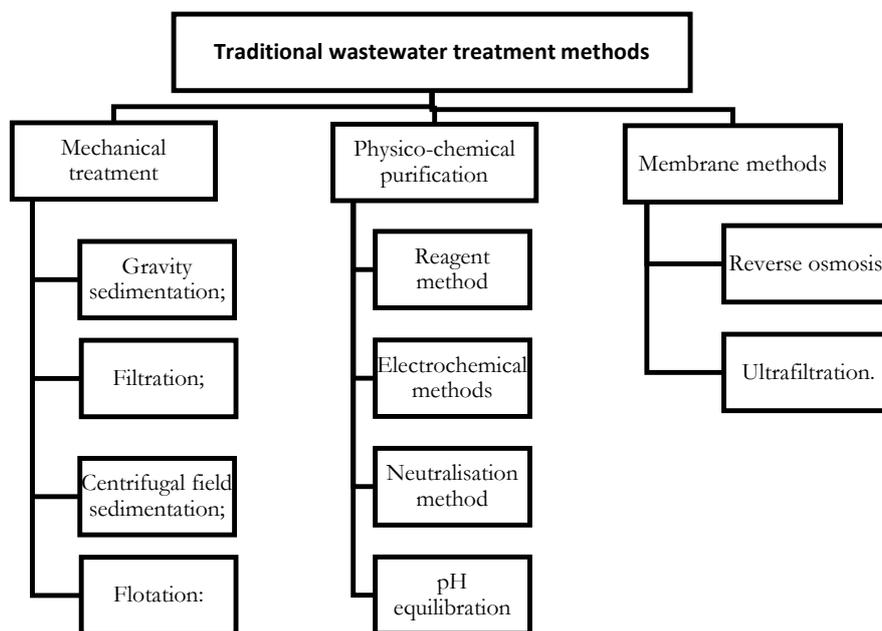


Figure 1. Traditional wastewater treatment methods

The advantage of using these methods in the treatment of chemical effluents can be considered:

- extraction of valuable impurities;
- simultaneous cleaning of inorganic, organic impurities and microorganisms;
- independence from the concentration of pollutants in the effluent.

Biological wastewater treatment is used in onsite plants as either primary or as aftertreatment and is used for:

- disinfection of wastewater before discharge into water bodies;
- reduction of corrosion rate of equipment and pipelines;
- prevention of salt formation and microbial coating of thermal surfaces when returning contaminated water to the recycled water supply cycle.

Let us consider some current improved methods [6]:

1. Biological treatment using a membrane bioreactor for antibiotics in combination with UV radiation is based on wastewater entering the aeration tanks after mechanical treatment and passing the solution through membrane modules, where suspended solids and colloidal particles are retained on ultramembranes. For further cleaning of the membranes, they are washed with reverse liquid flow and aerated with air.

The advantages of this method of treating pharmaceutical plant effluent include:

- absence of secondary settling tanks and filters in the technological scheme, which allows to reduce the area for treatment facilities;

- accumulation of a large amount of activated sludge, about 25 mg/l, which improves the quality and speed of purification;
- microscopic size membranes allows to purify water from microorganisms and other biological impurities;
- full automation of the process.

2. Thermal disinfection (effluent sterilization) is used for the production of vaccines and other preparations containing biological materials. The essence of the method consists in injecting a solution into a stream of sharp steam and holding it at a given temperature of 121° – 134°C for 15 – 20 minutes. In some cases the time is increased up to 120 minutes. After thermal disinfection, the treated pharmaceutical water undergoes additional treatment and can be discharged into the municipal sewerage network.

3. Modern methods based on oxidative processes are used in the case of specific and difficult to degrade compounds in solution.

a. Application of Fenton's reagent

Fenton's reagent consists of hydrogen peroxide and  $\text{Fe}^{2+}$ . The essence of the method is the reduction of iron (III) to iron (II) with the participation of hydrogen peroxide. The oxidative radicals formed neutralise the pollutants in solution. Addition of aromatic compounds accelerates the process of iron reduction (III) and reduces its content in the reaction medium.

Used for removal of biodegradable compounds after biological treatment; treatment of surface water from micropollutants with pharmaceuticals; treatment of effluents from antibiotics, particularly amoxicillin, ampicillin and cloxacillin.

b. Cavitation effect

During cavitation, bubbles in the liquid form, grow and collapse as the temperature rises. Water molecules break down and form hydroxyl and perhydroxyl radicals, which oxidise impurities in wastewater solutions.

Cavitation is divided into two groups according to the method of occurrence:

1. Acoustic. Occurs when high-frequency sound signals pass through the wastewater solution.

2. Hydrodynamic. Occurs when there is a pressure difference in the fluid flow. Each of the methods separately does not give a sufficient degree of wastewater treatment,

whereas when both methods are applied at the same time, the best effect is achieved. An even greater effect occurs when an additional oxidising agent (ozone, hydrogen peroxide or their combined application) is used together with cavitation.

c. Photocatalytic oxidation. Photocatalytic oxidation is the oxidation of pollutants under the action of UV radiation with the participation of a catalyst – titanium dioxide. Application of this catalyst has a number of advantages:

- low material costs;
- good physical and chemical resistance;
- high catalytic activity.

The use of titanium dioxide as a catalyst makes it possible to purify effluents from most of the pollutants of pharmaceutical production.

d. Joint action of  $\text{O}_3$  and  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

The use of ozone alone as an oxidising agent does not give tangible results in the treatment of pharmaceutical wastewater. Some substances are resistant to ozone, while others require high concentrations of  $\text{O}_3$  for removal.

The addition of hydrogen peroxide to the reaction medium markedly improves the quality of wastewater treatment due to the formation of hydroxyl radicals, which are strong oxidising agents of organic compounds.

The quantities of ozone and hydrogen peroxide are selected experimentally and depend on the composition of the effluent and its concentration.

e. Oxidation by moist air

The method of oxidation with humid air has proved itself at the concentration of polluting organic substances up to 20 % wt%. The oxidation process is carried out at a temperature of 200° – 400°C and a pressure of 3 – 30 MPa, lasting from 15 min to 2 hours.

The method has a number of disadvantages, in particular, the formation of volatile organic acids, change in the colour of wastewater and increase in its toxicity. Therefore, this method is used in conjunction with biological treatment.

f. Supercritical oxidation

The method is based on the properties of supercritical water to remain in the liquid phase and to be simultaneously a solvent, a reagent and a catalyst. Supercritical water has a temperature of 374°C and is under pressure of 22 MPa. These conditions make it possible to intensify the purification process.

The advantage of the method is the formation of environmentally friendly products that do not require additional treatment. These are water purified to high MAC levels, solids in the form of metal oxides and salts, and natural gases such as carbon dioxide and nitrogen. The disadvantages of the method make it difficult to use it for the treatment of pharmaceutical effluents on an industrial scale.

The disadvantages of the method are:

- the need to increase the concentration of contaminants in solution before using the method;
- careful selection of materials for equipment, as supercritical water is an aggressive medium;
- increased costs for plant maintenance and cleaning.

The results of studies of cleaning by the model with a combination of physico-chemical methods were carried out with the use of different doses of reagents, as well as with different sequence of their introduction. As a result, the conclusion was obtained: the sequence of reagent introduction has a significant effect on the indicators of residual hardness, alkalinity and filtration capacity of the solution.

Into the model solution containing 400 mg-eq/l calcium and 98 mg-eq/l magnesium, volume 50 ml at constant stirring was introduced dropwise 9% NaOH solution 75% of the stoichiometry on magnesium, after which the residual content of magnesium and calcium salts in the solution was determined. Then crystalline Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> was dosed in amounts of 100, 110, 120, 130 % of the stoichiometry for calcium. During the process the following chemical reactions with precipitation take place:

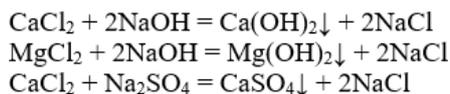


Figure 2. Chemical reactions

Wherein CaCl<sub>2</sub> CAS #10043-52-4, NaOH CAS #1310-73-2, Ca(OH)<sub>2</sub> CAS #1305-62-0, NaCl CAS #7647-14-5, MgCl<sub>2</sub> CAS #7786-30-3, Mg(OH)<sub>2</sub> CAS #1309-42-8, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> CAS #7757-82-6, CaSO<sub>4</sub> CAS #7778-18-9.

As a result, a suspension was formed and subjected to electric heating or microwave treatment at different powers (800W, 450W, 100W) up to 95 °C, followed by filtration using a Schott glass filter (100 pores). The mass of filtrate and wet sludge were determined, then the sludge was washed with acetone and dried at 70 °C to constant mass to determine its moisture content, solid phase filtration capacity and filtrate capacity was also calculated. The filtrate was taken for analysis to determine the residual hardness in the solution. These parameters are given in the Table.

Table – Effect of Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> rate and method of slurry heating on residual hardness and filtration performance when NaOH is introduced at the first stage in the amount of 75% of the stoichiometry for Mg

Heating up to 95°C for 2 stages	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> rate at stage 2, % of stoichiometry on Σ (Mg and Ca)	Residual hardness by stage, mg-eq/L		Filtering capacity, tonnes/(m <sup>2</sup> -h)		Sludge moisture content, W, %
		Stage 1	Stage 2	On draught, Pt-102	By filtrate, Pf	
Electro-heating, 10 min	100	403,9	77,0	13,7	4,0	56
	110	403,9	55,0	5,3	1,2	62
	120	403,9	55,0	6,2	0,6	59
	130	403,9	36,7	11,1	1,6	50
UHF-800, 35 sec	100	403,9	86,6	13,3	4,3	66
	110	403,9	73,4	4,0	1,1	65
	120	403,9	55,0	6,4	2,5	65
	130	403,9	45,9	10,7	2,3	50
UHF-450, 1 min	100	403,9	77,0	8,0	2,5	68
	110	403,9	55,0	5,9	1,6	72
	120	403,9	40,0	9,9	2,7	60
	130	403,9	27,5	10,3	1,6	55
UHF-100, 3.5 min.	100	403,9	67,3	10,6	3,4	70
	110	403,9	62,6	5,7	1,7	68
	120	403,9	39,0	6,8	2,1	67
	130	403,9	19,6	7,6	2,1	69

From the given data it is obvious that at increase of Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> introduction rate from 100% to 130% residual hardness in solution decreases at any type of suspension heating up to 95 °C. This can be explained by the fact that in the presence of excess sulfate ions CaSO<sub>4</sub> crystals become more isometric.

Thus, at electric heating and change of Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dose from 100 to 130 % residual hardness in solution decreases by 52,3 %. At treatment of suspension by microwave power 800W and change of norm of introduction of sodium sulphate residual hardness in solution decreases by 47 %. At treatment of microwave – 450 W there is a reduction of hardness on 64,3 %. At treatment of suspension by microwave power 100W and at increase of norm of introduction of sodium sulphate from 100 to 130 % residual hardness in solution decreases on 70,9 %.

It can be concluded that increasing the rate of sodium sulfate up to 130% for all types of heating leads to a sharp decrease in the residual hardness in the solution; when reducing the power and increasing the time of microwave treatment residual hardness in the solution, also significantly reduced, so the best results for the value of residual hardness of 19.6 mg-eq / l was achieved at a rate of Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 130% of the stoichiometry for calcium and microwave treatment – 100W.

The combined use of treatment models with a combination of traditional and modern methods in the specific conditions of pharmaceutical enterprises gives a significant effect and reduces the cost of additional treatment and utilisation of the resulting intermediate and final products. Modern purification methods are mainly aimed at reducing material costs by reducing water intake, namely through the methods of water recycling and reclamation.

Most modern methods are costly to maintain and to execute, making them difficult to use universally; due to their handling of aggressive media and difficult cleaning, they are subject to rapid wear and tear.

The combined use of treatment models with a combination of traditional methods and modern methods reduces the costs of additional treatment and disposal of wastewater, and increases the useful life of use.

The evidence of greater efficiency of multi-method effluent treatment models can be confirmed experimentally.

## THEMATIC HEADINGS

61.00.00 Chemical technology. Chemical industry

61.45.00 Technology of chemical-pharmaceuticals

## REFERENCES

1. Sustainable Development Goals in the Russian Federation // ROSSTAT. Available at: <https://rosstat.gov.ru/sdg>. (In Russ). (Accessed: 01.02. 2023)
2. Balpanova D. T., Baizoldanov T., Kozhamzharova A.S. Wastewater treatment of pharmaceutical industry enterprises // Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2013. No.5. P. 24-27. (In Russ)
3. Filatova E.G. Review of wastewater treatment technologies from heavy metal ions based on physico-chemical processes // Izvestiya vuzov. Applied chemistry and biotechnology. 2015. No.2. p. 97-109. (In Russ)
4. Efficiency of using mixed reagents based on aluminum and iron salts for water purification / A.V. Mamchenko, N.G. Gerasimenko, I.I. Dешko, T.I. Pakhar T.A., Yakimova // Chemistry and technology of water. 2006. Vol. 28, No. 6. P. 582-592. (In Russ)
5. Treatment facilities of chemical enterprises // Argel Professional solutions for water purification. Available at: <https://www.vo-da.ru/articles/ochistnye-himicheskih-predpriyatij/metody-ochistki> (date of request: 1.02.2023). (In Russ)
6. Iskhakova I.O., Tkacheva V.E. Innovative methods of wastewater treatment of modern electroplating production // Bulletin of the Technological University. 2016. Vol. 19, No. 10. P. 143-146 (In Russ)

## SUMMARY

### МОДЕЛИ ПРОЦЕССОВ ОЧИСТКИ СТОЧНЫХ ВОД НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

**Кайбышева М.Р.**, маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0001-5492-5477)

Руководитель: **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. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**E-mail:** majya.kajbysheva@spcru.ru

Данная статья посвящена изучению методов очистки сточных вод на фармацевтических предприятиях, сравнительно преимуществ и недостатков различных видов очистки. Сформирован пример эффективной модели комплексной очистки на основе экспериментальной модели по умягчению.

**Ключевые слова:** *методы очистки сточных вод фармацевтических предприятий, механические методы очистки, биологические методы очистки, мембранные методы очистки, стерилизация стоков, современные методы очистки стоков.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Цели устойчивого развития в Российской Федерации // РОССТАТ. URL: <https://rosstat.gov.ru/sdg> (дата обращения: 01.02. 2023)
2. Балпанова Д. Т., Байзолданов Т., Кожамжарова А.С. Очистка сточных вод предприятий фармацевтической отрасли // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2013. №5. С. 24-27.
3. Филатова Е.Г. Обзор технологий очистки сточных вод от ионов тяжелых металлов, основанных на физико-химических процессах // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2015. №2. С. 97-109.
4. Эффективность использования смешанных реагентов на основе солей алюминия и железа для очистки воды / А.В. Мамченко, Н.Г. Герасименко, И.И. Дешко, Т.И. Пахарь Т.А., Якимова // Химия и технология воды. 2006. Т. 28, № 6. С. 582–592
5. Очистные сооружения химических предприятий // Argel Профессиональные решения очистки воды. URL: <https://www.vo-da.ru/articles/ochistnye-himicheskih-predpriyatij/metody-ochistki> (дата обращения: 1.02.2023)

УДК 615.322

**COMPARISON OF THE BIOCHEMICAL COMPOSITION OF THE INTACT LAVANDER PLANT  
(*LAVANDULA ANGUSTIFOLIA* L.) AND ITS CALLUS CULTURE**

**Khabarov V.A.**, 1<sup>st</sup> year postgraduate student (ORCID: 0009-0004-9132-367X),

**Ivanov P.A.**, 1<sup>st</sup> year postgraduate student (ORCID: 0009-0000-5181-9620)

Scientific advisers: **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),

**Efimova A.A.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication  
(ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLN-9071-2023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** vladimir.khabarov@spcpu.ru

In this work, a qualitative and quantitative comparison of the narrow-leaved lavender aboveground part chemical composition and its callus culture was carried out. It was found out during the study that in the callus the same biologically active substances (BAS) are present as in the intact plant. Determination of the amount of hydroxycinnamic acids in terms of caffeic acid showed that their content is 1.35% in narrow-leaved lavender and 0.43% in callus culture. The amount of flavonoids in terms of luteolin-7-O-glucoside was 3.6% in the aboveground part of lavender and 1.39% in the callus culture.»

**Key words:** *lavandula angustifolia*, *callus culture*, *lavender herb*, *flavonoids*, *phenolic acids*, *thin-layer chromatography*.

*Lavandula angustifolia*, also known as true lavender (*L. officinalis* L.) belongs to the mint family (*Lamiaceae*), and was originally found in the Mediterranean region, namely western and northern regions of Italy, south-eastern France, and western Spain. Today it is cultivated all over the world. The plant is a valuable medicinal crop. Extracts from various types of lavender are widely used in traditional medicine as a remedy for epilepsy and migraine, and as an antispasmodic for gastrointestinal colic. Its essential oils are widely applied in the food as well as perfume and cosmetic industries. Apart from essential oil, parts of the plant also contain polyphenol compounds: phenolic acids, including derivatives of caffeic, cinnamic and rosmarinic acids, flavonoids (apigenin, quercetin, luteolin, and their glucosides).

The chemical composition of lavender parts includes such compounds as flavonoids, phytosterols, and coumarins, characteristic of the majority of higher plants.

Lavender is primarily known for aromatic properties of its essential oil, but lavender oil boasts antiseptic properties as well and is extensively applied for the treatment of burns and skin diseases. An infusion of lavender flowers is conventionally used as a sedative and antispasmodic, for migraines, neurasthenia, palpitations, as well as a cholagogue and remedy for gastrointestinal colic. Essential oil of lavender dissolved in alcohol irritates the skin, causing its redness, and is applied locally by rubbing for the treatment of rheumatic pains, neuralgia, and gout.

Such essential oil contains (when considering the oil of *L. angustifolia* cultivated in Poland): linalool (30.6 %),  $\alpha$ -terpineol, terpinen-4-ol, esters of linalool and  $\alpha$ -terpineol (first of all, linalyl acetate (up to 14.2 %)) and acids: acetic, butyric, valeric and caproic. In addition, the following substances have been found therein: hexenyl butyrate, neryl acetate, geraniol (5.3 %),  $\beta$ -caryophyllene (4.7 %), nerol, ocimenes, lavandulol and its esters (lavandulyl acetate (4.4 %)), amyl alcohol, borneol, citral, cuminic alcohol, cinnamic and valeric aldehydes, cineole,  $\alpha$ - and  $\beta$ -pinenes, camphene, bisabolene, cedrene, and other compounds. The flowers contain ursolic acid, coumarin, and herniarin [1].

One of the ways to solve issues of conservation of plant resources, especially species that are widely sought after in the medical and cosmetic industries, is a biotechnological method of plant reproduction, namely the use of plant cell culture containing targeted biologically active substances (BAS). However, only isolated examples of the production of preparations with the use of BAS obtained in plant cell culture are known in the world. This is mainly due to insufficient knowledge of cell cultures of higher plants as BAS producers.

By now, suspension and callus cell cultures of *L. angustifolia* have been created [2].

The best callusogenesis indicators were achieved on a modified Murashige and Skoog growth medium, containing 2,4-D at a concentration of 1 mg/l, indoleacetic acid (0.5 mg/l), and kinetin (0.5 mg/l). The beginning of callus formation was observed as early as 10-13 days after an explant had been planted on the growth medium.

In addition, a cultivation technology for *L. angustifolia* regenerant plants has been developed. The morphogenesis frequency on media, the hormonal composition of which included 2 mg/l of 6-Benzylaminopurine and 0.5 mg/l of naphthaleneacetic acid, totalled 84 % [3].

According to available data, polyphenol compounds that are present in the plant exhibit anti-inflammatory, anti-allergic, antiviral, and anti-cancer biological effects [4].

No studies of the chemical composition of the *Lavandula angustifolia* callus culture have been implemented, in spite of the fact that the production of flavonoids and other biologically active substances may have practical implications. Therefore, the use

of cell cultures of *Lavandula angustifolia* instead of the valuable intact plant will make it possible to solve the problem of plant raw materials and biologically active substances shortage in Russia.

The purpose of this study is a comparative qualitative and quantitative analysis of the polyphenol complex of the *Lavandula angustifolia* callus culture in comparison to raw materials of *Lavandula angustifolia*'s aerial part.

To achieve the purpose in view, the following tasks have been set:

1. to implement a comparative qualitative analysis of the callus culture and raw materials for the presence of various polyphenolic BAS groups (flavonoids, coumarins, tanning substances);
2. to study the component composition of phenolic compounds of the callus culture and raw materials by using the thin-layer chromatography (TLC) method;
3. to carry out comparative quantification of the sum of flavonoids in terms of luteolin-7-O-glucoside (cynaroside);
4. to conduct a comparative quantitative analysis of hydroxycinnamic acids in terms of caffeic acid.

For the purposes of the study, we used a freeze-dried cell culture of *Lavandula angustifolia*, derived at the Saint Petersburg Chemical Pharmaceutical University, and raw materials prepared by the Horst company, namely Spicate lavender – Flowers and Grass. After drying and grinding of the lavender herb, water-alcohol extracts were derived from the raw materials and callus culture of *Lavandula angustifolia*. The following common reactions were carried out to detect the presence of flavonoids and tanning substances:

1. a cyanidin reaction (Shinoda test) – 1 ml of a filtrate was injected into each of the three test tubes. Magnesium powder was added to the first tube; zinc powder was added to the second one, and only the filtrate was put into the third one. After this, 5-7 drops of concentrated hydrochloric acid were added to each of all the three tubes. The tubes were being heated for 20 minutes in a water bath, and the result was recorded;

2. an aluminium chloride reaction – 3-5 drops of a 5 % alcoholic solution of the reagent were added to 1 ml of the filtrate. The presence of flavonoids is demonstrated by appearing lemon-yellow staining;

3. an alkali (NaOH) reaction – 3-5 drops of a 5 % reagent solution were added to 1 ml of the filtrate;

4. a reaction with ferric salts (III) – 2-3 drops of a 1 % ferrous chloride (III) solution were added to 1 ml of the filtrate.

After this, the following qualitative reactions were carried out for coumarins:

1. a lactone test – 1 ml of the initial solution was put into the test tube; then, 0.5 ml of a 10 % sodium or potassium hydroxide solution was added; then, the tube was heated in a boiling water bath. After the discolouration, the test tube's contents were cooled and supplemented with 4 ml of distilled water and a 10 % hydrochloric acid solution until an acid reaction (to litmus).

2. an azocoupling reaction – 3 ml of a sodium hydroxide solution (0.1 M) was added to 1 ml of the initial solution, which was then heated in a water bath, cooled, and mixed with 1 ml of a freshly prepared diazotised sulfanilic acid solution.

The component composition of phenolic compounds was studied with the use of one-dimensional thin-layer chromatography (TLC) in the system n-butanol: acetic acid: water (4:1:2).

The quantification of the sum of flavonoids was carried out with the use of the spectrophotometric method in terms of luteolin-7-O-glucoside (cynaroside) [5]. For this purpose, crushed samples of callus and raw materials (accurately weighted 1.0 grams) were placed into a 250 ml flask with a ground-glass joint; then 100 ml of 70 % alcohol was added; then the flask was heated in a water bath for 60 minutes with an attached reflux condenser. The wastage of alcohol from boiling was recovered. Then, after filtering of the extract, 5 ml of an alcohol solution of aluminium chloride (5 %) was added to 2.5 ml of the filtrate, and 1 ml of 3 % acetic acid was added in 10 minutes. This was brought up to the mark in a 25 ml measuring flask with the use of 70 % alcohol, then mixed and subjected to spectrophotometry at a wavelength of 396 nm with a compensation solution in 30 minutes.

The content of the sum of flavonoids (X, %) in terms of luteolin-7-O-glucoside (cynaroside) was calculated according to the formula:

$$X = \frac{A_x \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{E_{1cm}^{1\%} \cdot m \cdot V_a \cdot (100 - W)}$$

in which  $A_x$  means the optical density of the solution under study;

$E_{1cm}^{1\%}$  means the specific absorbance of luteolin-7-O-glucoside with aluminium chloride in 70% alcohol at 396 nm, which is equal to 345;

$m$  is the sample weight of the raw materials under study, g;

$V_a$  is the aliquot volume, ml;

$W$  means humidity, %.

The quantitative analysis of hydroxycinnamic acids was implemented with the use of the spectrophotometric method in terms of caffeic acid [6]. A total of 2.0 g of the crushed raw materials was placed in a 200 ml flask, and 70 ml of water was added. The flask was attached to a reflux condenser and heated in a water bath for 15 minutes. The extraction was repeated twice. The extracts were cooled and filtered through a paper filter. The extracts were quantitatively transferred into a 200 ml measuring flask, and the solution volume was brought up to the mark with water (solution A).

1 ml of solution A was put into a 50 ml measuring flask, and the solution volume was brought up to the mark with 20% ethanol. The optical density of the resulting solution was measured at a wavelength of 325 nm, which is analytical for caffeic acid. 20 % ethanol was applied as a compensation solution.

**Table 1 – Qualitative analysis**

Reaction	Expected reaction effect	Result of the reactions for	
		callus culture	plant raw materials
Reaction for detection of tanning substances			
With a 1 % gelatine solution in a 10 % sodium chloride solution	Turbidity of the solution or a yellowish precipitate	Formation of a yellowish precipitate was observed	Formation of a yellowish precipitate was observed
Differentiation reactions for groups of tanning substances			
Reaction with the use of ferric salts (III)	Black-and-blue (hydrolysed tanning substances) or black-and-green staining (condensed tanning substances)	Black-and-green staining was observed	Black-and-green staining was observed
Reactions for the presence of flavonoids			
Cyanidin reaction	Pink, orange or red staining	No changes	Red staining was observed
Aluminium chloride reaction	Lemon-yellow staining	Yellow staining was observed	Dark-green staining was observed
Reaction with ammonia, sodium hydrocarbonate, alkali	Yellow staining, changing to orange/red staining when heated	Red staining was observed	Brown staining was observed
Reactions for the presence of coumarins			
Lactone test	Formation of a precipitate or turbidity of the solution	Formation of a white precipitate was observed	Formation of a white precipitate was observed
Azocoupling reaction	Staining, varying from red-and-orange to cherry-red	Reddish yellow staining was observed	Yellow staining was observed

**Table 2 – Chromatogram**

Compound	Rf	Staining in the visible spectrum	Staining in the ultraviolet spectrum ( $\lambda=254$ nm)	Staining after aluminium chloride treatment (the visible spectrum)	Staining after aluminium chloride treatment (the ultraviolet spectrum)
Quercetin	0.916	–	–	–	orange
Rutin	0.680	Brown	black	yellow	yellow
Apigenin	0.903	–	yellow	pale-yellow	pale-yellow
Luteolin	0.894	Brown	bright-yellow	bright-yellow	bright-yellow
Chlorogenic acid	0.850 0.630	–	sky-blue	dark-brown	sky-blue
Caffeic acid	0.850	–	light-blue	dark-brown	sky-blue / fluorescent

According to the results of the quantitative determination, the sum of flavonoids in terms of luteolin-7-O-glucoside amounted to 3.6 % for the aerial part of lavender, and to 1.39 % for the callus culture.

According to the results of the quantification of hydroxycinnamic acids in terms of caffeic acid, it was demonstrated that the aerial part of *Lavandula angustifolia* contains 1.35 % of hydroxycinnamic acids, and the callus culture 0.43 %.

In the course of the work, we have confirmed that the callus culture contains the same polyphenolic BAS groups as the raw materials, first with the use of various qualitative reactions, then by means of TLC. However, a decrease in the amount of the substances under study (apigenin, luteolin, chlorogenic acid, caffeic acid, etc.) was registered, relying on the declining intensity of staining of spots, and a reduction in their diameter.

This assumption is confirmed by quantitative tests, the results of which demonstrated an approximately threefold decrease in the amount of hydroxycinnamic acids in the callus as compared to *Lavandula angustifolia* raw materials the amount of flavonoids in terms of luteolin-7-O-glucoside – it was shown that in the aerial part of *Lavandula angustifolia* their content is 3,6%, and in the callus culture – 1,39 %.

Such a difference suggests that the callus culture of *Lavandula angustifolia* is a promising source of phenolic compounds and an interesting object to be further investigated.

## THEMATIC HEADINGS

31.00.00 Chemistry

31.23.39 Coumarins, flavonoids, anthocyanins and related compounds

## REFERENCES

1. Krzysztof Śmigielski. Chemical Composition of Essential oil of *Lavandula angustifolia* Cultivated in Poland//Journal of essential oil-bearing plants JEOP. – 2013. – p. 338-347. (DOI:10.1080/0972060X.2009.10643729)
2. Lappin, G. J., Stride, J. D., and Tampian, J. Biotransformation of monoterpenoids by suspension cultures of *Lavandula angustifolia*. – 1987. *Phytochemistry*, 26(4), 995-7. (DOI:10.1016/S0031-9422(00)82334-1).
3. Bostanova, L.U. Development and optimisation of biotechnological in vitro cultivation methods for *Lavandula angustifolia* mill. aimed at increasing the source materials for selection: a thesis for a candidate degree in biological sciences: 03.00.23 / Bostanova, L.M. – Stavropol, 2006. – 129 p. (In Russ).

4. Jun Zhao, Feng Xu, Hua Huang, Tengfei Ji, Chenyang Li, Wei Tan, Yan Chen, Long May. Evaluation on bioactivities of total flavonoids from *Lavandula angustifolia*// Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. – No. 28(4). – P. 1245 – 1251.
5. Ministry of Health of the Russian Federation. Thyme Herb //State Pharmacopoeia of the Russian Federation. – issue XIII. – V4 – P. 6557-6566. (In Russ).
6. Mitrofanova, I.Y., Yanitskaya, A.V. Quantification of hydroxycinnamic acids and their accumulation dynamics in the *Inula britannica* herb //The Volgograd Scientific and Medical Journal. – 2013. – No.1. – P. 24-25. (In Russ).

#### SUMMARY

#### СРАВНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ИНТАКТНОГО РАСТЕНИЯ ЛАВАНДЫ УЗКОЛИСТНОЙ (*LAVANDULA ANGUSTIFOLIA* L.) И ЕГО КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЫ

**Хабаров В.А.**, студ. 1 курс магистратуры (ORCID: 0009-0004-9132-367X),

**Иванов П.А.**, студ. 1 курс магистратуры (ORCID: 0009-0000-5181-9620)

Руководители: **Балабан А.В.**, канд. биол. наук, доц.,

**Повыдыш М.Н.**, докт. биол. наук, проф. (ORCID: 0000-0002-7768-9059, ResearcherID: AAR-4392-2020),

**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

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

**E-mail:** vladimir.habarov@spcru.ru

В результате исследования был проведен сравнительный качественный и количественный анализ каллусной культуры по отношению к сырью надземной части лаванды узколистной. Полученные данные свидетельствуют о присутствии в каллусе тех же групп биологически активных веществ (БАВ), что и в сырье. По результатам количественного определения гидроксикоричных кислот в пересчете на кофейную кислоту было показано, что в надземной части лаванды узколистной их содержание равно 1,35 %, а в каллусной культуре – 0,43 %, суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-О-β-D-глюкозид – для надземной части лаванды составило 3,6 %, а для каллусной культуры – 1,39 %.

**Ключевые слова:** лаванда узколистная, каллусная культура, трава лаванды, флавоноиды, фенольные кислоты, тонкослойная хроматография.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Krzysztof Śmigielski. Chemical Composition of Essential oil of *Lavandula angustifolia* Cultivated in Poland//Journal of essential oil-bearing plants JEOP. – 2013. – p. 338-347.
2. Lappin, G. J., Stride, J. D., and Tampian, J. Biotransformation of monoterpenoids by suspension cultures of *Lavandula angustifolia*. – 1987. Phytochemistry, 26(4), 995-7.
3. Бостанова Л. У. Разработка и оптимизация биотехнологических методов культивирования *in vitro* *Lavandula angustifolia* mill. с целью расширения исходного материала для селекции: дис.. канд. биол. наук: 03.00.23 / Л. М. Бостанова. – Ставрополь, 2006. – 129 с.
4. Jun Zhao, Feng Xu, Hua Huang, Tengfei Ji, Chenyang Li, Wei Tan, Yan Chen, Long May. Evaluation on bioactivities of total flavonoids from *Lavandula angustifolia*// Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. – №28(4). – P. 1245 – 1251.
5. МЗ РФ. Чабреца трава //Государственная Фармакопея Российской Федерации. – XIII изд. – Т4 – С. 6557-6566.
6. Митрофанова И.Ю., Яницкая А.В. Количественное определение гидроксикоричных кислот и динамика их накопления в траве девясила британского//Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2013. – №1. – С. 24-25.

УДК 60.604

#### PROMISING APPLICATIONS OF STREPTOMYCES LEVORIS AND STREPTOMYCES IMBRICATUS BIOSYNTHESIS PRODUCTS AND THE MAIN ASPECTS OF THEIR BIOSYNTHESIS REGULATION

**Khairullina S.N.**, 1<sup>st</sup> year master student

Science advisers: **Топкова О.В.**, Ph.D (biological sciences), senior lecturer,

**Ефимова А.А.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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:** sofija.hairullina@spcru.ru

A review of modern fields of application of biologically active substances obtained with the help of *Streptomyces levoris* and *Streptomyces imbricatus* and methods for their regulation. The perspectiveness of the considered methods in solving various research problems is assessed.

**Key words:** *levorin*, *imbricin*, *regulation of biosynthesis*.

The biosynthesis products of *Streptomyces actinomycetes* have various applications in medicine, biotechnology, food industry, and agriculture. The antifungal antibiotics produced by *Str. levoris* and *Str. imbricatus* are of particular research interest due to the damage caused by fungi to human health and the economy.

The objective of this work is to evaluate the impact of regulatory factors on the biosynthesis of biologically active substances (BAS) produced by *Str. levoris* and *Str. imbricatus*, as well as the methods used to regulate their production.

The main tasks involved in identifying promising areas of application for BAS produced by these producers and methods of their regulation were: analysing the current situation in the field of streptomycetes biosynthesis product use and identifying directions for improving the cultivation of these producers.

In recent years, there has been a rise in the number of patients with immunosuppression, which often leads to the development of mycoses. Antifungal antibiotics derived from microbial synthesis products play a crucial role in treating mycoses. Macrolide antibiotics are a large class of antibiotic substances that are characterised by the presence of a macrocyclic lactone ring. They are further divided into antibacterial (erythromycin group) and antifungal polyene antibiotics. The difference in chemical structure explains the variation in both the spectrum and mechanism of action.

Macrolide antifungal antibiotics comprise non-polyene antibiotics, such as imbricin. Non-polyene antibiotics are currently the least studied, but their applications are becoming more extensive because their biological activity exceeds that of the already well-studied polyene antibiotics.

Actinomycetes are a widespread bacterial community found in both terrestrial and aquatic biosystems. The genus *Streptomyces*, which is capable of synthesising antibiotics, is the largest of its kind and has been used in industrial antibiotic production since the mid-twentieth century. Less than 1 % of the antibiotics identified in the natural environment are non-medicinal and can be used for feed and plant protection. *Streptomyces* synthesize a variety of secondary metabolites, including antibacterial, antitumor, pesticidal, insecticidal, and herbicidal substances, as well as pharmacological substances such as immunomodulators, vasoactive substances, and neurological agents. *Streptomyces* products, particularly enzymes such as lipases, cellulases, pectinases, xylanases, proteases, and amylases, are of great importance after antibiotic treatment. Research has shown that *Str. levoris* and *Str. imbricatus* produce levorin and imbricin antibiotics, respectively.

Levorin contains numerous conjugated double bonds that bind to ergosterol in the cytoplasmic membrane of fungi, causing disruption of membrane permeability and leading to cell lysis. It is particularly effective against *Candida albicans* and some protozoa.

Imbricin has the empirical formula  $C_{57}H_{103}N_3O_{20}$ , and although its structural formula is unknown, it is assumed to be similar in structure to azalomycin-F. The antibiotic exhibits high biological activity, a wide spectrum of action, low toxicity, as well as high stability and low volatility. Its mechanism of action involves increasing the permeability of cell membranes, leading to cell death due to excessive release of vital cellular components.

Regulation plays a crucial role in the biosynthesis of many biologically active substances and is a priority area of research in basic biotechnology. Recent studies have shown that imbricin is produced through biosynthesis with relatively low activity. Among the selected strains, the antibiotic activity reached the control level of 2000 U/ml.

Additionally, there are pathways for regulating levorin antibiotic biosynthesis. The accumulation of the endoregulatory compound is a main regulator that increases antibiotic activity. To cultivate *Str. levoris*, it is important to maintain optimal medium composition, pH value, temperature, and aeration intensity.

Levorin is used in medicine to combat yeast-like fungi, specifically those of the *Candida* genus. Additionally, some derivatives of levorin have been reported to have antitumor effects.

Recently, researchers have attempted to use antibiotics to protect various industrial goods and products from biodegradation. Imbricin, in particular, has garnered interest due to its ability to affect lower fungi involved in the enzymatic breakdown of natural polysaccharides and other compounds. It has been found that the non-medicinal antibiotic imbricin has a potent fungicidal effect. Imbricin is used in the food industry as a preservative to limit the growth and development of foreign microflora. In agriculture, it can be used as a fungicide, insecticide, and a stimulant for plant growth and defense functions.

The review and literature analysis conducted indicates that comprehending the biosynthesis of secondary metabolites researched by *Streptomyces* will advance combinatorial biosynthesis in biotechnological and pharmaceutical industries. Regulation can be achieved through chemical, physical, and biological factors. It is believed that the most effective approach is to use a combination of all regulatory factors.

#### THEMATIC HEADINGS

62.13.35 Biotechnological production of antibiotics

62.09.39 Microorganisms-producers for biotechnological production

34.27.19 Growth and cultivation of microorganisms

## MATERIALS FOR CARDIAC PACEMAKERS USED IN ENDOPROSTHETICS

Kondrakhina A.M., 2<sup>nd</sup> year student, Vrublevskaya S.B., 2<sup>nd</sup> year student

Scientific adviser: Pirogova N.G., Ph.D (pedagogics), associate prof.,  
Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication  
(ORCID: 0000-0002-3030-3366)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

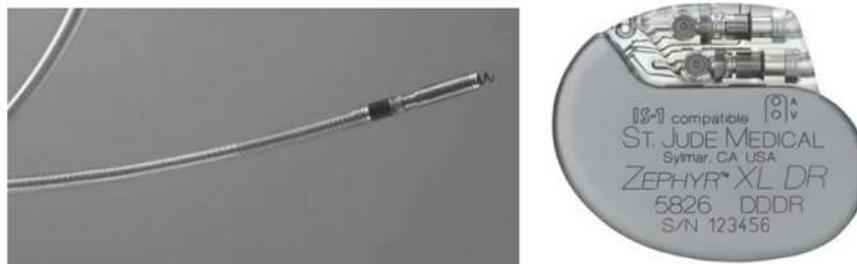
**E-mail:** kondrahina.anastasiya@spcpcu.ru

This article provides an in-depth review of the materials commonly used in endoprosthesis for cardiac pacemakers, exploring their properties, advantages, limitations, and implications for device functionality.

**Key words:** *pacemaker, electrode, polyurethane, tantalum, corrosion, cobalt-based alloy.*

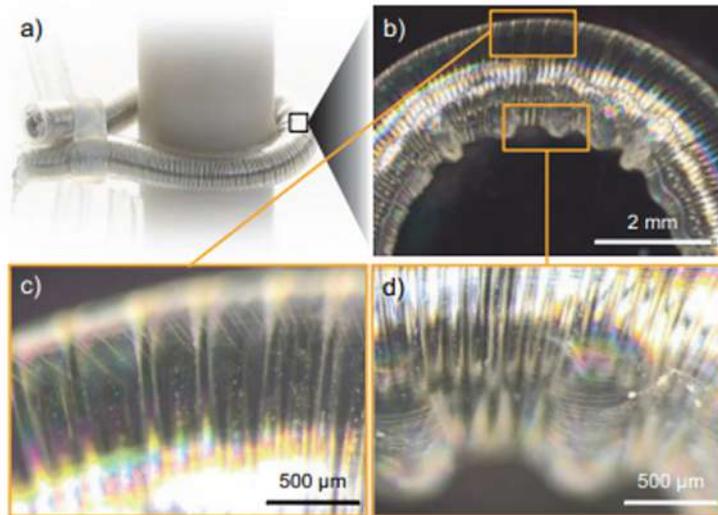
Nowadays the problem of heart diseases is one of the most important in the world. A lot of people are suffering from such diagnoses as bradyarrhythmia and tachyarrhythmia. Modern medicine has found its way to treat these people. Cardiac pacemakers are a great solution invented to retrieve these problems. Bioengineering is permanently developing in its observations and innovations to supply medical devices with new forms of materials and substances to use them in creating various kinds of implants that are able of functioning inside a human body successfully. Endoprosthesis, the use of artificial implants within the body, play a crucial role in the design and functioning of cardiac pacemakers. The selection of materials for these implants is a critical aspect that impacts the long-term performance, biocompatibility, and overall success of the device.

Artificial cardiac pacemaker (fig. 1) is a medical device which uses electrical pulses to keep the heart beating regular. It has complicated structure to provide a worthy efficiency for one's health and it takes a lot of research to find appropriate materials to make its functioning safe and long-lasting. It is usually implanted in person's chest near the sternum (breastbone) and placed under the skin in the soft tissue beneath the pectoral muscle. The device has right atrial and right ventricular leads – wires that lie inside the vein and lead into the heart chambers and have electrodes on their ends. The device is attached to the pulse generator and monitored by the physician. The power source is a battery which lifespan depends on the usage of the appliance. Furthermore, the device may have algorithmically programmed output that requires more power. Some pacemakers can store events since the last follow-up, typically based on physician criteria. Different types of cardiac pacemakers are available, and they require close monitoring. There are several types of pacemakers available, including bipolar and unipolar devices.



**Figure 1. Pacemaker lead and pacemaker**

Lead protective covering is often made of polyurethane which possesses outstanding biocompatibility which means this material can exist inside a human tissue without causing negative effects to it. The biocompatibility is defined as «the ability of a material to perform with an appropriate host response in a specific application.» This substance also has such qualities as high transparency, elasticity and resistance to infection agents and thrombi generation. Although it has been proven that polyurethane insulation is not durable due to its inevitable oxidation and degradation caused by tissue ferments such as urease and papain. Chlorine ions and cholesterol also cause negative impact and coating's erosion which is shown in the experiment where polyurethane is soaked in oxidative solution for 100 hours and demonstrates appearing of micro cracks and stress marks on its surface (fig. 2). It's important to notice that the softer the polyurethane is the more susceptible it gets to degradation in long-last perspective. Thus, polyurethane has both positive and negative qualities which make it appropriate material for using in the devices' production but with further revision. In addition, polyurethane insulation is not very stable due to the external factors and do not accomplish its task very well. There were a lot of cases of this coating getting out of order registered between 1977 and 1983 [1].



**Figure 2. Pacemaker lead after 100 hours of in a tempered oxidative solution**

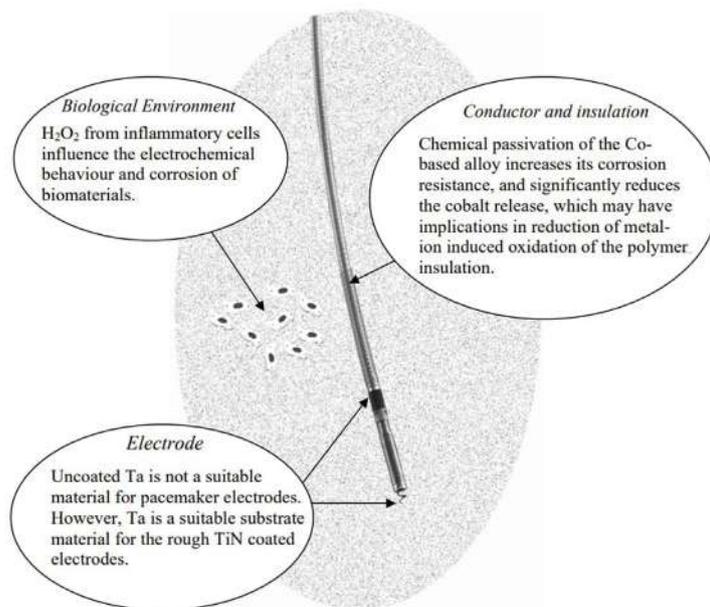
The other material suggested to use for lead covering is silicon. It also has remarkable qualities such as elasticity, durability and relative biocompatibility. Its main flaw is requiring a very thick covering layer which results in difficulties with setting the leads into the vein due to their diameter. Therefore, silicon can be used as a covering substance only in production of pacemakers that have only two leads, though modern medicine can offer cardiac appliances with more leads which reach several heart departments [2].

Electrochemical properties of compounds are very important in devices that cooperate with electronic pulses thus the wire material must be chosen according to its qualities that give best results in either electrochemical or chemical performance. The most common conductor material is a cobalt-based alloy called MP35N or 35NLT, a super alloy with the main constituents Ni, Co, Cr and Mo. This is the most common one, but the conductor can also be made from titanium or tantalum. A conductor can be a solid wire or a drawn filled tube (DFT) and is typically wound into a coil. The pacemaker electrode often consists of a substrate material with a surface coating. The substrate materials are mostly platinum/iridium alloy and titanium. These substrate materials are often coated with a variety of electrically conductive materials such as, iridium oxide (IROX), porous platinum (platinum black) and titanium nitride (TiN). Tantalum appears to have all the necessary properties that a potential electrode substrate material requires. It has good biocompatibility, great mechanical properties and chemical resistance. Tantalum has a high density so it is easily visible under x-ray that is employed during the implantation. Silicon carbide polished tantalum can also be a substrate in electrode, it shows an effective performance with titanium nitride coating [3].

Polyurethane has a high impact from metal ions, especially cobalt ones. Therefore cobalt-based alloy needs a cover to avoid polyurethane oxidation. The covering can be made of platinum due to an extremely inert nature of this metal.

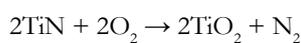
It's very important to understand that pacemaker is located in human tissues and there is a risk of various troubles caused by impermanence of the inner structures. Therefore, experiments simulating device's integrity degradation and body liquid's leakage inside the leads and device itself show a great sample for studying. The main problem under close inspection is that the metal substrate corrosion caused by components of body liquid release cobalt ions which have negative impact on polyurethane covering catalyzing its decay. The solution was found in passivation the alloy substrate in nitric acid to create an oxide protective film which decreases the process of degradation of the polymer insulation many times. The results are visible on spectroscopic and x-ray analyses which show that the corrosion resistance is four times higher than in the substrate with no passivation. Phosphate buffer saline which imitates pH and structure of body liquid and blood also demonstrates successful results and low corrosion impact. Furthermore, cobalt and nickel release rate is higher than release rate of chromium and molybdenum during passivation process thus substrate is depleted with chromium oxide concomitant creation of more stable protective oxide covering [4].

Electrode materials play a crucial role in the functioning of cardiac pacemakers, as they are responsible for transmitting electrical impulses from the pulse generator to the heart muscle. Tantalum is a perspective material for electrodes but it cannot be used alone because it oxidizes and creates a very strong highly resistant film that does not allow the electrode to provide the impulse to the heart muscle (fig. 3).



**Figure 3. Main conclusions regarding the materials of the pacemaker leads**

The most effective combination is electrode made of tantalum with titanium nitride (especially the one with fractal structure) coating that is way less durable than natural tantalum coating but doesn't stop the electric impulse [5]. Electrochemical properties of electrode can change during its charge or discharge thus oxidation takes place on the anode when the potential of the system is high and titanium oxide appears and hydrogen ingresses the outer layer on cathode when the potential is low. Moreover, oxidation on the anode leads to forming an oxide film on the titanium nitride surface where oxygen atoms ingress nitride structure and replace it with oxygen atoms (fig. 4):



**Figure 4. Chemical reaction between TiN and oxygen**

When the potential of system is low, appearance of titanium hydrate takes place. Thus, tantalum is a good substrate plus it creates a small amount of oxide during slow cyclic polarization. Tantalum can also be chemically passivated to increase its corrosion resistance properties.

Platinum is a noble metal known for its excellent electrical conductivity, biocompatibility, and corrosion resistance. Platinum electrodes are frequently used in cardiac pacemakers due to their ability to deliver precise and reliable electrical signals to the heart muscle, ensuring effective pacing and monitoring functions.

Artificial pacemaker needs a reliable source of power to provide the patient a high level of safety and not to require additional recharging during its lifetime. Nuclear batteries were developed for this application. Although these power sources provided excellent longevity and reliability, the use of plutonium in these cells forced very cumbersome regulatory and documentation requirements that limited the widespread use of these cells. No cells using this technology are produced today. Lithium-powered pacemakers quickly replaced units using the older zinc/mercuric oxide system in the marketplace. Several cathode chemistries were developed and used in pacemakers, including lithium/cupric sulfide, lithium/silver chromate, lithium/thionyl chloride, and lithium/iodine-polyvinylpyridine (PVP). Of these systems, the lithium/iodine-PVP eventually became the most widely used system employed in pacemakers, and it remains so today. Although some recently developed pacemakers with features requiring higher current-delivery capacity are now using liquid electrolyte lithium batteries, the great majority of pacemakers are still powered with the lithium/iodine-PVP chemistry. Moreover, the use of lithium-based systems led to significantly greater reliability and the ability to detect the approach of the unit to the end-of-service point with much greater accuracy than was the case with the zinc/mercuric oxide system. Although it could be argued that, by most common measures of battery capability, the lithium/iodine-PVP battery is not a very 'good' system. It does not work well at low temperatures (i.e., at or below room temperature), it is permanently and significantly degraded if exposed to temperatures above 65 °C for any significant length of time, and it can deliver only microampere-level currents. It has no other commercially successful applications in the battery industry. However, placed at 37 °C and asked to provide between 5 and 100 µA of current, it can do so with high energy density, excellent reliability, and predictability of performance [6].

To summarize, the selection of materials for cardiac pacemakers in endoprosthetics is a critical consideration that significantly influences the performance, biocompatibility, and longevity of these life-saving devices. Titanium, silicone, platinum, polyurethane and super alloys are among the key materials commonly employed in the construction of pacemakers, each offering unique properties and advantages that contribute to overall device functionality. Continued research and advancements in materials science are essential to further enhance the design, efficiency, and safety of cardiac pacemakers, ultimately improving patient outcomes and quality of life.

## THEMATIC HEADINGS

76.01.01 Guiding materials

76.09.43 Metals and alloys for medical use

## REFERENCES

1. Ozturk S. Clinical and surgical aspects of medical materials' biocompatibility / Handbook of Biomaterials Biocompatibility. – Woodhead Publishing, 2020. – P. 219-250.
2. Coury A. J. Degradation of materials in the biological environment //Biomaterials science. – Academic Press, 1996. – P. 243-281.
3. Örnberg A. Study of electrochemical behaviour and corrosion resistance of materials for pacemaker lead applications: PhD thesis. – KTN, 2007.
4. Hashmi M. P., Koester T. M. Applications of synthetically produced materials in clinical medicine. – 2018.
5. Pfensig S. In vitro biostability of cardiac pacemaker lead insulations under static mechanical loading //Current Directions in Biomedical Engineering. – De Gruyter, 2022. – Т. 8. – №. 2. – P. 447-450.
6. Holmes C. F. Primary Batteries-nonaqueous systems. Lithium–Iodine-Polyvinylpyridine. – 2009.

## SUMMARY

### МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ВОДИТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ

Кондрахина А.М., студ. 2 курса, Врублевская С.Б., студ. 2 курса

Руководитель: Пирогова Н.Г., доцент НОЦ иностранных языков и межкультурной коммуникации, к.п.н.

(ORCID: 0000-0002-3030-3366)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14

**E-mail:** kondrahina.anastasiya@spcpcu.ru

В данной статье были изучены материалы, используемые для изготовления водителей сердечного ритма. Рассмотрены их свойства, достоинства и недостатки, влияние на надежное и долговечное функционирование устройства.

**Ключевые слова:** кардиостимулятор, электрод, полиуретан, тантал, коррозия, кобальтовый сплав.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ozturk S. Clinical and surgical aspects of medical materials' biocompatibility / Handbook of Biomaterials Biocompatibility. – Woodhead Publishing, 2020. – P. 219-250.
2. Coury A. J. Degradation of materials in the biological environment //Biomaterials science. – Academic Press, 1996. – P. 243-281.
3. Эрнберг А. Исследование электрохимического поведения и коррозионной стойкости материалов, используемых в кардиостимуляторах: дис. – КТН, 2007.
4. Hashmi M. P., Koester T. M. Applications of synthetically produced materials in clinical medicine. – 2018.
5. Pfensig S. In vitro biostability of cardiac pacemaker lead insulations under static mechanical loading //Current Directions in Biomedical Engineering. – De Gruyter, 2022. – Т. 8. – №. 2. – P. 447-450.
6. Holmes C. F. Primary Batteries-nonaqueous systems. Lithium–Iodine-Polyvinylpyridine. – 2009.

УДК 372.881.111.1

## THE ROLE OF ENGLISH IN TRAINING A CHEMICAL INDUSTRY SPECIALIST

Korchagina D.V., 2<sup>nd</sup> year student, Ageeva A.A., 2<sup>nd</sup> year student

Scientific adviser: Pirogova N.G., Ph.D (pedagogics), associate prof.,

Scientific Research Center of Linguistics and Cross-cultural Communication (ORCID: 0000-0002-3030-3366)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** korchagina.darya@spcpcu.ru

This paper explores the role of English in the training of chemical industry professionals, and shows its growing international influence through the development of modern chemical companies and enterprises.

**Key words:** English language; chemical industry; communication; professional mobility; skills; international.

In today's world, where globalization and scientific and technological progress play a key role, English is becoming an indispensable tool for chemical professionals. The relevance of this study is due to the fact that today's chemical industry is one

of the most dynamic and developing industries in the world. With the constant introduction of new technologies, products and research methods, global interaction and information exchange have become an integral part of working in this field. In this context, English plays a critical role in the training of chemical industry professionals and its importance is becoming more and more realized. The purpose of this study is to show the role and impact of English language in the training of chemical industry professionals.

The importance of English language in accessing up-to-date scientific information:

English is the international language of science and communication. A large number of key scientific journals, conferences and publications in the chemical industry are in English. Understanding and being able to read scientific articles in the original language allows professionals to stay up to date with the latest research and advances. Lack of such knowledge can severely limit access to up-to-date scientific information and opportunities to actively participate in international scientific discourse.

The impact of English on communication and collaboration in an international environment:

The chemical industry is global and professionals often work in international teams and collaborate with colleagues from different countries. English language proficiency ensures effective communication and understanding of international collaborators. It enables participation in discussions, debates and exchange of ideas, which facilitates the development of new concepts, technologies and research methods. In addition, English plays a role in the standardization of terminology and uniform protocols in the foreign chemical industry.

Role of English in academic and professional mobility:

English language proficiency is an indispensable factor for professional mobility in the chemical industry. Most universities offer exchange and internship programs abroad. Proficiency in English is a prerequisite for participation in such programs. Participation in international internships and exchange programs allows students to broaden their knowledge and experience and to learn about different methods and approaches in the chemical industry.

In the chemical industry, the publication of discoveries, developments and inventions is an important aspect of research and development activities. Many patent and scientific journals require submissions in English. Understanding and being able to draft patent applications and scientific articles in English allows students to present their research clearly and credibly and to be recognized in the scientific community.

Many professionals try to work in foreign universities, laboratories, research centers or commercial companies. Proficiency in English ensures successful adaptation to a new environment and effective interaction with colleagues. It opens up opportunities to participate in international projects, exchange programs and scientific conferences, which contributes to professional growth and career prospects.

To illustrate the growing influence of English in the professional environment, we analysed the development indicators of leading Russian chemical companies (BIOCAD, R-pharm, EuroChem, SIBUR Holding and e.t.c.) (Figure 1 and 2).

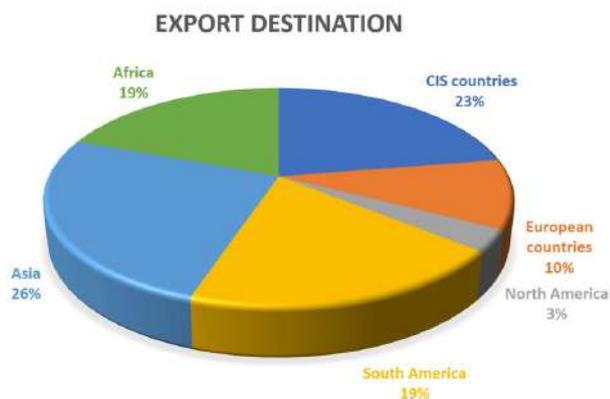


Figure 1. Percentage of product exports to other countries

Export of medicines and chemicals is an important component of international trade and one of the areas in which Russian companies have achieved significant success. Russia is one of the largest exporters of pharmaceutical and chemical products in the world, and leading Russian companies are actively involved in this process. On this basis, the importance of English in the context of pharmaceutical and chemical exports cannot be underestimated. English is the international language of business communication and the main tool of information exchange between countries.

In the process of exporting medicines and chemicals, accurate understanding and clear expression of requirements, instructions and specifications are critical. This includes the exchange of information about the manufacturing process, product quality characteristics, safety standards and regulatory requirements. Without sufficient English language skills, communication problems can arise, which can lead to misunderstandings, errors in production or documentation, and delays in deliveries.

In addition, knowledge of English allows Russian companies to interact with foreign partners and customers throughout the export process. Communication in English makes it easier to establish business relations, conduct negotiations, conclude contracts and resolve various issues with partners and customers from different countries.

Against the backdrop of globalization and increasingly intensive international trade, English language skills are becoming an important competitive advantage for Russian companies seeking to expand their export potential. It allows them to better

understand market requirements, participate in international exhibitions and conferences, attract foreign investors and develop long-term partnerships.

In addition to exporting their products, companies also open offices, representative offices and branches in other countries.

Knowledge of English gives an opportunity to master international markets and diversify the customer base. Thanks to English, a company can reach customers all over the world, expand its sales geography and improve the availability of its products and services. This opens up new opportunities for business growth and development and strengthens competitiveness in the global market.

It is important to note that knowledge of English also contributes to better understanding and cooperation within the company. It makes it easier to communicate with foreign colleagues, to communicate tasks and instructions effectively, and to exchange information and experience. This creates the conditions for the team to work more efficiently and achieve common goals.

Therefore, having good English skills is an important success factor when opening offices and representative offices of chemical companies abroad. A company can invest in language training for its employees or hire English-speaking professionals to ensure more efficient and effective operations in an international environment.

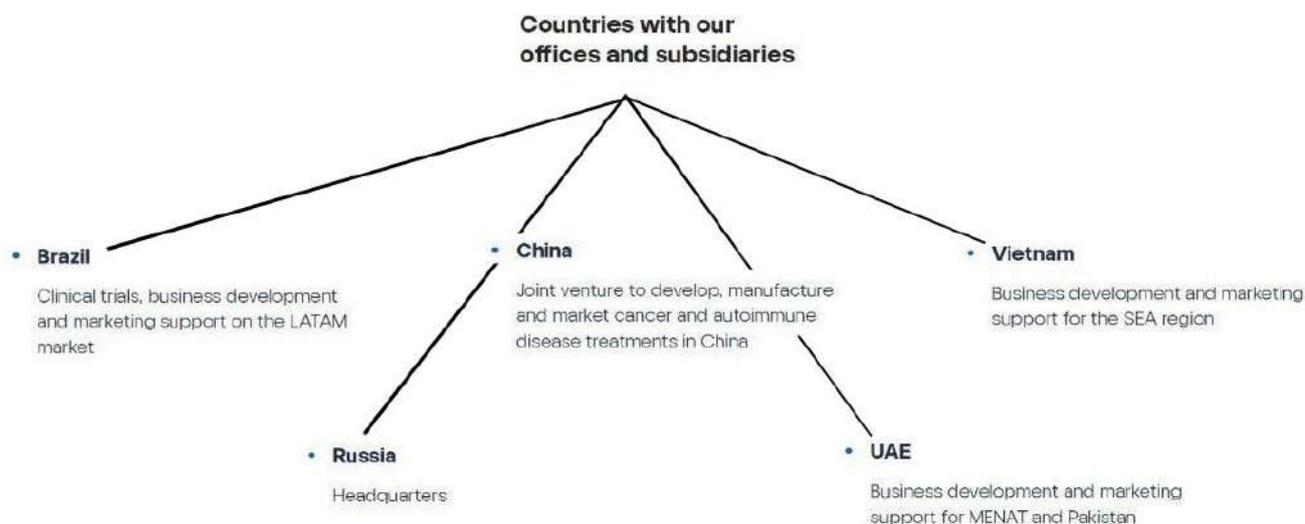


Figure 2. BIOCAD offices and subsidiaries in other countries

This study confirms that English plays a fundamental role in the training of chemical professionals. It is a key tool for accessing up-to-date scientific information, which enables effective international communication and collaboration, and is a success factor for academic and professional mobility. Providing students and professionals in the chemical industry with opportunities for English language development should be a priority in educational and professional programs to ensure their competitiveness and successful careers in the global chemical community.

## THEMATIC HEADINGS

14.07.09 General teaching methodology

61.01.17 International cooperation

YAK 57.579

### ANTAGONISTIC ACTIVITY ASSESSMENT OF STREPTOMYCES ROBEFUSCUS VARIANTS

Krylova E.A., 2<sup>nd</sup> year graduate student

Scientific advisers: **Gurina S.V.**, PhD (biological sciences), associate prof., Department of Microbiology, **Efimova A.A.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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:** elizaveta.krylova@spcpcu.ru

We selected the most active *Streptomyces robefuscus* species with antagonistic activity against phytopathogenic fungi from five species received from the collection of the Russian Research Institute of Plant Protection (VIZR). As a result of supportive of *Streptomyces robefuscus* culture to increase its antagonistic activity, *Streptomyces robefuscus* monoclonal variants with expressed activity against fungi and bacteria were isolated. The culture liquid and native solution of the investigated streptomycetes were received and we analyzed their antifungal and antibacterial activities.

**Key words:** *actinomycetes, microorganisms, antagonistic activity, streptomycetes, phytopathogenic fungi, biotechnology, fungicidal activity.*

Antagonist microorganisms or their secondary metabolites are a perspective base for production of biopesticides – biological agents for agricultural plant protection against phytopathogenic microorganisms and insect pests [1]. Biopesticides are eco-friendly replacements for chemical pesticides, the use of which has led to the resistance of the phytopathogenic cultures and the ecological crisis. The demand for biopesticides is increasing, and scientific research in this area is required to develop new, more effective plant protection products based on microorganisms [2]. Active natural antagonists are actinomycetes of the *Streptomyces* species [3]. They have a stimulating effect on plant growth and suppressive effect on phytopathogenic fungi, bacteria and insects [4]. The actuality of the work is that BAS produced by this culture can be used to obtain a polyfunctional biological agent to protect agricultural plants from phytopathogenic microorganisms and insects.

The goal of the research is to study of the antagonistic activity of actinomycetes of the *Streptomyces* species.

To achieve the goal the following tasks were defined:

1) To conduct comparative analysis of antagonistic activity in relation to phytopathogenic fungi of 5 *Streptomyces* species and to choose the most effective one

2) Supportive selection of isolated *Streptomyces* species and producing active variants with fungicidal effect;

3) Testing the activity of culture fluid and native solution of the active variant against fungi and bacteria.

**Materials and methods.** The object of the study was a culture of *Streptomyces robefuscus* from the Russian Institute of Plant Protection. The culture was cultivated on agarized nutrient medium 19/6 at room temperature ( $\approx 24^{\circ}\text{C}$ ), stored at room temperature or in a refrigerator at  $4^{\circ}\text{C}$ .

In vitro deep culture was performed in 750 ml Erlenmeyer flasks containing 125 ml of fermentation medium No. 5. The flasks seeded with culture were placed on a rotary shaker (220 rpm) and incubated for 96 hours at  $\approx 28^{\circ}\text{C}$ .

To obtain native solution, the culture liquid after fermentation was filtered through a syringe nozzle with a pore size of  $0.22\ \mu\text{m}$  into a sterile test tube.

Phytopathogenic fungi used as test cultures: *Fusarium reoldens*, *Scl. Scl.*, *Alternaria solani*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*, *Spheropsis melorum*, *Fusarium culmorum*, *Fusarium graminearum*.

The antagonistic activity of streptomycetes was investigated using agar disks, replicates (looping over the biomaterial), and agar diffusion methods.

To obtain streptomycete culture disks, it was diffused on dense nutrient medium 19/6 in Petri dishes and incubated at  $\approx 28^{\circ}\text{C}$  for 96 hours. Agar discs with actinomycete culture were cut in the agar layer using a standard auger (8 mm in diameter). The discs of each actinomycete species were transferred to a Petri dish with Chapek's medium seeded with a test culture of the fungus. After 5 days of cultivation, the cups were checked and the areas of no fungal growth were measured.

Supporting selection was carried out by dispersing the initial culture on dense medium 19/6 in Petri dishes in order to obtain isolated colonies (monoclones). Next, 20 random monoclones were selected and transferred to dense medium 19/6 in test tubes. Each of the 20 screened variants was tested for fungicidal activity against *Fusarium graminearum*, *Fusarium culmorum*, *Alternaria solani*, and *Fusarium oxysporum* using the replicate method (loop overlapping with biomaterial). The obtained variants were numbered and transferred using a microbiological loop to a Petri dish with Chapek's medium seeded with a test culture of the fungus. Five days after starting a cultivation process, cups were inspected and the activity of the studied isolates was evaluated. Variants forming the test fungus delay zones were selected for the next stage of support selection.

Determination of the antagonistic activity of culture fluid and native solution was performed by the agar diffusion method without preliminary dilutions. Test microorganisms used in experiment: fungi *Alternaria solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium graminearum*, yeast *Candida albicans* and bacteria *Bacillus subtilis* and *Staphylococcus aureus*. Petri dishes with agarized Chapek medium for fungi and meat-peptone agar for bacteria were seeded with a suspension of test cultures of fungi and bacteria. Wells were made in the agar using a standard auger (8 mm in diameter) and culture liquid or native solution was pipetted in. Cups with bacterial and yeast cultures were placed in thermostat and incubated at  $37^{\circ}\text{C}$ , cups with fungal cultures were incubated at room temperature ( $\approx 24^{\circ}\text{C}$ ). After 3-5 days, the diameters of the delayed growth zones of test microorganisms were measured.

**Results and discussion.** The antagonistic activity of 5 *Streptomyces* species against 8 cultures of phytopathogenic fungi was screened using the disk method (Fig. 1).

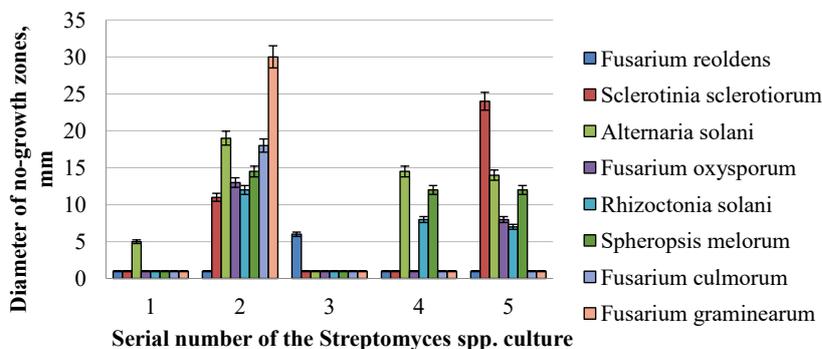


Figure 1. Comparative characterization of the antagonistic activity of actinomycete species

The most active species *Streptomyces robefuscus* (No.2) was selected. This actinomycete showed the greatest fungicidal activity against *Alternaria solani* (19 mm), *Fusarium oxysporum* (13 mm), *Rhizoctonia solani* (12 mm), *Spheropsis melorum* (14.5 mm),

*Fusarium culmorum* (18 mm), *Fusarium graminearum* (30 mm). Unlike species No.1, 3, 4, and 5, *Streptomyces robefuscus* is effective against most of the test microorganisms except for *Fusarium reoldens*.

In order to obtain variants with the highest fungicidal activity, we performed a supportive selection of *Streptomyces robefuscus* by dispersing the culture on nutrient-dense medium 19/6 in Petri dishes. After culturing, 20 random monoclonal cultures were sifted into dense medium 19/6 in test tubes. We tested each of the monoclonal cultures for fungicidal activity against fungal cultures (*Fusarium graminearum*, *Fusarium culmorum*, *Alternaria solani*, and *Fusarium oxysporum*) using the loop overlap method (Fig. 2).

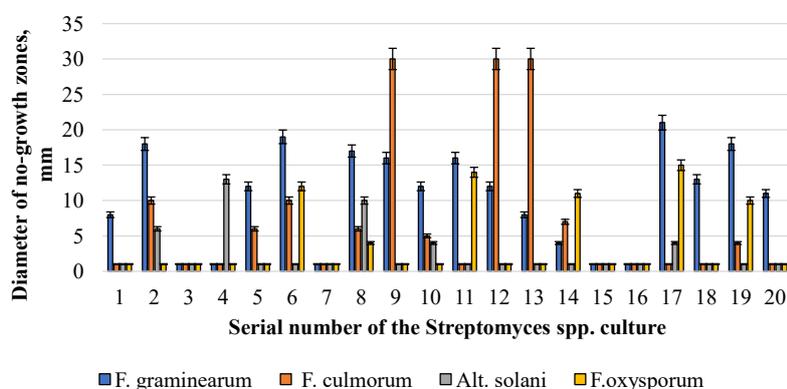


Figure 2. Screening of the antagonistic activity of *Streptomyces robefuscus* variants against phytopathogenic fungi

The antagonistic activity of the isolated monoclonal cultures varied and depended on the sensitivity (resistance) of the test cultures of fungi. It was found that not all fungal species were sensitive to the action of the analyzed *Streptomyces* variants. Many variants didn't display antagonistic activity against *Alternaria solani*, *Fusarium oxysporum*, solid growth of fungi was observed. *Fusarium graminearum* culture was the most susceptible to the effect of isolates, in which the greatest number of growth retardation zones was observed.

Thus, *Alternaria solani*, *Fusarium oxysporum* were more resistant, *Fusarium graminearum* and *Fusarium culmorum* were more sensitive. The highest number of growth retardation zones was observed for *Fusarium graminearum*. Some streptomycete variants caused suppression of aerial mycelium formation by *Fusarium culmorum* fungus.

As a result of the experiments, 2 monoclonal cultures with expressed antagonistic activity were selected – cultures No. 8 and No. 17. Variant 8 was the most effective; it suppressed the growth of *Fusarium graminearum* (17 mm), *Fusarium oxysporum* (4 mm), *Alternaria solani* (10 mm), and *Fusarium culmorum* (6 mm).

Variant 17 inhibited the growth of *Fusarium graminearum* (21 mm), *Fusarium oxysporum* (15 mm), and *Alternaria solani* (4 mm), while in *Fusarium culmorum* it suppressed only air mycelium formation (30 mm), so it was also selected for further study.

At the next stage, *Streptomyces robefuscus* culture fluid was examined against some bacterial species and phytopathogenic fungi by the agar diffusion method. Test microorganisms used in the experiment: *Alternaria solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium graminearum*, *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*. Comparative characterization of the antagonistic activity of the culture liquid of variants 8 and 17 is presented in Table.

Table – Comparative characterization of the antagonistic activity of the culture fluid of active *Streptomyces robefuscus* variants

Test Culture	Diameters of no-growth zones, mm	
	Variant 8 culture fluid	Variant 17 culture fluid
<i>Alternaria solani</i>	10	20
<i>Fusarium oxysporum</i>	12,5	10
<i>Fusarium graminearum</i>	7,5	21,5
<i>Fusarium culmorum</i>	7,5	7,5
<i>Candida albicans</i>	12	14
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	18
<i>Bacillus subtilis</i>	12,5	0

It was found that the culture fluid of variant 17 showed a stronger fungicidal effect than that of variant 8 against fungal cultures. The diameter of the no-growth zone of *Alternaria solani* after the effect of variant 17 culture fluid was twice as large as that of variant 8, *Fusarium graminearum* – almost three times larger. The antagonistic activity of culture liquids of variants 8 and 17 against *Fusarium culmorum* was similar. Both variants showed similar fungicidal activity against *Fusarium oxysporum*.

It was found that the culture liquids of variants 8 and 17 showed suppressive effect against the bacteria *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* and yeast of the *Candida* species. The culture fluid of variant 17 weakly suppressed the growth of *Bacillus subtilis*. Compared to culture liquid of variant 8, the activity of such of variant 17 was 1.2 times higher against *Candida albicans* and 1.4 times higher against *Staphylococcus aureus*.

The native solution extracted from the culture liquid didn't exhibit antagonistic activity against the test microorganisms: phytopathogenic fungi, *Candida* yeast, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*.

**Conclusion.** We performed screening of antagonistic activity of 5 species of higher actinobacteria of the *Streptomyces* species against phytopathogenic fungi and selected the most active species – *Streptomyces robefuscus*. The natural variability of *Streptomyces robefuscus* culture was evaluated and the two most active monoclonal (8 and 17) against phytopathogenic fungi were selected. The obtained pure cultures of isolates and their culture fluid have a more expressed antagonistic effect in comparison with the action of the original culture.

#### THEMATIC HEADINGS

62.09.39 Microorganisms-producers for biotechnological production

62.13.43 Biotechnological production of pesticides

68.03.07 Agricultural Microbiology

#### REFERENCES

1. Boikova I.V. Secondary metabolites of actinomycetes – the basis for new insecticidal biopreparations // Plant Protection Bulletin. 2016. Vol. 3(89). P. 30-31. (In Russ)
2. Frank R.I., Kishchenko V.I. Biopreparations in modern agriculture // Plant protection and quarantine. 2008. N 4. P. 30-32. (In Russ)
3. Hwang K. et al. Systems biology and biotechnology of *Streptomyces* species for the production of secondary metabolites // Biotechnology Advanced. 2014. Vol. 32(2). P. 255-268. DOI:10.1016/j.biotechadv.2013.10.008
4. Belyavskaya L.A., Efimenko T.A., Efremenko O.V. Identification and antagonistic properties of soil *Streptomyces* sp. 100 // Microbiological Journal. 2016. Vol. 78(2). P. 73-84. (In Russ)

#### SUMMARY

#### ОЦЕНКА АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВАРИАНТОВ *STREPTOMYCES ROBEFUSCUS*

Крылова Е.А., маг. 2 года обучения

Руководители: **Гурина С.В.**, кандидат биологических наук, доц. кафедры микробиологии, **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:** elizaveta.krylova@spcpu.ru

Проведен отбор наиболее активного вида стрептомицета – *Streptomyces robefuscus*, обладающего антагонистической активностью в отношении фитопатогенных грибов, из пяти видов, полученных из коллекции Всероссийского Научно-исследовательского Института Защиты Растений (ВИЗР). В результате поддерживающего отбора культуры *Streptomyces robefuscus* с целью повышения антагонистической активности были выделены варианты клонов *Streptomyces robefuscus*, проявляющие выраженную активность в отношении грибов и бактерий. Получены культуральная жидкость и нативный раствор исследуемого стрептомицета и изучена их противогрибковая и антибактериальная активности.

**Ключевые слова:** актиномицеты, микроорганизмы, антагонистическая активность, стрептомицеты, фитопатогенные грибы, биотехнология, фунгицидная активность.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бойкова, И. В. Вторичные метаболиты актиномицетов – основа для создания новых инсектицидных биопрепаратов // Вестник защиты растений. 2016. Том 3, №89. С. 30-31.
2. Франк Р.И., Кищенко В.И. Биопрепараты в современном земледелии // Защита и карантин растений. 2008. № 4. С. 30-32.
3. Hwang K., Kim H.U., Charusanti P. Systems biology and biotechnology of *Streptomyces* species for the production of secondary metabolites. *Biotechnology Advanced*, 32(2): 255-268. DOI:10.1016/j.biotechadv.2013.10.008
4. Белявская Л.А., Ефименко Т.А., Ефременко О.В. Идентификация и антагонистические свойства почвенного стрептомицета *Streptomyces* sp. 100 // Микробиологический журнал. 2016. Том 78, №2. С. 73-84.

**SUBUNIT RECOMBINANT VACCINE FOR THE PREVENTION OF CORONAVIRUS INFECTION CONVACELL. DESCRIPTION OF THE STAGE OF CULTIVATION OF ESCHERICHIA COLI CELLS****Kulchanovskaya D.S.**, 1<sup>st</sup> year master student (ORCID: 0009-0005-5850-4476)Scientific adviser: **Efimova A.A.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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:** darya.kulchanovskaya@spcpu.ru

This article is devoted to a review of the subunit recombinant vaccine for the prevention of coronavirus infection, Convacell, which was registered by the The Saint Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Serums of the FMBA in 2022. The main advantages of this vaccine are described and a design variant of one of the main stages of its production – cultivation of *Escherichia coli* producer is proposed.

**Key words:** *Convacell, vaccine, coronavirus infection, cultivation, protein, bioreactor.*

According to the World Health Organization, on December 31, 2019, an outbreak of a new coronavirus infection COVID-19 was first registered in China, which marked the beginning of the COVID-19 pandemic. Its features are high contagiousness of the causative agent – SARS-CoV-2 virus, as well as a relatively high mortality rate as of January 2024, more than 700 million cases of the disease have been officially registered, of which more than 6 million fatal cases, every day these figures are increasing, despite the fact that the peak incidence has passed.

One of the most effective methods to control the spread of SARS-CoV-2 virus is to create collective immunity by vaccinating the population. Since the beginning of the pandemic, many biotech pharmaceutical companies have focused on creating a vaccine against the new coronavirus infection. The Saint Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Serums of the FMBA, which is the developer and patent holder of the Convacell vaccine, is no exception. The global scale of this problem determines the relevance of the chosen topic. Thus the aim of this article is to display the advantages of this vaccine, and to design the main stage of production of the recombinant protein, which is the active ingredient of the Convacell vaccine.

The final product of the production is a recombinant subunit vaccine for the prevention of coronavirus infection Convacell. The drug is used for medical purposes as passive prophylaxis against coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus. Convacell is a recombinant nucleocapsid protein of SARS-CoV-2 N1new virus obtained in *Escherichia coli* and a mixture of excipients – adjuvant (squalane, (D, L)- $\alpha$ -tocopherol, polysorbate 80) in the form of emulsion for the most intense immune response of the organism.

The vaccine generates humoral and cellular immunity that prevents the development of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus. On the surface of auxiliary emulsion droplets, the N1new protein is presented to monocytes attracted from the bloodstream due to a local increase in cytokine levels. Antigen-carrying cells migrate to draining lymph nodes with activation of cells of innate and adaptive immunity in them. Due to the activation of natural killer cells in combination with specific antibodies, the mechanism of lysis of infected cells is realized.

Lemo21(DE3)-N1New is used for the production of the Convacell vaccine. This strain is widely used for the production of recombinant proteins, as it is characterized by high efficiency of gene expression and its stability. Heterologous expression of recombinant genes in *Escherichia coli* cells is one of the most widely used and popular methods for recombinant protein production. Its advantages include high culture density, low cost, simple cultivation conditions, and a well-studied genetic apparatus. The average division time of an *Escherichia coli* cell is only 30 minutes. As a comparison, it is important to mention that the average cell division time of yeast is 90 minutes and that of mammals is 24 hours. Thus, the process of cultivation of *Escherichia coli* cells takes much less time compared to other producers, which undoubtedly allows to reduce operating costs.

Convacell belongs to the second generation of vaccines for the prevention of coronavirus infection. The action of Convacell vaccine is associated with the nucleocapsid N-protein of the SARS-CoV-2 virus, which remains identical for all strains of the virus. According to recent studies, the absence of differences in the structure of the immune response in vaccines upon stimulation with proteins of different strains of SARS-CoV-2 confirms the ability of the Convacell vaccine to form cellular immunity against all strains of the virus, and the similarity of the structure of the immune response during vaccination and after the transferred disease testifies in favor of the effectiveness of the immune response formed by the vaccine. That is, the Convacell vaccine showed the ability to form a strong cellular immune response against «Wuhan», «Delta», and «Omicron» strains of SARS-CoV-2. Also, according to pre-clinical studies of this vaccine, specific antibodies against SARS-CoV-2 persisted at a plateau for at least 5 months after immunization, which is also a clear advantage of this vaccine. It will be important to note that the use of an artificial gene to produce protein N, according to the invention, results in a reduced risk of protein misfolding, a reduced likelihood of interfering immune reactions and a reduced risk of allergenicity when the resulting protein N is used as an antigen.

The active ingredient of this vaccine is a recombinant protein, which is obtained by culturing *Escherichia coli* producer cells. For cell culture, an important step is the preparation of LB (Luria-Bertani) nutrient medium, which consists of yeast extract, vegetable peptone, and sodium chloride. This composition is the most suitable in terms of growth of the producer culture as well as economic feasibility of producing the substance. Suspensions of components together with purified water are added to the mixer and the mode of intensive mixing is switched on. With the help of an automation system, namely, the sensor of

stirrer rotation speed, time sensor, sensor of medium level in the apparatus, the mixing of nutrient medium components takes place. The homogeneous nutrient medium is transferred to the bioreactor by means of a centrifugal pump, where the process of periodic sterilization by a combined method takes place: sharp saturated water steam is fed directly into the bioreactor through the barboter, and indirect steam is fed into the jacket of the apparatus. This method of sterilization has several advantages: there is no dilution of the nutrient medium, which is economically advantageous. After the sterilization process, a sample is taken to control the sterility of the nutrient medium. When sterile chilled LB nutrient medium is in the apparatus, sterile defoamer solution and kanamycin solution are introduced into the apparatus. The culture of the producer contains a kanamycin antibiotic resistance gene, which is required to maintain the stability of the plasmid. At the same time, cells containing plasmid DNA acquire the ability to grow on media with kanamycin, while untransformed cells are killed during cultivation. The next step is to transfer the inoculum to the bioreactor, which is usually transferred from the flask using a peristaltic pump. During the culturing process, the parameters presented in the table are monitored.

**Table – Indicators for control of the technological process of cultivation**

Control indicator	Regulated standard
Temperature, °C	37 ± 1
pH	7,0 ± 0,2
pO <sub>2</sub> , %	35 ± 5
Stirrer rotation frequency, rpm	120 ± 5

The temperature is maintained automatically by circulating water that flows through the jacket of the fermenter, and heating is carried out by steam through the jacket. Cooling is by tap water also through the jacket of the apparatus. The pH is maintained automatically by the pH maintenance system, which includes dosing units that supply phosphoric acid or sodium hydroxide solutions to the fermenter according to the pH sensor signal. The dissolved oxygen concentration pO<sub>2</sub> is maintained by changing the stirrer speed and aeration level according to the dissolved oxygen concentration sensor signal. The pressure is maintained automatically by controlling the pneumatic valve, which is located on the outlet air line.

Also, during the cultivation process, the optical density of the solution is measured at a wavelength of 600 nm and when the required value is reached, sterile supplement 5052 – protein inducer, which consists of glycerol, lactose monohydrate, glucose, magnesium sulfate heptahydrate and purified water, is added to the bioreactor. After the end of cultivation, the culture liquid is transferred to the biomass collection stage.

The Convacell vaccine has a wide range of advantages as a passive therapy for coronavirus infection. According to studies, the vaccine provides persistent immunity against several strains of the pathogen for a long time. Also, the article proposes a variant of designing the stage of cultivation of the producer to obtain recombinant protein of SARS-CoV-2 virus nucleocapsid, which is the active ingredient of this vaccine.

#### THEMATIC HEADINGS

62.13.31 Biotechnological production of unicellular proteins

34.25.23 Antiviral immunity

YAK 606.61

#### PROMISING BIODEGRADABLE MATERIALS AND ITS APPLICATIONS IN MEDICINE

**Latypova A.V.**, 1<sup>st</sup> year master student

Scientific adviser: **Efimova A.A.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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:** adeliya.latypova@spcpu.ru

A brief review of the scientific literature is presented in order to identify promising directions and developments in the study of biodegradable materials used in the medical field. The structure and basic properties of polymers that allow its successful use in medical field are determined.

**Key words:** *biodegradable materials, polymers, biocompatibility, implants, tissue engineering.*

The relevance of the work is due to the fact that nowadays biodegradable materials are a frequent object of research, so there are many scientific works and a large number of articles on synthetic and natural polymers. Properties of these materials allow them to find wide application in various fields of medicine, such as creation of implants (stents, scaffolds), matrixes for tissue engineering and bioartificial organs, systems of directed delivery and prolonged release of drugs, suture threads and bandages.

The purpose of this work is to review the scientific literature, identify promising areas and search for innovative developments in the field of medicine and biotechnology.

Biodegradation is the decay of a physical object under the action of the biological environment, which is shown in the reduction of its mass and volume. Biodegradable polymers have environmental applications aimed at solving the problem of plastic waste disposal and are also widely used in medicine. The key characteristics that the material should be characterized by are biodegradability, biocompatibility and non-toxicity.

This thesis defines and presents a list of the most promising types of polymers of synthetic and natural origin, its structure and general properties, as well as the possibilities of application in the medical field.

- Poly lactide and polyglycolide

Biodegradable polymers based on  $\alpha$ -hydroxy acids – polylactide and polyglycolide – have proven to be non-toxic materials with excellent physical and mechanical properties and adjustable biodegradation periods. The major applications of such polymers are:

- fixation products for traumatology and orthopedics. The product made on the basis of polylactide and polyglycolide gradually resorbs, unlike its metal counterpart. As a result, no surgery is required to remove the product after bone restoration. The optimal degradation rate allows the fastener to be gradually replaced by the newly formed bone tissue and smoothly transfer the load from the product to the bone. The ability of polymer products to expand in the physiologic environment ensures reliable fixation in the bone after implantation;

- dental and cardiovascular temporary fixation devices (stents);
- targeted drug delivery and prolonged release systems, which increase the therapeutic efficacy of the drug and reduce the required frequency of its administration;

- bandages that have a targeted effect and speed up the regeneration of damaged tissues due to immobilized drugs;
- matrices for tissue engineering and bioartificial organs. Polylactide and polyglycolide are used in combination with various cell types to restore the integrity of skin, cartilage, blood vessels, nervous tissue, liver and other organs;

- biodegradable surgical suture threads.

- Chitin and chitosan

Chitin is a linear polysaccharide and its simplest derivative is chitosan. Due to their biocompatibility with human tissues, low toxicity, ability to enhance regenerative processes in wound healing, and biodegradability, such materials are of special interest for medicine.

Chitin, chitosan and their derivatives have fiber- and film-forming properties and can be used to create biodegradable carriers of medicines in the form of films, which provides the effect of prolongation of its action.

Chitosan sulfate is a close structural analog of heparin (a natural blood anticoagulant) and is able to prevent the formation of blood clots, which makes it a promising material for the creation of drugs with anticoagulant and antisclerotic action and treatment of thrombosis. Some derivatives of chitin not only have an anti-clotting effect, but also sharply reduce the intensity of cancer cell division. Hydrogels, liners, implants based on chitosan have been developed for use in ophthalmology.

Chitin and its derivatives are also used in the treatment of purulent and burn wounds as enzyme transporters, which creates an opportunity to regulate the activity and stability of the enzyme, the rate of its diffusion into the wound. Chitosan is used as the basis for a hydrogel, which is further used in 3D bioprinting for cartilage tissue repair.

- Polyhydroxyalkanoate

Polyhydroxyalkanoates (PHAs) are linear bacterial polyesters that are widely used in many fields of medicine:

- PHAs are of great interest in maxillofacial orthopedics, cardiovascular surgery and traumatology. As bone tissue substitutes these polymers have the following advantages: relative simplicity of surgical intervention, expansion of modeling possibilities, stability of structure, high mechanical strength, biocompatibility, slow biodegradation, ability to resorb in the body without formation of toxic products as new tissues are regenerated;

- wound coverings. The ultrathin PHA film provides fast and intensive cleansing and epithelialization of infected wounds and serves as a matrix for new tissue formation. The wound coating fulfills important physiological functions of natural skin, serves as a barrier against secondary infections, limits fluid loss and at the same time provides the necessary wound aeration;

- in drug deposition and delivery systems;

- PHA copolymer containing 4-hydroxybutyrate is the basis for suture and bandage materials due to its elastic structure.

- Polyhydroxybutyrate

Poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) belongs to a group of natural polymers – polyhydroxyalkanoates. The polymer has a wide range of applications that include the manufacture of medical devices, production of biodegradable polymer implants, and creation of controlled release systems for enzyme activators or inhibitors.

- Polycaprolactone

Polycaprolactone (PCL) is a semi-crystalline, biodegradable polymer with biocompatibility and excellent mechanical, adhesive and proliferative properties. It is possible to modify the physical, mechanical and chemical properties of PCL in combination with other polymers.

In the medical field, polycaprolactone is used in the manufacture of scaffolds, i.e. threedimensional porous fiber matrices used for cell cultivation, bone tissue regeneration and restoration of its function. PCL is one of the promising synthetic polymers for the production of vascular grafts. Compared to autografts (saphenous vein, thoracic and radial arteries), polymer grafts are more biocompatible and can support cell attachment, growth, differentiation and viability. Nowadays, PCL is included in suture materials, endodontic dental materials, and tissue engineering materials.

- Fibrin and fibrinogen

Fibrin is a polymerization product of fibrinogen. Fibrin-based biomaterials have a high affinity for various biological surfaces and its biodegradation products are non-toxic. Fibrin gels, which can be obtained from patients' own blood, are actively used in the clinic for hemostatic purposes, wound surface closure and as a sealant. They are also used to form autologous scaffolds, which have no risk of transferring various pathogens and triggering the body's immune response to a foreign object.

There are researches in the field of creating fibrin matrixes in ophthalmology (sclera and lens restoration), in neurology (restoration of nerve plexuses and peripheral nerves), in traumatology and orthopedics (cartilage restoration), in artificial skin production, etc.

Hydrogel based on fibrin and fibrinogen is used in 3D bioprinting to restore cartilage tissue, liver tissue, skin, blood vessels, nervous tissue.

- Collagen and gelatin

Collagen is a protein found in human connective tissues that provides strength and elasticity. There are various applications varying from injectable forms to matrixes used in tissue engineering. Collagen is also included in hydrogel, which is used by 3D bioprinting to repair skin tissue, blood vessels, cartilage, nerve tissue, and thyroid tissue.

Gelatin is a derivative of collagen and retains a number of its biological and physicochemical properties. Porous scaffolds, which are used in lung tissue engineering, are produced on the gelatin basis.

In the work done, a selection of the most promising biodegradable materials was compiled, its structure and general properties were determined, as well as the possibilities of application in the medical field.

In the near future, biodegradable polymers may replace less effective materials and improve the quality and safety of medical services.

## THEMATIC HEADINGS

76.09.31 Surgical materials

76.09.33 Dressing supplies

YAK 628.164

### CONSIDERATION OF METHODS FOR DESALINATION OF NATURAL WATERS AND THEIR EFFECTIVENESS IN INDUSTRIAL APPLICATIONS

**Magdiev S.H.**, 1<sup>st</sup> year graduate student

Scientific advisers: **Aleksandrova L.Y.**, Senior Lecturer, Department of Processes and Apparatuses of Chemical Technology, **Efimova A.A.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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:** sabir.magdiev@spcpu.ru

The importance of water softening in industrial processes is discussed. The aim of the work is to familiarize with the main methods of water softening, areas of their application, advantages and disadvantages. A method of water softening is proposed to evaluate its effective use.

**Key words:** *water softening, water hardness, scale, softening methods, thermal methods, reagent methods, thermochemical methods, physical methods, membrane methods, ion exchange methods, lime-sulfate method, filtration indicators.*

Water devoid of calcium and magnesium cations is often used in technological processes of various industries. It is known as softened water. In food and chemical industries, water with low hardness levels, within 1 mEq/L, is required; systems operating under high pressure, such as boilers, that of less than 0.3 mEq/L.

Scale formation on the inner surface of pipes is considered to be the main reason for using softened water. In order to reduce hardness of water, the amount of calcium and magnesium ions is decreased.

Scale forms in hot water supply systems, such as boilers, boiler water wall panels, and pipes, due to the low thermal conductivity of this deposit. This leads to increased water heating time due to poor heat transfer. Overheating of heating elements because of scale can cause damage, cracks, and deformations, which can lead to equipment breakdowns. Scale also contributes to the appearance of corrosion and rust, which can damage pipes and boilers, leading to accidents, increased repair costs, and shortened equipment lifespan. To prevent these problems, water softening methods need to be employed.

The aim of the work is to familiarize with the main methods of water softening.

The objectives of this research were:

- Familiarization with the main methods of water softening;
- Determination of their areas of application;
- Identification of their advantages and disadvantages;
- Evaluation of the effectiveness of using the lime-sulfate method

Water softening methods are the following:

- Thermal;
- Reagent method (chemical treatment);
- Thermochemical;
- Physical;
- Membrane separation;
- Ion exchange

Thermal method of water softening is recommended for carbonate waters that are supplied to low-pressure boilers. It can also be effectively used in combination with reagent methods. This method is based on changing the equilibrium of carbon dioxide when heated, which promotes the formation of calcium carbonate. Thermal method has several advantages, such as the simplicity and reliability of used equipment, the ability to use low-grade thermal energy, its weak dependence on water mineralization, and reduced costs with increased productivity. Its main disadvantage is its high energy consumption.

Chemical treatment is most common at water treatment plants and it involves converting calcium and magnesium salts into insoluble compounds that precipitate. The advantages of this method include a wide variety of ways to carry out the method, while the disadvantages include its limited use and strict requirements for dosing reagents.

Thermochemical water softening is used exclusively for preparing water for steam boilers as it efficiently utilizes the heat spent on heating water. This method is usually applied at temperatures above 100 °C. It can be used with or without a coagulant. The process can involve the use of lime, soda, phosphates, to a lesser extent, sodium and calcium hydroxides. By using lime instead of sodium hydroxide, the process can be simplified, but it may not be always justified due to its high cost. The advantage of this method is the ability to use compact installations.

Physical methods include magnetic and ultrasonic water treatment. Magnetic treatment is used to prevent scale formation and is considered effective for water of the calcium carbonate class, which makes up about 80 % of all water bodies in the country and covers approximately 85 % of its territory. It is widely used in steam turbines, low-pressure and low-capacity steam generators, as well as in various other heat exchangers where the use of other water treatment methods is not economically feasible. Rare earth chemical elements are used in devices based on magnetic treatment. These devices can operate indefinitely when the water is heated up to 120 °C, but their efficiency decreases at higher temperatures. The main advantages of magnetic treatment are its simplicity, low cost, safety, and it has almost no operating expenses to speak of.

Ultrasonic treatment, unlike magnetic treatment, is applied directly to saline water in heat exchangers to reduce scale-forming properties or eliminate existing scale. Its advantages include high water quality without the change in composition, destruction of harmful microorganisms, removal of turbidity and deposits, prevention of scale formation, extended equipment lifespan, algae removal, and it does not require the use of further chemical treatment. However, ultrasonic equipment is rather expensive, it requires regular professional maintenance, and may not be effective against all harmful microorganisms, viruses, and chemical compounds.

Membrane water purification (or separation) involves passing water under high pressure through a special membrane that retains salts. Although quality of water improves with the use of this method, it is highly priced due to the expense of membranes and equipment. Disadvantages include the cost of periodic regeneration of chemicals and strict regulations on disposal of spent resin.

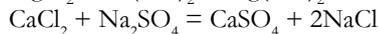
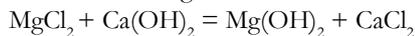
Ion exchange is based on water passing through fine-grained resin that replaces calcium and magnesium with sodium. This method, being one of the most effective water treatment methods, has undeniable advantages over other filtration methods:

- It does not form sediment that needs to be removed using additional devices;
- Ion exchange softening technology is used at high levels of hardness (100-200 mEq/L);
- Removes hardness salts and other harmful compounds;
- Effective operation in automatic mode

As for its disadvantages, this method requires periodic regeneration of chemical reagents and has its strict rules for the disposal of used resin.

The precipitation of hardness salts in a model solution containing 400 mEq/L of calcium and 98 mEq/L of magnesium was carried out using various reagents and different methods of suspending treatment before filtration by the lime-sulfate precipitation method. The results showed that heating the suspension has a significant effect on the residual hardness and alkalinity of the solution, as well as on filtration parameters.

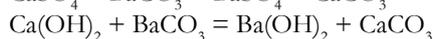
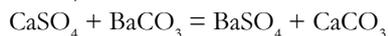
In a 50 mL model solution with constant stirring, various doses of  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  were introduced: 100, 110, 120, 130 % of the stoichiometry based on magnesium, after which the residual content of magnesium and calcium salts in the solution was determined. A stoichiometric amount of crystalline  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  was added for the sum of magnesium and calcium. During the process the following chemical reactions take place:



( $\text{MgCl}_2$ , CAS №7786-30-3,  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , CAS №1305-62-0,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ , CAS №1309-42-8,  $\text{CaCl}_2$ , CAS №10043-52-4,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , CAS №7757-82-6,  $\text{CaSO}_4$ , CAS №10101-41-4,  $\text{NaCl}$ , CAS №7647-14-5).

The resulting mixture was then treated with electric heating (EH) or microwave radiation (MWR) at various capacities up to 95 °C. Filtration was carried out through a glass Schott filter with a pore size of 100 μm. The mass of the filtrate and wet sediment were determined. The sediment was purified with acetone and dried at 70 °C to constant weight. To determine the moisture content of the sediment and the filtration rate on the solid phase, the filtration rate was calculated based on the filtrate. The filtrate

was used to analyze the residual hardness and total alkalinity in the solution. BaCO<sub>3</sub> was added to the filtrate to achieve the initial ratio of L/S = 50:1 and stirred for 30 minutes. The following reactions take place:



(CaSO<sub>4</sub>, CAS №10101-41-4, BaCO<sub>3</sub>, CAS №513-77-9, BaSO<sub>4</sub>, CAS №7727-43-7, CaCO<sub>3</sub>, CAS №471-34-1, Ca(OH)<sub>2</sub>, CAS №1305-62-0, Ba(OH)<sub>2</sub>, CAS №17194-00-2).

The precipitation of hardness salts in the form of magnesium hydroxide and calcium sulfate was carried out both in the absence and presence of 6-12 % NaCl. The research results are presented in Table 1.

According to the data, the presence of sodium chloride in the solution significantly affects the residual hardness and alkalinity indicators regardless of the method of heating the suspension up to 95 °C before filtration.

**Table 1 – Influence of NaCl concentration on residual hardness and alkalinity in the initial model solution with the sequential addition of reagents: Ca(OH)<sub>2</sub> (100 % of stoichiometry on Mg), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 % of stoichiometry on Σ(Mg and Ca)), and BaCO<sub>3</sub> (L/S =50:1)**

Content in the solution of, mEq/L			Alkalinity (mEq/L) and heating conditions at the 2 <sup>nd</sup> stage	3 <sup>rd</sup> stage (BaCO <sub>3</sub> , L/S =50:1)			
NaCl	Mg <sup>2+</sup> +Ca <sup>2+</sup> after the 1 <sup>st</sup> stage	Mg <sup>2+</sup> +Ca <sup>2+</sup> after the 2 <sup>nd</sup> stage		Residual hardness, mEq/L		Alkalinity, mEq/L	
				With stirring for 30 minutes	MWR 800, W	With stirring for 30 minutes	MWR 800, W
-	500,0	76,5	2, EH	38,5	19,2	8	12
3510	471,4	105,8	10, EH	38,5	13,5	8	6
4680	457,9	96,2	10, EH	42,3	13,5	6	6
5820	461,8	100,1	10, EH	48,1	34,6	8	6
7020	465,6	105,8	12, EH	57,7	38,5	8	8
-	500,0	107,7	2, MWR-800W	67,3	28,9	8	10
3510	471,4	111,6	12, MWR-800W	42,3	19,2	8	6
4680	457,9	105,8	6, MWR-800W	23,1	13,5	4	4
5820	461,8	111,6	8, MWR-800W	34,6	19,2	6	6
7020	465,6	115,4	2, MWR-800W	38,5	19,2	8	8

When using MWR with the power of 800 watts for processing a suspension, an increased residual hardness content is observed compared to EH, which is explained by more intensive grinding of calcium sulfate crystals.

The presence of sodium chloride in the solution also affects filtration rate. The results obtained are presented in Table 2.

**Table 2 – Influence of sodium chloride content in the solution on filtration indicators**

NaCl content, %	Heating up to 95 °C at the 2 <sup>nd</sup> stage	Reagent norm, % of stoichiometry of		Filtration rate, t/(m <sup>2</sup> ·h)		Sediment moisture content, %
		1 <sup>st</sup> stage Ca(OH) <sub>2</sub>	2 <sup>nd</sup> stage Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Π <sub>r</sub> ·10 <sup>2</sup>	Π <sub>φ</sub>	
0	EH, 10 min	100	100	23,3	5,4	68
6		100	100	21,7	5,8	69
8		100	100	20,1	5,5	68
10		100	100	16,4	4,5	69
12		100	100	15,1	4,0	69
0	MWR-800W, 35 sec	100	100	24,2	5,7	69
6		100	100	23,3	5,6	69
8		100	100	17,0	5,2	70
10		100	100	12,7	3,4	70
12		100	100	10,2	3,2	72

According to Table 2, it can be concluded that an increase in sodium chloride concentration from 0 to 12 % in the solution leads to a decrease in solid phase removal.

When processing with 800 watts of MWR, a decrease in filtration rate for sediment is also observed with an increase in sodium chloride content in the solution from 0 to 6 %, from 24.2·10<sup>-2</sup> to 23.3·10<sup>-2</sup> t/(m<sup>2</sup>·h) (by 3.7 %). With an increase in NaCl concentration from 0 to 8 %, there is a decrease in solid phase removal by 29.8 %. Increasing the sodium chloride content in the solution from 0 to 10 % reduces filtration rate for sediment by 47.5 %, and increasing NaCl concentration to 12 % results in a decrease in solid phase removal by 57.9 %.

Research was conducted on the impact of MWR processing power on residual hardness and filtration rate for sediment of a model solution containing 400 mEq/L of calcium, 98 mEq/L of magnesium, and 1452 mEq/L of NaCl (8 %). The results obtained are presented in Table 3.

**Table 3 – Dependence of residual hardness and sediment filtration rate on the power of MWR treatment of the suspension at the 2<sup>nd</sup> stage with sequential supply of reagents: Ca(OH)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**

Heating up to 95 °C at the 2 <sup>nd</sup> stage	Residual hardness, mEq/L	Alkalinity, mEq/L	Filtration rate, t/(m <sup>2</sup> ·h)		Sediment moisture content, %
	2 <sup>nd</sup> stage	2 <sup>nd</sup> stage	For sediment, 10 <sup>2</sup>	For filtrate	
MWR-800W, 35 sec	105,8	6	17,0	5,2	70
MWR-450W, 1 min	63,5	8	7,2	1,9	73
MWR-100W, 3.5 min	51,9	8	4,9	1,4	62

Table 3 shows that reducing the microwave processing power of the solution leads to a decrease in residual hardness, but also to a reduction of the removal of solid phase.

The results show that using microwave processing power from 100 up to 450 watts is impractical due to filtration indicators. Water softening is an important stage in water treatment for many industries, so the knowledge of various available methods for carrying out this process is of great importance. The effectiveness of one of the methods was experimentally confirmed.

#### THEMATIC HEADINGS

61.00.00 Chemical technology. Chemical industry

61.45.00 Technology of chemical-pharmaceuticals

YΔK 65.011.56

#### BIG DATA TECHNOLOGY IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

**Mahmedova R.B.**, 1<sup>st</sup> year student, **Puhlyakova S.V.**, 1<sup>st</sup> year student

Scientific adviser: **Pirogova N.G.**, Ph.D (pedagogics), associate prof.,

Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0002-3030-3366)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** ruhshona.mahmedova@spcpu.ru

In this paper, we will review the key role of advanced tools in transforming pharmaceutical research and development, which pave the way for personalized medicine, improving the effectiveness of clinical trials, as well as the quality of the drug. To do this, it is necessary to analyze the latest research and development that has been obtained through the integration of innovative technologies, including big data technologies, which makes it possible to simplify the processes of developing and researching a drug, and also allows you to build a strategy for pharmaceutical companies.

**Key words:** *big data; pharmacy; drug development; optimization; production processes; predictive modeling; innovative technologies.*

The development of technology allows the introduction of modern methods in various sectors, including the pharmaceutical industry. Big data technology makes it possible to optimize the process of creating medicines at different stages: from the search and development of a pharmaceutical substance to the sale of a drug on trading platforms.

It's no secret that creating a drug is a time-consuming process. The creation and research of a pharmaceutical substance, preclinical and clinical studies, as well as the wholesale and retail sale of the drug require the analysis of a large amount of information. The active introduction of Big Data technology into the pharmaceutical industry will optimize the process of drug development and implementation.

Globally, the medicine goes through several stages:

1. Search and selection of a molecule for research.
2. Preclinical studies are conducted «*in vitro*» (in test tubes) and on laboratory animals.
3. Clinical trials that consist of several phases:

Phase I is the first human trial of a new drug, conducted with the participation of a small number of usually healthy volunteers.

Phase II is a trial in patients with the disease for which the drug is intended.

Phase III – the trial is conducted with the participation of a larger number of patients.

4. Sales of the drug (marketing, wholesale and retail).

To create a drug, it is necessary to collect and analyze a large amount of data and their sources can be very different. Some main sources can be identified: data obtained from preclinical and clinical studies, which contain information about important properties of the drug; molecular data on certain interactions of the drug with the body (gene expression, genomic biomarkers and functions of the molecule); anamnesis of patients participating in clinical trials (analyzes, medical history, taken drugs, etc.) Analyzing such a large amount of information requires a lot of money.

The possibility of using big data technology helps to improve the manufacturing process of the drug from the very first stages. Big data is the basis of all production. As we mentioned earlier, there can be a huge number of data sources. The ability of the program to analyze and build logical chains between certain information that is inside or outside the company's system will allow

pharmaceutical companies and research centers to find target cells, as well as the right patients for clinical trials. Such algorithms make it possible to link data on patients and the effectiveness of the drug, based on specified conditions, as well as to identify side effects of the drug on a particular patient, taking into account his medical history, test results, as well as general physical and mental condition. This makes personalized medicine possible, which will contribute to improving the quality of life of the population.

The creation of any drug begins with researchers studying the processes underlying the disease at the molecular and cellular level. After obtaining the necessary information about the disease and determining the target, a search is underway for compounds that could affect the activity of the target. At this stage, the main tasks faced by researchers are to find the right compound with the necessary activity, selectivity and safety profiles, as well as to study its effect on other cells. This is where researchers have to predict the effectiveness of a drug based on its physical and chemical properties. Big Data technologies will significantly simplify this process thanks to software algorithms that will contain the parameters of the necessary compound, which can be further refined by researchers, as well as such algorithms can predict the effectiveness of the drug taking into account various conditions.

Predictive modeling of biological processes and drugs becomes significantly more sophisticated and widespread. By leveraging the diversity of available molecular and clinical data, predictive modeling could help identify new potential-candidate molecules with a high probability of being successfully developed into drugs that act on biological targets safely and effectively. One of the predictive modeling techniques used in pharma is pharmacokinetic modeling. Using pharmaceutical big data, mathematical equations, and computer simulations to understand how drugs “behave” in a human body. The method helps predict what happens to a drug once taken, including how it’s absorbed, distributed, metabolized, and eliminated.

The pharmaceutical industry is at the peak of innovation, constantly looking for new approaches to drug development and improving patient outcomes. Systems biology and high-performance big data processing technologies are changing researchers’ view of the essence of biological processes and helping to identify therapeutic targets. These sophisticated modeling methods allow the integration of huge amounts of data, providing a comprehensive understanding of the mechanisms of the disease and the reactions of patients. With the advent of next-generation sequencing, researchers can now sequence the entire human genome with less time. This breakthrough facilitates the identification of genetic variations associated with drug response, paving the way for personalized medicine. By adapting treatment methods to individual genetic profiles, healthcare professionals can optimize therapeutic outcomes and minimize side effects. Integrating huge amounts of new data into the drug development process requires reliable analytical capabilities. Pharmaceutical companies can compare patient genotypes with the results of clinical trials, which allows them to identify susceptible patients and develop treatment methods. This integration turns personalized medicine and diagnostics into integral parts of the drug development process, driving innovation and improving patient care. The integration of new, smarter devices and faster data exchange promise improvements in clinical trial planning, results and effectiveness. Adaptable clinical trials can respond quickly to drug safety signals observed in small subgroups of patients.

Almost all pharmaceutical companies face difficulties in making the right decisions about which assets to develop or, more importantly, which assets to liquidate. It is also necessary to ensure the possibility of accelerated decision-making aimed at developing the portfolio and the company. The possibility of using big data technologies in decision-making regarding the production system and methods will allow pharmaceutical companies to reduce costs and losses. Big data technologies will be able to identify the weaknesses and strengths of companies through project analysis, the use of IT technologies will allow you to build the right strategy for doing business, and can also be used to predict market situations and collect information about competitors. This will help to improve the quality of production and management decision-making.

To summarize, the use of big data is still an untapped asset in the pharma industry. With access to limitless information storage in the cloud and the programmable algorithm making the research component timelier and more reliable, pharma companies are beginning to explore and take advantage of the benefits. It can shorten research and development time, expedite speed to market, and, most importantly, help define better, more personalized courses of treatment.

## THEMATIC HEADINGS

61.45.15 Research and development in the field of technology of chemical and pharmaceutical products

62.01.77 Research and modeling methods. Mathematical and cybernetic methods

УДК 54:058

### STUDY OF IMPURITY FORMATION PROCESS IN THE PRODUCTION OF PARACETAMOL

**Malashchenko E.V.**, 1<sup>st</sup> year master student

Science advisers: **Friedman I.A.**, Doctor of Technical Sciences, Professor of the Department of Chemical Technology of Medicinal Substances, **Efimova A.A.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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, 197376, Russian Federation

**E-mail:** ekaterina.malashchenko@spcpcu.ru

The features of the chemical process of paracetamol substance preparation have been clarified. It is revealed that this chemical process consists of a complex system of sequential-parallel reactions. The importance of accounting and suppression of side

reactions leading to the formation of impurities is shown. The necessity of optimisation of paracetamol synthesis on the basis of kinetic models is substantiated.

**Key words:** *paracetamol, chemical scheme of synthesis, side reactions, by-products, identification, p-aminophenylacetate, p-acetoxyacetanilide.*

Paracetamol (4-n-acetylaminophenol) is an antipyretic and analgesic substance, which is one of the largest-tonnage APS and belongs to VED. Currently, there is no production of paracetamol substance in Russia, while the Russian Federation's demand for this substance can be estimated at approximately (1500...2000) tonnes per year.

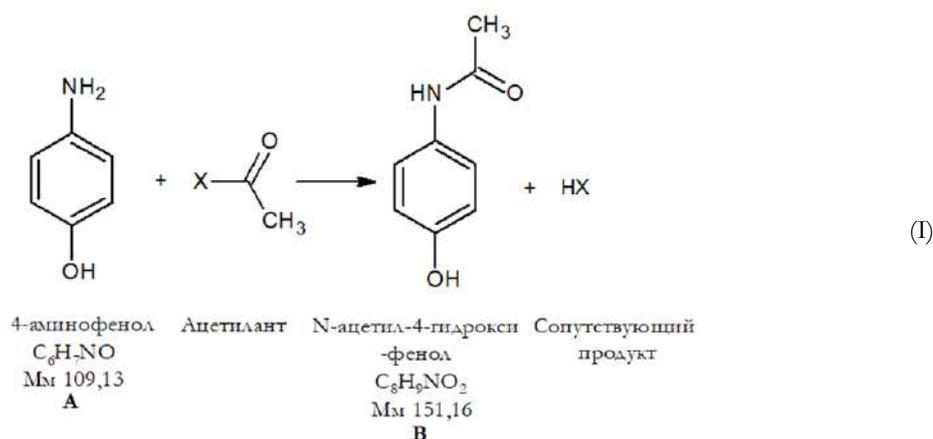
The Russian pharmaceutical market is experiencing significant difficulties in the production of substances, as most of them are supplied from China and India. Pharmaceutical companies in these countries have a well-developed technical base, which makes their production very profitable. Since raw material costs account for at least 80% of the cost of production in large-scale pharmaceutical production, manufacturers in China and India take advantage of countries with less optimised substance production processes and sell intermediates at «barrier» prices that would make production in other countries uncompetitive. Under such conditions, the Russian pharmaceutical market has the opportunity to realise its competitive advantages precisely by optimising the substance production technology, namely by creating continuous production of paracetamol. The process conditions should also be optimised to obtain a high yield product with maximum yield; minimum material and energy resources consumed and minimum non-recyclable waste.

The aim of this work is to justify the research plan and optimise the synthesis of paracetamol using p-aminophenol and acetane hydride.

To achieve the objective, the following objectives are formulated:

1. Drawing up a chemical scheme for the synthesis of paracetamol, including target and side reactions;
2. Evidence for the need to obtain and isolate individual by-products of the paracetamol synthesis process;
3. Direct synthesis of side products characteristic of the acetylation reaction of p-aminophenol, their isolation and identification;
4. Constructing a mathematical description of the kinetics of reactions forming a chemical process.

The chemical scheme for the production of N-acetylation of p-aminophenol is as follows:



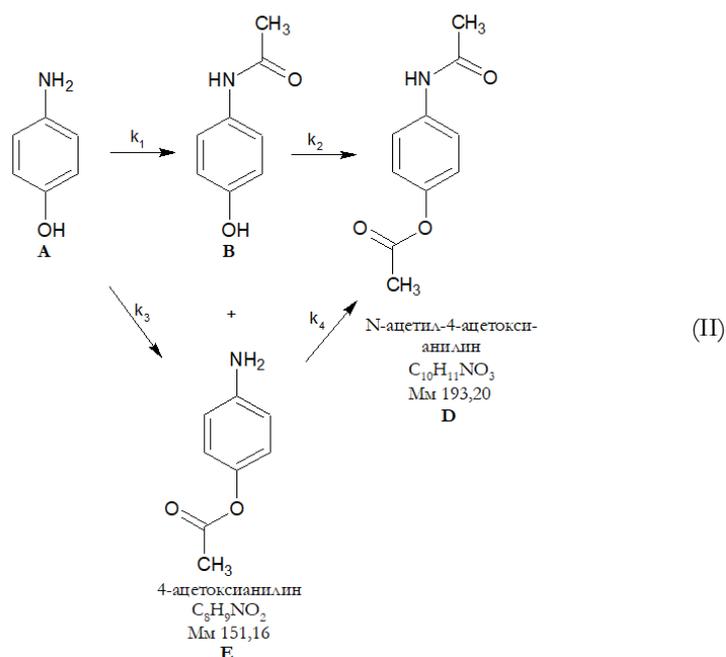
Where X = OH (acetic acid);  $CH_3CO-$  (acetic anhydride); Cl (acetyl chloride)

The State Pharmacopoeia requires identification and standardisation of the permissible content of impurities in substances, which is one of the main conditions for quality assurance. From the point of view of Pharmacopoeia requirements, it should be noted that each of the options presented in Scheme I has its own advantages and disadvantages. When acetic acid is used, the reaction proceeds relatively slowly, is reversible, requires a temperature of about (120...125)° C, lasts about 6 hours and is accompanied by oxidation of the initial p-aminophenol (which significantly reduces the yield and deteriorates the quality of the product). The study of acetic acid acetylation reaction was carried out at the HTLV department and confirmed the occurrence of all side reactions presented in Scheme I.

The process of obtaining purified substance paracetamol was also investigated. It was shown that purification requires the use of adsorption (activated carbon grade B), with a purification duration of at least 40 minutes at a temperature of (70...75)° C. It was also shown that complete removal of strongly coloured by-products is achieved using reducing reagents (sodium bisulphite or sodium dithionite).

At the same time, acetanhydride and acetyl chloride, being more reactive, cause side reactions of secondary substitution (Scheme II). Acetyl chloride is rarely used due to its high cost, and therefore this work focuses on the acetylation reaction with acetane hydride.

Acetane hydride is more reactive than acetic acid, so the process will proceed faster, about 1-2 hours, at a lower temperature (60...70)° C. It should also be noted that the acetylation reaction with acetane hydride is irreversible, which simplifies the observation of the process and the creation of conditions for synthesis. The formation of by-products in this case also requires the introduction of a recrystallisation step, as in the case of acetic acid. However, it can be said that the process of acetylation with anhydride should be the object of optimisation in terms of finding conditions under which side reactions and formation of products 3 and 4 will be maximally suppressed.

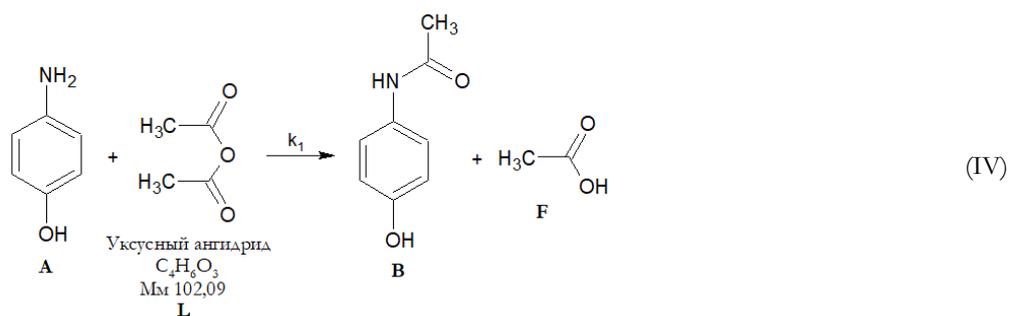
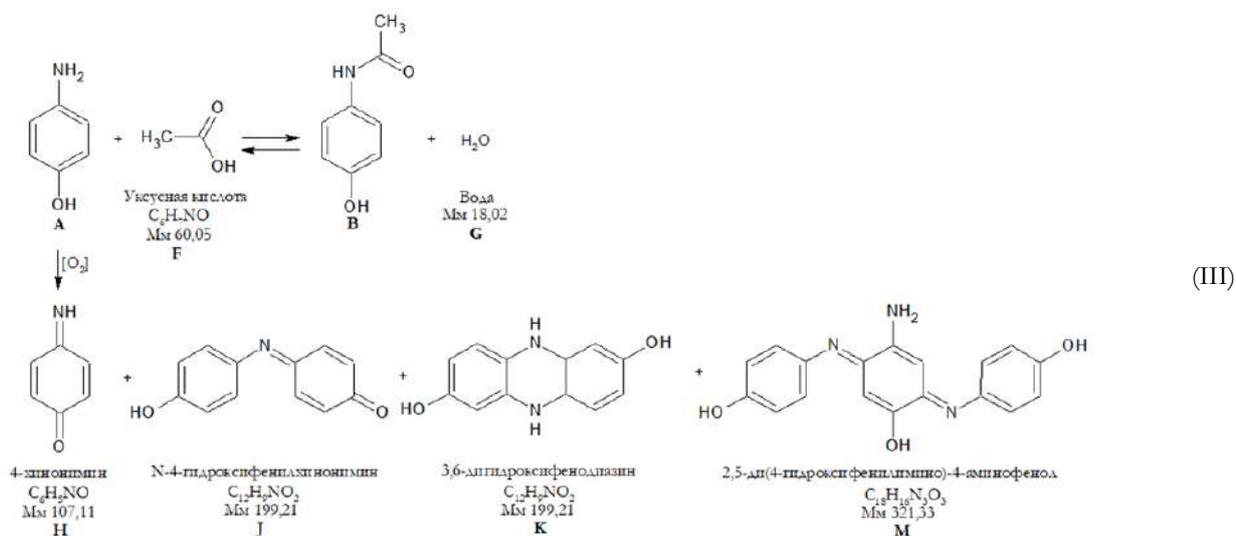


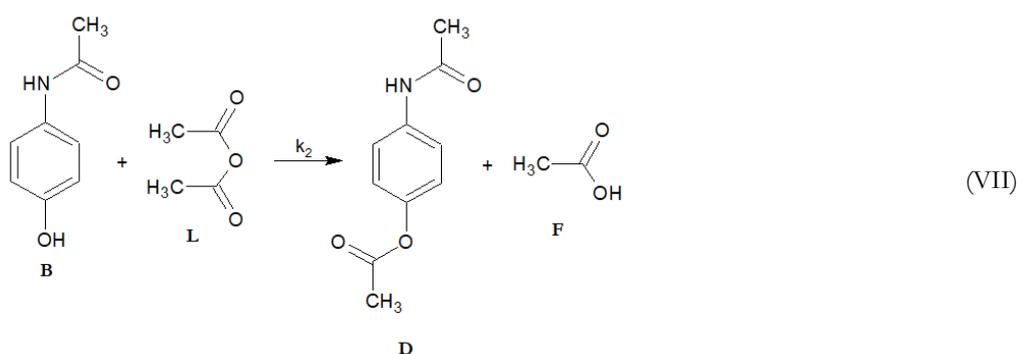
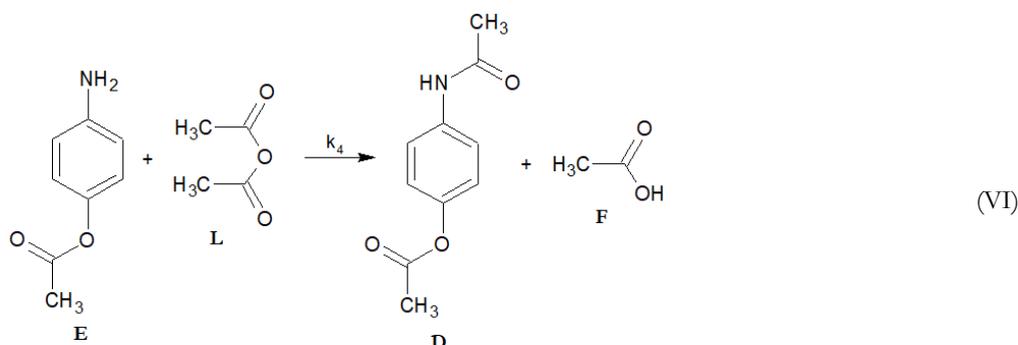
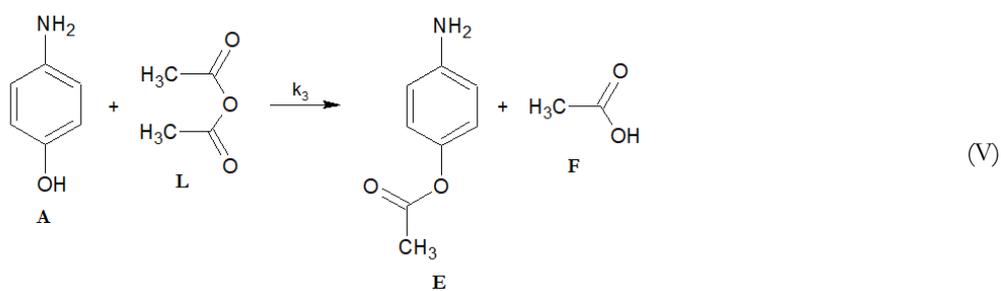
Obviously, the study of this process requires primarily the following tasks.

1. Production by direct synthesis of by-products C and D; their purification and identification.
2. Development of analytical methodology for quantitative analysis of the content (concentration) of by-products in the reaction system and the target product.
3. Study of the kinetics of the paracetamol synthesis process.

If we consider the process of acetylation of p-aminophenol with acetane hydride, it can be noted that the reaction is an irreversible second-order reaction. Hence, it is reasonable to assume that the reactions of by-product formation are also irreversible second-order reactions.

For a more detailed representation of the synthesis scheme and the processes taking place, let us conditionally divide Scheme II into separate reactions.





P-acetoxyacetanilide is one of the two impurities that are formed during acetylation of p-aminophenol with acetane hydride. In order to be able to control the process of paracetamol production, it is necessary to synthesise, isolate and identify the resulting impurity. The identification requires the selection of a method and the development of a technique. In the course of the study, the synthesis of p-acetoxyacetanilide with 6 and 8 hours exposure time was carried out in the final qualification work at the Department of HTLV.

It was found that the sample obtained after an eight-hour soak was initially cleaner than the sample obtained after a six-hour soak. In addition, the melting points of the p-acetoxyacetanilide samples are quite similar after purification. The structure of this impurity was also confirmed by NMR spectroscopy, IR spectroscopy and UV spectroscopy.

During the preparation of the second impurity, p-aminophenylacetate, the following observations were noted. Firstly, during the whole process the reaction mass changed its colour. Initially a light yellow shade was noted, during the reaction the reaction mass gradually acquired bright yellow, dark red, brown and finally dark burgundy colour. Probably, such a sharp colour change was due to oxidation of p-aminophenol in the process of acetylation, however, the synthesis was carried out at a temperature not exceeding 60° C. Carrying out a similar synthesis for the second time, but already at temperature (70...80)° C, it was noted that there was no colour change, and at the end of the process the product had a pinkish shade. After abrasion, the p-aminophenylacetate had a white colour. This indicates that the contamination of the product is predominantly adhesive in nature.

The structure of p-aminophenylacetate was similarly proved by NMR spectroscopy, IR spectroscopy and UV spectroscopy. The acetylation of p-aminophenol and paracetamol at 50, 60, 70 and 80° C (Table 1) was carried out to investigate the effect of temperature and the following conclusions were drawn:

1. The accuracy of the obtained data is not very high, it is evident from the low correlation coefficients. However, it is higher than in the literature data, and the overall picture reflects correctly. Nevertheless, the methodology needs to be improved.
2. Acetylation of p-aminophenol is a rather fast reaction characterised by an activation energy value of about 45 kJ/mol and half-turn times of the order of a few minutes.
3. Acetylation of paracetamol with acetane hydride is about 2 orders of magnitude slower. Its activation energy is rather high – about 95 kJ/mol. As a consequence, Table 3.14 correctly reflects that the p-acetoxyacetanilide content will increase with increasing temperature. Therefore, neither an excessive increase in temperature nor an excessive exposure is desirable here.

**Table – Kinetic parameters of acetylation reactions**

№	Temperature, °C	Value k, dm <sup>3</sup> / (mol·c)	Parameters of the Arrhenius equation
Acetylation of p-aminophenol			
1	61,0	$(8,5 \pm 0,6) \cdot 10^{-6}$	$k_0 = (9,8 \pm 0,5) \cdot 10^9$ $E_a = (45,0 \pm 3,1) \text{ kJ/mol}$ Correlation coefficient $r = 0,99$
2	71,0	$(2,1 \pm 0,3) \cdot 10^{-5}$	
3	82,0	$(7,7 \pm 0,8) \cdot 10^{-5}$	
Acetylation of paracetamol			
1	53,0	$(1,5 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$	$k_0 = (6,6 \pm 0,2) \cdot 10^5$ $E_a = (95,0 \pm 4,0) \text{ kJ/mol}$ Correlation coefficient $r = 0,95$
2	60,0	$(2,8 \pm 0,4) \cdot 10^{-2}$	
3	70,0	$(5,9 \pm 0,6) \cdot 10^{-2}$	
4	83,6	$(9,8 \pm 0,8) \cdot 10^{-2}$	

In the course of this paper, the following conclusion can be drawn.

1. The chemical process of paracetamol synthesis is a system of transformations, in which the target reaction of N-acetylation of p-aminophenol is complicated by at least three sequential-parallel side reactions. In this case, the amount of formed impurities is sufficient to deteriorate the quality of the obtained paracetamol.

2. To ensure high quality of APS and optimise the technology, it is necessary to study the chemical process of synthesis.

3 It is substantiated that for identification of these impurities in paracetamol and for process control it is necessary to obtain standard samples of highly purified paracetamol, intermediates and impurities.

4. The process should be studied based on a meaningful theoretical model using the isolated and identified impurities: p-acetoxyacetanilide and p-aminophenylacetate.

#### THEMATIC HEADINGS

31.15.27 Kinetics, homogeneous catalysis, combustion, explosions

31.19.29 Analysis of organic substances

31.21.25 Aromatic compounds

УДК 661.12

#### INFLUENCE OF PACKAGE DESIGN ON CONSUMER CHOICE OF DRUGS

**Marchenko T.V.**, 2<sup>nd</sup> year student, **Malysheva S.A.**, 2<sup>nd</sup> year student, **Molchanova P.G.**, 2<sup>nd</sup> year student, Faculty of Pharmacy  
 Scientific adviser: **Kliauta O.S.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages

and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0009-0007-7643-4840)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** marchenko.tatyana@spcpu.ru

The article analyses the significance and functions of drug packaging. The influence of packaging design on consumer behaviour when choosing a drug is considered. A study has been carried out to identify the most important points that should be paid attention to when making the packaging of a medicinal product.

**Key words:** *drug product, drug packaging, drug packaging, drug packaging design, drug packaging functions, pharmaceutical marketing.*

Packaging is of great importance in the promotion and marketing of consumer goods and in many cases is an essential part of the product itself. The main functions of packaging include placing and displaying the product to distinguish it from competing products, attracting consumer attention, and conveying information. When making purchasing decisions, many consumers pay as much attention to the packaging as they do to the contents. Rational packaging reduces the cost of storing and transporting goods.

The **relevance** of this topic is that today in the fight for the buyer packaging is one of the leading places. Along with the name and price, it plays a huge communicative role and greatly facilitates the promotion of goods: it helps to position the product, facilitates the recognition of goods, the formation and reinforcement of distinctive features of the product, is an integral element of the brand. In today's information-saturated market, the buyer is under continuous pressure from advertising, and it is the packaging he sees in the shop window that is the last argument in favour of buying this or that product. Thus, having the «right» packaging for a product has a direct impact on sales.

The **aim** of our research is to study the peculiarities of drug packaging and to identify the most significant techniques of packaging design on the consumer's choice of drug.

Objectives:

- to consider the functions of drug packaging;

- to cite the aspects that consumers pay attention to;
- to conduct a survey.

The requirements for pharmaceutical products and their packaging change every year. Innovative approaches in production have made it possible to improve the quality of packaging products. Modern pharmaceutical packaging fulfils a number of functions:

- protects the drug from external influences;
- extends the shelf life of medicines;
- ensure airtightness;
- guarantees the quality of the goods sold.

Secondary packaging (packaging that reaches the consumer) must be designed in accordance with the requirements of the legislator. It also determines what information should be on the packaging. High-quality and attractive packaging is as important as the drug itself.

Developers of pharmaceutical packaging make considerable efforts to improve the functional properties of their products, use modern materials and forms for primary and secondary packaging and constantly offer manufacturers of medicinal products new types and designs. Additional opportunities are required for on-pack labelling. But last but not least it is connected with the increasing amount of information in accordance with the regulatory and legal regulation in the field of circulation of medicinal products. In our country the content of labelling on primary and secondary packaging of medicinal products is determined by the Federal Law «On Circulation of Medicinal Products», which also introduces additional labelling requirements. Labelling requirements are becoming more complicated in the EU countries as well. For example, a few years ago, in order to respect the information rights of all consumers, they introduced the requirement to place basic information about the drug on the packaging for the blind (Braille) (Fig. 1).



**Figure 1. Braille on the packaging of medicinal products**

In our country, packages with labelling for the blind are also available in circulation, however, there is no such regulatory requirement in accordance with the legal regulation in the field of circulation of medicinal products. In our country, the content of labelling on primary and secondary packages of medicinal products is determined by the Federal Law «On Circulation of Medicines», which also introduces additional labelling requirements.

Neuromarketing looks at how our brain perception influences our behaviour as consumers. Research in this area shows that multiple aspects of brain activity are linked to perceptions of packaging design and its influence on consumer choice. Let's look at some of these in more detail.

1. Visual perception: Visual aspects of packaging design, such as colours, shapes, text and graphics, play an important role in how consumers perceive a product. Our brains process and associate certain colours and shapes with certain emotions and associations. For example, bright and vibrant yellow colours can evoke feelings of joy and energy, whereas gentle pastel colours can create a sense of calm and gentleness. The right colours and shapes can create the desired mood and attract consumers' attention.

2. Emotional response: Packaging design can also evoke emotional responses in consumers. Some products can be associated with certain emotions such as happiness, comfort or luxury. When packaging evokes positive emotions, consumers tend to like and favour the product more. Neuromarketing explores how certain design elements, such as colour schemes, images or words, can activate certain areas of the brain associated with emotional responses and influence our purchasing decisions.

3. Attention and memorability: One of the main objectives of packaging design is to attract consumers' attention and create a memorable image. Research shows that certain design elements such as contrasting colours, unusual shapes or unconventional arrangements can attract more attention and activate wider areas of the brain. When packaging prompts a strong emotional and visual impression, it stays in the consumer's mind and often becomes the preferred choice.

4. Branding and Identity: Packaging design is also a powerful tool for branding and creating a recognisable image for a product. Certain styles, logos and fonts can be associated with a particular brand and evoke positive associations with consumers. When we see packaging with a favourite brand, our brain can activate recognition and association centres, making us more likely to buy that product.

It is also worth considering the development of pharmaceutical companies in online sales. More and more customers are turning to the Internet to purchase medicines. In the past, the set of tasks of marketers, in addition to the design of drug packages, was aimed at ensuring the availability of drugs in the network of pharmacies, developing the design of shop windows and promotions. With the increasing role of the internet in the sale of medicines, the following changes in packaging design can be observed:

- The appearance of images of the parts of the body affected by the drug;
- The use of bright colours, which is most often one of the ways of brand identification;
- Use of 3D effects and visualisation of the effect of the drug and its dosage.

All these techniques can be seen on the packaging of many medicines. For example, in Fig. 2, bright colours, images of body parts, and the mechanism of action of the drug are used on the packaging of almost every drug.



Figure 2. Examples of pharmaceutical packaging design

Using a questionnaire aimed at investigating the influence of the elements of drug packaging design on consumer preference of customers, 90 2nd year students of the Faculty of Pharmacy were interviewed. The results obtained are presented below:

Answers to the question: «Do you pay attention to the packaging when buying a medicinal product?» are reflected in Fig.3.

Do you pay attention to the packaging when buying a medicinal product?

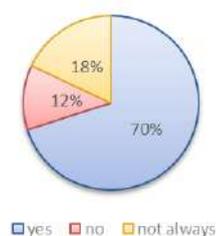


Figure 3. Results of answers to the question: «Do you pay attention to the packaging when buying a medicinal product?»

The distribution of answers to the question: «Which packaging do you prefer: carton, blister, plastic bottle, glass bottle?» was as follows:

- Carton packaging – 20%
- Blister – 48%
- Plastic bottle – 19%
- Glass bottle – 13%

To the question: «Do you pay attention to the design of the packaging?» the majority of respondents chose the option «yes» – 60%, when «no» was chosen by 9%, and the answer «not always» – 33%.

When answering the question: «Will brightly coloured packaging encourage you to buy a medicinal product?» more than half of the respondents will buy a package with brightly coloured design – 62%, 35% do not know, and 3% answered «no».

Buyers also take colour into account when choosing a package: 21% of respondents said they would prefer white packaging, 19% – red, 15% – blue, 18% – green, and 27% said that colour does not influence their choice.

The size of the inscription on the package also matters when buying a drug: Most students pay attention to the size of the inscription – 68% «yes», 25% chose the answer «not always», «no» – 7%.

When assessing the importance of drug packaging features, it was revealed that the safety of the package, its informativeness and convenience of use are of primary importance for the respondents, while other features were less important: quality of appearance design, quantity of the drug. Distribution of answers to the question: «Would you rate the importance of features of medicines packaging?» (select a number from 1 to 5, where 1 is the most important and 5 is the least important) with the following

answer options: quantity of medicinal product in the package, quality of package appearance, package safety, convenience of use, information on the package, is shown in Fig. 4:

Assessing the importance of drug packaging attributes

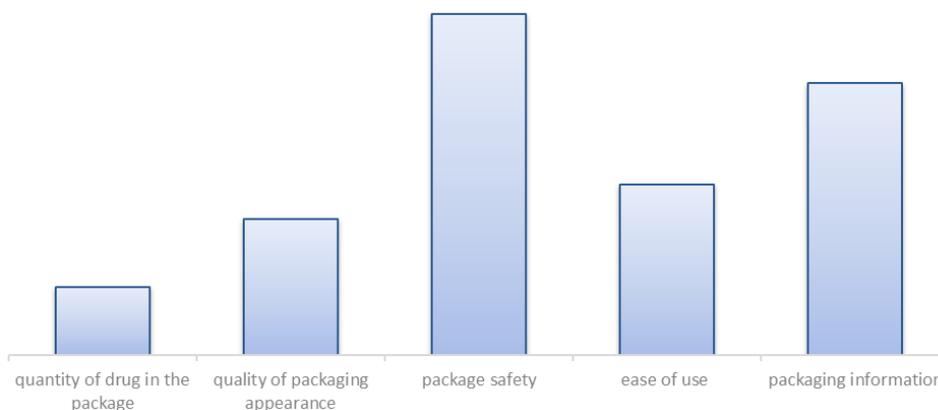


Figure 4. Assessment of the importance of features of the packaging of medicines

It can be concluded from the questionnaire that most often, when purchasing a medicinal product, a customer pays attention to the package design, namely such design elements as bright design, font size, colour, shape and material of the package, evaluates its features: safety, informativeness, convenience of use.

In the work the set goals and objectives were fulfilled, a questionnaire survey was conducted to find out the influence of packaging design elements on the consumer.

Packaging design becomes an important part of communication throughout the buyer's journey and at the moment of product use. When creating packaging for pharmaceutical brands, it is necessary to consider new design requirements, clearly understand the visual expectations of the audience and select design elements that support the brand positioning.

#### THEMATIC HEADINGS

61.45.15 Research and development in the field of technology of chemical and pharmaceutical products

61.45.39 Finished dosage forms

#### REFERENCES

1. Nikolaeva, M.A. Commodity management of consumer goods. Theoretical foundations: textbook for universities / M.A. Nikolaeva. – 3rd edition, revision and addendum – M.: Norma, 2014. – 328 p.
2. Trykova, T. A. Commodity science of packaging materials and containers: textbook / T. A. Trykova. – 2nd edition, – M.: Yurait, 2015. – 159 p.
3. Shirokova I. Pharmaceutical packaging: general trends and Russian prospects // Remedium. -2015. – № 2.
4. Analysing the peculiarities of pharmaceutical packaging. Available at: [https://knowledge.allbest.ru/medicine/2c0b65635a3bd79a4d53b88521206d36\\_0.html?ysclid=lsfhyuta6m103671326](https://knowledge.allbest.ru/medicine/2c0b65635a3bd79a4d53b88521206d36_0.html?ysclid=lsfhyuta6m103671326) (In Russ). (Accessed: 11.02.2024)
5. Primary and secondary packaging of medicines. Available at: <https://www.zdrav.ru/articles/4293662844-pervichnaya-i-vtorichnaya-upakovka-lekarstvennyh-sredstv-21-m04-23> (In Russ). (Accessed: 11.02.2024)
6. The role of neuromarketing in attracting and retaining consumers. Available at: [https://netmarketai.ru/nejromarketing/sekretiy-upakovki-\\_kto\\_tolkaet\\_tvoi\\_pokupateli/](https://netmarketai.ru/nejromarketing/sekretiy-upakovki-_kto_tolkaet_tvoi_pokupateli/) (In Russ). (Accessed: 11.02.2024)
7. Publicis Groupe Russia: why we need to change the design of drug packaging in the new environment. Available at: <https://www.sostav.ru/publication/upakovki-lekarstv-44679.html> (In Russ). (Accessed: 11.02.2024)

#### SUMMARY

#### ВЛИЯНИЕ ДИЗАЙНА УПАКОВКИ НА ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПОТРЕБИТЕЛЕМ

Марченко Т.В., студ. 2 курса, Мальшева С.А., студ. 2 курса, Молчанова П.Г. студ. 2 курса

Руководитель: Кляута О.С., старший преподаватель, НОЦ иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0009-0007-7643-4840)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: marchenko.tatyana@spcru.ru

В статье проанализированы значимость и функции упаковки лекарственного средства. Рассмотрено влияние дизайна упаковки на поведение потребителя при выборе препарата. Проведено исследование, в ходе которого были

выявлены наиболее важные моменты, на которые стоит обратить внимание при изготовлении упаковки лекарственного средства.

**Ключевые слова:** лекарственное средство, упаковка АС, дизайн упаковки АС, функции упаковки АС, фармацевтический маркетинг.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Николаева, М.А. Товароведение потребительских товаров. Теоретические основы: учебник для вузов / М.А. Николаева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Норма, 2014. – 328 с.
2. Трыкова, Т. А. Товароведение упаковочных материалов и тары: учебное пособие / Т. А. Трыкова. – 2-е изд., – М.: Юрайт, 2015. – 159 с.
3. Широкова И. Фармацевтическая упаковка: общие тенденции и российские перспективы // Ремеднум. – 2015. – № 2.
4. Анализ особенностей упаковки лекарственных средств. URL: [https://knowledge.allbest.ru/medicine/2c0b65635a3bd79a4d53b88521206d36\\_0.html?ysclid=lsfhyuta6m103671326](https://knowledge.allbest.ru/medicine/2c0b65635a3bd79a4d53b88521206d36_0.html?ysclid=lsfhyuta6m103671326) (дата обращения: 11.02.2024)
5. Первичная и вторичная упаковка лекарственных средств. URL: <https://www.zdrav.ru/articles/4293662844-pervichnaya-i-vtorichnaya-upakovka-lekarstvennyh-sredstv-21-m04-23> (дата обращения: 11.02.2024)
6. Роль нейромаркетинга в привлечении и удержании потребителей. URL: [https://netmarketai.ru/nejromarketing/sekrety\\_upakovki-\\_kto\\_tolkaet\\_tvoi\\_rokupateli/](https://netmarketai.ru/nejromarketing/sekrety_upakovki-_kto_tolkaet_tvoi_rokupateli/) (дата обращения: 11.02.2024)
7. Publicis Groupe Russia: почему в новых условиях нужно менять дизайн упаковки лекарств. URL: <https://www.sostav.ru/publication/upakovki-lekarstv-44679.html> (дата обращения: 11.02.2024)

УДК 661.12

#### USE OF NITROGEN IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Matvienko M.E., 2<sup>nd</sup> year student, Faculty of Pharmacy

Scientific adviser: Kliauta O.S., senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0009-0007-7643-4840)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** matvienko.mariya@spcpu.ru

This article explores the pivotal role of nitrogen in the pharmaceutical industry and its multifaceted applications throughout various stages of drug development, manufacturing, and storage. Nitrogen's inert properties make it essential for creating controlled environments, preserving the integrity of pharmaceutical compounds, and ensuring the safety, stability, and efficacy of medications.

**Key words:** *pharmaceutical industry, nitrogen, medication, drug development, production.*

Nitrogen, an essential element in the atmosphere, serves a vital role in the pharmaceutical industry, contributing to various aspects of drug development, manufacturing, and packaging. Its unique properties and versatile applications make nitrogen an indispensable resource in pharmaceutical production, helping to ensure the safety, efficacy, and quality of medications.

First and foremost, nitrogen plays a critical role in pharmaceutical manufacturing processes. In the pharmaceutical industry, nitrogen is utilized to create an inert environment during various stages of drug production. By displacing oxygen, nitrogen helps prevent oxidation and degradation of sensitive pharmaceutical compounds. This is particularly crucial for the production of drugs that are susceptible to degradation or require protection from oxygen exposure, such as certain antibiotics, biologics, and other pharmaceutical formulations.

Additionally, nitrogen is widely utilized in pharmaceutical freeze-drying, or lyophilization, processes. Freeze-drying is a commonly employed method for stabilizing and preserving pharmaceuticals, particularly sensitive biological products such as vaccines, proteins, and antibiotics. During freeze-drying, nitrogen is used to maintain a low-oxygen environment to prevent deterioration of the drug substance and protect its integrity throughout the dehydration process.

Furthermore, nitrogen holds significance in the realm of pharmaceutical packaging. In pharmaceutical packaging, the use of nitrogen gas flushing (or nitrogen blanketing) is employed to displace air and create an inert atmosphere within drug containers (such as vials, ampoules, and blister packs) before sealing. This technique helps to preserve the stability and extend the shelf life of pharmaceutical products by mitigating oxidative reactions and maintaining product integrity.

Beyond manufacturing and packaging, nitrogen is instrumental in improving safety within pharmaceutical facilities. Inert nitrogen gas is often used in pharmaceutical laboratories and production areas to mitigate the risk of fire and explosion. By creating inert atmospheres in storage and processing spaces, nitrogen helps reduce the potential for ignition and combustion of flammable materials, contributing to a safer working environment.

Moreover, nitrogen is utilized in the cryopreservation of biological samples and cell lines, an important aspect of pharmaceutical research and development. Cryogenic storage, with the help of nitrogen, enables the long-term preservation of biological materials, maintaining their viability and stability for future studies and experimentation.

In the context of pharmaceutical quality control and analysis, nitrogen is utilized as a carrier gas in gas chromatography, a fundamental analytical technique for testing the purity and composition of pharmaceutical compounds. Nitrogen's inert nature

makes it an ideal carrier gas for chromatographic separations, ensuring accurate and reliable analysis of drug formulations, impurities, and degradation products.

In summary, the multifaceted role of nitrogen in the pharmaceutical industry is evident across various stages of drug development, production, and storage. From protecting sensitive drug compounds during manufacturing and packaging to facilitating analytical testing and sample preservation, nitrogen's inert properties enable safer, more stable, and higher quality pharmaceutical products.

As the pharmaceutical industry continues to advance, the use of nitrogen in pharmaceutical processes and technologies will likely evolve to meet emerging needs and challenges. Leveraging nitrogen's unique properties and employing it in innovative ways holds the potential to enhance pharmaceutical manufacturing, quality control, and drug preservation practices, ultimately contributing to the production of safer, more effective medications.

Furthermore, the use of nitrogen in the pharmaceutical industry aligns with the industry's commitment to product efficacy, safety, and regulatory compliance. By creating controlled environments and inert atmospheres, pharmaceutical manufacturers can mitigate the risk of degradation, oxidation, and contamination of drug products, thereby ensuring the integrity and stability of medications.

As pharmaceutical research and development advance, nitrogen is likely to continue playing a crucial role in the storage and preservation of advanced biological and biopharmaceutical products. In particular, as biologics and cell-based therapies become increasingly prevalent, the demand for nitrogen in cryopreservation and long-term storage of biological materials will grow.

Moreover, the emergence of personalized medicine and advanced therapies, such as gene and cell-based treatments, is expected to further underscore the significance of nitrogen in the pharmaceutical industry. The precise preservation and handling of biological samples, cell lines, and advanced pharmaceutical products will depend on the continued use of nitrogen to support these cutting-edge treatments.

Consideration must also be given to the cost and environmental impact of nitrogen use in pharmaceutical processes. Though nitrogen is abundant in the atmosphere, its generation and distribution for industrial use consume energy resources, and the industrial production of nitrogen gas can contribute to greenhouse gas emissions. Therefore, it is essential for pharmaceutical manufacturers to employ efficient nitrogen utilization practices and explore sustainable production methods to minimize environmental impact and enhance energy efficiency.

As the pharmaceutical industry focuses on sustainability and green initiatives, exploring alternative methods of nitrogen production and sourcing, such as on-site nitrogen generation through membrane or pressure swing adsorption technologies, may offer sustainable solutions, reducing reliance on traditional nitrogen supply methods and minimizing environmental footprint.

In conclusion, the extensive and diverse use of nitrogen in the pharmaceutical industry underscores its crucial role in ensuring the safety, quality, and efficacy of pharmaceutical products. From manufacturing and packaging to preservation and research, nitrogen's inert properties support a wide array of critical processes, contributing to the production of high-quality and stable medications. As pharmaceutical practices continue to evolve, ongoing innovation and sustainability efforts will be essential in optimizing the beneficial use of nitrogen in pharmaceutical operations and advancing the industry's commitment to safe and effective medication development and delivery.

## THEMATIC HEADINGS

61.45.15 Research and development in the field of technology of chemical and pharmaceutical products

62.01.11 Current state and development prospects

YAK 602

### THE USE OF BIOTECHNOLOGY IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF DISEASES In Russia AND ABROAD

Mityanina V.A., 1<sup>st</sup> year student, Karpova A.D., 1<sup>st</sup> year student

Scientific adviser: Pirogova N.G., Ph.D (pedagogics), associate prof., Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0002-3030-3366)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** viktoriya.mityanina@spcpcu.ru

This paper examines the development of biotechnologies in the field of medicine abroad and In Russia. The main goal was to identify preventive measures for the population to prevent various diseases. As a result of the analysis of scientific articles, it was revealed that biotechnologies in medicine are mainly used to eliminate genetic diseases, create vaccines and carry out prevention.

**Key words:** *gene therapy; neonatal screening; DNA; vaccine; stem cells.*

Relevance: Biotech is disrupting how we approach health, medicine, and agriculture.

The development of breakthrough health initiatives from biotech will transform our future as we tackle global problems including disease, environmental pollution, and food management.

The purpose of our work is to analyze the modern achievements of biotechnology in the field of medicine.

Objectives:

1. Consider global trends in biotechnology in the field of medicine
2. Consider the role of biotechnology in disease prevention
3. Consider drugs and vaccines used to treat diseases

Russia: Russia conducts truly unique developments in the field of gene therapy of hereditary diseases. For example, neonatal screening.

Newborn screening is a blood test that allows early diagnosis of at least 50 congenital diseases.

This study is conducted in the first 10 days of a child's life, but the exact date may vary significantly depending on circumstances.

Neonatal screening is performed for the following diseases: classical phenylketonuria; phenylketonuria; congenital hypothyroidism with diffuse goiter; congenital hypothyroidism without goiter; unspecified cystic fibrosis (cystic fibrosis); galactose metabolism disorder (galactosemia); adrenogenital disorder, unspecified (adrenogenital syndrome);

The method is by far the most accurate way of early diagnosis of genetically determined pathologies.

This makes it possible to identify serious congenital pathologies and dangerous hereditary diseases in the first days of a child's life, for which there is already an effective treatment.

USA: gene therapy, genetic material is delivered into patients' bodies with the objective of replacing or correcting faulty DNA. Several gene therapies recently have been approved in the United States to treat a variety of disorders: a rare eye disease called Leber congenital amaurosis, spinal muscular atrophy in infants, and hemophilia B in adults. Thus, Leber's amaurosis manifests itself in the first months of life and leads to a weakening or complete loss of vision due to a mutation of the RPE65 gene responsible for the production of photosensitive cells. The new therapy is carried out as follows: a healthy version of the RPE65 gene is attached to a genetically modified harmless virus, which is then injected into the patient's eye. Retinal cells begin to produce the missing protein.

U.K: by recruiting cancer patients, scientists will be able to build more detailed understanding of how their DNA affects their susceptibility to disease and response to treatment. As well as the potential to benefit patients in the UK, this could also help in the global fight against cancer.

A test is performed on a cancer patient's tumour, which is compared to healthy cells from a sample of blood and saliva. The testing happens alongside the normal care and involves a small sample of the tumour being analysed in much more detail by scientists.

As part of the project, scientists are conducting pioneering work to overcome the challenge of extracting enough DNA from the tumour that is of the right quality to be sequenced. This is a problem that no country has solved and underlines the UK's position as a world-leader in research and cutting-edge medical technology.

Japan: three-dimensional (3D) brain organoids derived from human pluripotent stem cells (hPSCs), including embryonic stem cells (ESCs) and induced pluripotent stem cells (iPSCs), appear to recapitulate the brain's 3D cytoarchitectural arrangement and provide new opportunities to explore disease pathogenesis in the human brain.

Studies using patient-derived brain organoids have already revealed novel insights into molecular and genetic mechanisms of certain complex human neurological disorders such as microcephaly, autism, and Alzheimer's disease. Furthermore, the combination of hiPSC technology and small-molecule high-throughput screening (HTS) facilitates the development of novel pharmacotherapeutic strategies, while transcriptome sequencing enables the transcriptional profiling of patient-derived brain organoids.

India: Indian biotech companies have made massive strides with vaccine development, as Indian biotechnology industry growth is driven by vaccines and recombinant therapeutics. In December 2022, the world's first COVID-19 intranasal vaccine, iNCOVACC was launched, which has been developed by Bharat Biotech. The Serum Institute of India partnered with US company Novavax to manufacture their Covid vaccine (NVX-CoV2373) for the US market. India also administered the world's first DNA vaccine – ZYCOV-D in Patna, which was developed by Ahmedabad-based vaccine manufacturer Zydus Cadila. Bharat Biotech has also received permission from the DCGI to start trials of its intranasal booster dose in India.

Thus, biotechnology is currently one of the most promising areas that is developing in many areas of human activity. New technologies make a huge contribution to ensuring the safety of human health and its strengthening. With the help of biotechnologies, it is possible to identify genetic diseases, thanks to them vaccines are produced, synthetic tissues and organs can be created. Biotechnologies can also reduce the level of infectious diseases, change the likelihood of life-threatening conditions in people around the world, and develop treatment methods specific to a particular person in order to minimize the health risk.

## THEMATIC HEADINGS

62.00.00 Biotechnology

62.01.11 Current state and development prospects

## WHEY PROTEINS: PROPERTIES AND METHODS OF ISOLATION

Motovilova M.E., 1<sup>st</sup> year master student

Scientific advisers: **Kotova N.V.**, Ph.D (chemistry), associate prof., department of biotechnology,  
**Efimova A.A.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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, 197376, Russian Federation  
**E-mail:** margarita.motovilova@spcpcu.ru

The article presents the composition of whey (milk serum), the properties of whey proteins and methods for their determination. In addition, existing methods for isolating whey proteins are presented.

**Key words:** *whey, lactoferrin, lactoperoxidase, protein, lactalbumin, lysozyme, membrane methods, isolation, sorption, chromatography.*

It has been established that the problem of rational use of whey has not been completely solved in any country. Approximately 50% of the whey produced during the production of cheese, cottage cheese and casein (1.5–3 million tons/year) is disposed of, and this significantly worsens the environment and undoubtedly leads to the loss of valuable products. Whey proteins are valuable biologically active substances; they can be used in the food industry and pharmaceutical industry, which explains the prospects and feasibility of their isolation from whey.

Limitations in whey processing are the lack of effective equipment, the complexity of whey processing, and the unprofitability of the processing methods which are already used. All the above confirms the relevance of the work.

The aim of this work is to study the composition and properties of whey proteins, as well as methods for their isolation.

The following tasks can be set:

- Study of literary sources containing information on the composition of whey (in particular, proteins);
- On the functions and characteristics of the proteins included in this composition;
- On existing methods for determining and isolating proteins from whey.

Whey is a byproduct obtained during the production of cheese, cottage cheese, and casein. Approximately 50-60% of solids pass into whey from milk.

The composition and properties of whey depend on the degree of transition of milk components into whey, the equipment and technology used, and the initial content of these components in milk.

Table presents the physicochemical properties and composition of various types of whey.

**Table – The physicochemical properties and composition of various types of whey**

Property	Whey type		
	cheese whey	casein whey	curd whey
Solids percentage, %	4,5 – 7,2	4,2 – 7,4	4,5 – 7,5
Including:			
Milk fat	0,05 – 0,5	0,05 – 0,4	0,02 – 0,1
Protein	0,5 – 1,1	0,5 – 1,4	0,5 – 1,5
Lactose	3,9 – 4,9	3,2 – 5,1	3,5 – 5,2
Mineral salts	0,3 – 0,8	0,5 – 0,8	0,3 – 0,9
Acidity, °T	15 – 25	50 – 85	50 – 120
Density, kg/m <sup>3</sup>	1018 – 1027	1019 – 1026	1020 – 1025

The main proteins in cow's milk are whey proteins:  $\beta$ -lactoglobulin and  $\alpha$ -lactalbumin are low molecular weight proteins that make up 70-80% of the total whey protein; proteins such as bovine serum albumin, immunoglobulins, and casein fractions are also present. Lactoferrin, glycopeptides, protease peptones, and lactoperoxidase are present in smaller quantities. Each type of proteins will be discussed further in more detail.

Casein is a phosphoprotein that performs a structural function; it also transports calcium, phosphorus and magnesium. The molecular weight of its fractions is 19-25 kDa. In milk, casein is complexed with calcium phosphate.

Whey proteins remain after casein is precipitated from milk by acid.

$\beta$ -lactoglobulin makes up 50 – 54% of whey proteins, its isoelectric point is at pH 5.1. It is present as a dimer of two 18 kDa chains in raw milk. When heated to 30, it denatures, participates in the transport of substances (lipophilic compounds – tocopherol, vitamin A), this protein is also an inhibitor of plasmolysis.

$\alpha$ -lactalbumin makes up 20–25% of whey proteins, its molecular weight is about 14 kDa. It is thermostable and capable of reversible denaturation (renaturation). This protein is necessary for the synthesis of lactose from monosaccharides. It is used as an additive to baby formula.

Immunoglobulins are high molecular weight proteins and antibodies. They have agglutination properties, have a molecular weight of at least 150 kDa, they are also thermolabile. In milk they make up approximately 1.9-3.3 % of the total protein.

Serum albumin has a molecular weight of about 69 kDa, is found in small quantities, and is responsible for maintaining the blood pH, from where it passes into milk. It has lipid-binding properties and promotes lipid oxidation.

The properties of lactoferrin will be described below. It is a glycoprotein from the transferrin family. Its isoelectric point is pH 8.7, molecular weight is 76 – 80 kDa. It performs a transport function (transports iron), inhibits free radicals, and has protective properties (indirectly interferes with the development of unfavorable microbiota, which require iron ions for growth). Inhibits the growth of pathogenic bacteria and fungi. It also promotes the growth of bifidobacteria. This protein is a natural antioxidant. It is an excellent basis for preparing a breast milk substitute that will not cause allergies, and at the same time will have all the healing and immunostimulating properties.

Fat globule membrane proteins are part of the structure of fat globule membranes and give them stability. Their molecular weight is about 45 – 200 kDa. They make up 1-4% of the total protein.

In addition, milk also contains a variety of enzymes. Most of the native enzymes pass into milk, formed in the cells of the mammary gland (these are lactoperoxidase, lysozyme, alkaline phosphatase, xanthine oxidase), the remaining enzymes pass into milk from the blood of the animal. There are also microbial enzymes produced by milk microorganisms.

Lactoperoxidase imparts bactericidal properties to whey. It forms a lactoperoxidase antibacterial system with thiocyanate and hydrogen peroxide and can inhibit the growth of iron-degrading bacteria. It catalyzes the oxidation of organic and inorganic compounds with hydrogen peroxide. Its molecular weight is about 82 kDa, its isoelectric point is at pH 6.8. Milk contains from 30 to 100 mg/l lactoperoxidase.

Lysozyme (muramidase) is an antibacterial factor – it hydrolyzes 1,4- $\beta$ -glycosidic bonds in the peptidoglycan of the bacterial cell wall, leading to its destruction, activates phagocytosis and the formation of antibodies. Its molecular weight is 14.3 – 14.6 kDa, and its isoelectric point is pH 10.7.

Regarding the use of whey proteins, they have significant nutritional value associated with a high content of essential amino acids, high solubility, gelling ability, and emulsifying properties. In this regard, whey proteins can be used as a functional food additive in baby formula. Whey protein supplements can strengthen the immune system. They affect immune cells, the secretion of cytokines, and antibodies. Serum lactoferrin provides protection to postoperative patients by regulating the immune system and reducing the risk of infections.

It is possible to use the following methods to study the protein composition of whey: Lowry method (colorimetric method), Kjeldahl method, Duma's method, gel electrophoresis, which are described in the relevant GOSTs.

Next, methods for isolating proteins from whey will be described. Currently, several of them are known: thermal, thermochemical, chemical, mechanical, electrical.

Thermal methods are based on the isolation of proteins by thermal coagulation at 90-95°C during 20-30 minutes. The protein yield from cheese whey is 23%, and from curd whey is about 40%. Thermal methods are the most investigated and simple, but they are characterized by a low degree of protein release and high energy intensity.

Thermochemical coagulation involves heating to 92°C and acidifying the whey with mineral and organic acids, for example: hydrochloric, acetic, phosphoric. Protein yield can be up to 55%.

Chemical coagulation involves adding calcium to the whey. A yield of over 50% protein can be obtained.

Electrical methods are based on electrothermal and electrochemical coagulation – using soluble aluminum electrodes. Aluminum hydroxide serves as an activator of the process of protein release. Electrothermal coagulation is carried out at a pH of 5.5-6.0 and a temperature of 30-40 °C. The disadvantage of electrical methods is the presence of poorly soluble and difficult-to-use precipitates.

Mechanical methods include methods such as ultrafiltration, gel filtration, ultra-centrifugation. Membrane methods are the separation of solutions through a semi-permeable membrane. These methods will be discussed in more detail below. Gel filtration is a process of molecular sieve chromatography of water-soluble substances. A molecular sieve is a three-dimensionally cross-linked polymer that swells in water to form a gel. Ultra-centrifugation is the separation of proteins under the influence of centrifugal force.

Mechanical methods have a theoretically high degree of protein yield, while energy costs are low. However, these methods are time-consuming and require complex and expensive equipment.

Membrane methods will be described below. They are one of the widely used ones. These include reverse osmosis, nanofiltration, ultrafiltration, microfiltration and electrodialysis.

Membrane processes are based on the separation of various components of a liquid substrate, such as whey, using membranes of varying porosity. This allows the system to be divided into two fractions: concentrate (contains high molecular weight compounds) and filtrate (a solution of lactose, mineral salts and other low molecular weight compounds), depending on the size of the component molecules. Membranes act as a «molecular sieve», allowing smaller molecules to pass through and retaining larger molecules.

The use of various membrane processes allows not only to isolate components from the system, but also to concentrate them without changing their native properties. This opens up opportunities for obtaining products with different compositions and properties. Membrane methods allow whey to be processed with maximum yield and minimum waste. Ultrafiltration is the most suitable method among those listed for the isolation of protein fractions.

In addition to those listed earlier, sorption-chromatographic methods are used to isolate proteins from whey. Thus, in a study of sorption-chromatographic isolation and purification of biologically active whey proteins, a fractional elution method was developed to separate ballast proteins from the complex of biologically active proteins, as well as to separate lactoferrin/lactoperoxidase and lysozyme. For this purpose, among other things, the sorption process on the following ionic and nonionic sorbents was studied: KU-23; Purolite C 150; Purolite C 160; Polysorb; Purolite C 115 E; Biocarb.

Thus, existing methods for isolating proteins from whey were reviewed. The positive and negative aspects of these methods are noted. Sources containing information on the composition of whey, including protein, and the functions and characteristics of these proteins were studied.

## THEMATIC HEADINGS

62.00.00 Biotechnology

62.09.99 Other types of biotechnological raw materials

УДК 661.12

### INORGANIC SUBSTANCES IN PHARMACEUTICAL PRODUCTS

Otarbaeva D.B., 1<sup>st</sup> year student, Faculty of Pharmacy

Scientific adviser: Kliauta O.S., senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0009-0007-7643-4840)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: dinara.otarbaeva@spcpcu.ru

This article examines examples of inorganic substances in medicines in comparison with earlier and current production and sale of medicines. This article examines the composition of modern medicines, which inorganic substances are found in drugs.

**Key words:** *drug, pharmaceutical product, inorganic substance, development, metals, drug delivery, salts.*

Inorganic substances play a significant role in the development and formulation of pharmaceutical products. While organic compounds often take the spotlight in discussions about medicinal chemistry, inorganic substances have their own importance in the pharmaceutical industry. In this article, we will delve into the role of inorganic substances in pharmaceutical products, their applications, and their impact on healthcare.

Inorganic substances encompass elements and compounds that do not contain carbon-hydrogen (C-H) bonds. Their utility in pharmaceuticals spans a wide range of applications, from providing essential nutrients and minerals to facilitating drug delivery and enhancing therapeutic efficacy.

One of the key applications of inorganic substances in pharmaceuticals is in the development of mineral and vitamin supplements. Minerals such as calcium, magnesium, iron, zinc, and others are crucial for maintaining the body's normal physiological functions. They are often included in pharmaceutical products to address nutritional deficiencies or to support specific health needs. For example, iron supplements are commonly used to treat iron-deficiency anemia, while calcium and vitamin D supplements are prescribed to support bone health.

Inorganic compounds also serve as excipients in pharmaceutical formulations. For example, magnesium stearate, an inorganic salt, is widely used as a lubricant and flow aid in the production of tablets and capsules. Similarly, silica and calcium carbonate are employed as binding agents and fillers in pharmaceutical formulations. These inorganic excipients contribute to the physical characteristics of the final dosage forms, ensuring their stability, flow properties, and manufacturability.

In addition, inorganic substances are utilized in drug delivery systems. Nanoparticles composed of inorganic materials, such as gold, silver, and silica, are being investigated for their potential as carriers for targeted drug delivery. These nanocarriers can enhance the bioavailability and pharmacokinetics of therapeutics, and have shown promise in applications ranging from cancer therapy to imaging contrast agents.

Furthermore, inorganic substances are used in the development of contrast agents for medical imaging. Compounds containing elements like iodine, barium, gadolinium, and others are commonly employed in X-ray, CT scans, and magnetic resonance imaging (MRI) procedures to improve visualization of internal body structures and functions.

An additional area where inorganic substances make a substantial impact is in the field of antacids and antiperspirants. Inorganic salts, including aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, and sodium bicarbonate, are commonly used as antacids to neutralize stomach acid and alleviate indigestion. These substances provide relief from acid-related gastric conditions by buffering the acidity in the stomach.

There are preparations based on iron sulfate. They are prescribed for insufficient iron levels in the blood or poor clotting. More often, as a food supplement, but sometimes as a medicine. For example, with prolonged bleeding or anemia. Examples of drugs based on it can be considered «Tardiferon», «Hemofer prolongatum» and «Ferrogradument». Such drugs can be found in the form of drops, pills, tablets.

You can find drugs based on potassium iodide, which are prescribed for the treatment of thyroid diseases or to replenish iodine in the body. Drugs can be found more often in tablets, but sometimes in drops, lozenges. Examples of drugs: «Yodbalance», «Yodomarin», «Potassium iodide renewal».

For physiological solutions or solutions for injection of infusions, solutions of sodium chloride, which is known to us as table salt, are used. It can be found everywhere: in hospitals in IV bags, in the form of ampoules, etc. But there are also drugs for rinsing the nose with a runny nose or nasal congestion. For example, «Aquamaster», «Linaqua».

Sodium thiosulfate is sold in ampoules for intravenous injection in cases of cyanide poisoning. Solutions of sodium tetraborate («Sodium tetraborate»), silver nitrate are used for disinfection, antimicrobial, bactericidal, cauterizing and antiseptic applications. For the latter, an example is a «Lapis pencil».

To replenish zinc in the body, preparations based on sulfate of this metal are used. For example, «Zincteral» in tablets. It is also prescribed for baldness, skin problems and other manifestations of zinc deficiency.

If a person suffers from heart or liver failure, he is prescribed the drug «Trisol». The preparation is based on potassium chloride, sodium bicarbonate and sodium chloride. They are released in the form of ampoules for infusions. It is prescribed, among other things, for acute dysentery and toxicoinfections.

In case of exacerbation of gastritis, poisoning or heartburn, drugs based on calcium and magnesium carbonates, aluminum phosphate («Phosphalyugel») are prescribed. These are chewable tablets: Rennie, Heartburn pills, Retto.

While inorganic substances offer numerous advantages in pharmaceutical products, it is essential to consider potential risks and side effects associated with their use. Caution must be exercised in ensuring their purity, safety, and compatibility with other components of the drug formulation. Furthermore, strict regulatory oversight and quality control measures are imperative to mitigate potential adverse effects and ensure the efficacy of the final products.

Overall, the role of inorganic substances in pharmaceutical products is multifaceted and continues to evolve as advancements in science and technology open new possibilities for their use. While organic compounds remain a cornerstone in drug development, inorganic substances contribute significantly to the effectiveness and functionality of many pharmaceutical formulations.

However, the use of inorganic substances in pharmaceuticals requires meticulous attention to quality, safety, and regulatory compliance. Rigorous research, evaluation, and characterization of these substances are critical to ensure their purity, stability, and lack of potential toxicity or adverse effects.

Moreover, the pharmaceutical industry must adhere to stringent guidelines and standards to meet the safety and efficacy requirements of regulatory authorities when using inorganic substances in drug development. Comprehensive risk assessments and thorough testing are essential to comprehend the impact of these substances on patient health and to mitigate potential harm.

As technology advances, so does the potential for innovative applications of inorganic substances in pharmaceutical products. Nanotechnology, advances in material science, and novel drug delivery systems present exciting avenues for utilizing inorganic compounds in new and groundbreaking ways. These developments hold the promise of enhancing drug efficacy, bioavailability, and patient outcomes.

In conclusion, inorganic substances play a vital, albeit often overlooked, role in the pharmaceutical industry. Their applications extend across a diverse array of pharmaceutical products, from nutritional supplements and drug delivery systems to medical imaging agents. As the realm of inorganic pharmaceuticals continues to evolve, it is crucial to maintain a balance between harnessing their potential benefits and safeguarding patient safety and well-being.

As research and development in this area continue to expand, collaboration between scientists, regulatory bodies, and industry stakeholders is essential to ensure that the incorporation of inorganic substances in pharmaceuticals is carried out with the utmost care and responsibility.

Ultimately, a thorough understanding of the potential benefits and risks associated with these substances will enable the pharmaceutical industry to leverage their full potential in advancing healthcare and improving patient outcomes.

In conclusion, inorganic substances play a multifaceted role in the development and functionality of pharmaceutical products. Their diverse applications encompass essential nutrients, excipients, drug delivery systems, contrast agents, and therapeutic compounds. As research and technology continue to advance, the potential applications of inorganic substances in pharmaceuticals are likely to expand, offering new opportunities to improve healthcare outcomes and address unmet medical needs. Nevertheless, rigorous evaluation and safety considerations must be upheld to harness their full potential in pharmaceutical products.

#### THEMATIC HEADINGS

61.45.15 Research and development in the field of technology of chemical and pharmaceutical products

61.45.29 Inorganic pharmaceutical substances

YAK 81-139

#### INNOVATIVE DIGITAL PLATFORMS IN TEACHING PHARMACEUTICAL ENGLISH: EXPANDING PROFESSIONAL GROWTH OPPORTUNITIES

Pachatkova R.S., 2<sup>nd</sup> year student

Scientific adviser: **Bobysheva T.V.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages  
and Cross-Cultural Communication

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14 Professor Popov St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** pachatkova.regina@spcpu.ru

This article explores the impact of digital educational platforms on the process of teaching pharmaceutical English, taking into account the needs of professionals in this field. The article analyzes the features of the choice and use of digital educational resources, as well as their impact on the development of communication skills, understanding specialized vocabulary and mastering

professional terminology. The advantages and limitations of digital educational platforms in the context of teaching pharmaceutical English, as well as new opportunities that they open up for professional development in this industry, are also discussed.

**Key words:** *digital educational platforms, training, pharmaceutical English, new opportunities, professional development, online learning, foreign language.*

In the modern world, English has become an indispensable tool for interaction and information exchange in many fields, especially in the field of pharmacy. In this regard, there is a need for new effective methods of teaching pharmaceutical English that would be accessible and convenient for professionals in this field. The introduction of digital educational platforms in teaching pharmaceutical English can offer new opportunities for the professional development of pharmacists.

The purpose of this work is to study and analyze the possibilities of using digital educational platforms in teaching pharmaceutical English, as well as their impact on the professional development of pharmacists. The objectives of the research are to study the market of various digital platforms designed for learning English, as well as to assess their impact on the development of specialized vocabulary and communication skills, as well as to identify the advantages and limitations of using digital educational platforms in vocational training, and to develop recommendations for their effective use for professional development in pharmaceutical industry.

By introducing new techniques, digital technologies are also included in the learning process, making it interesting and effective. Currently, mobile applications and online services available on mobile phones, tablets, laptops and other electronic devices are becoming increasingly popular. Thanks to these devices, this method of learning a foreign language has led to the formation of e-learning (e-Learning – Electronic learning) of a new direction - mobile foreign language learning (mLearning – Mobile learning).

Digital tools used to manage the process of mastering a foreign language determine the development of such areas as communication skills, interactive interaction, communicative authenticity, visualization of educational material and the development of linguistic creativity. Modern multimedia technologies in the practice of teaching foreign languages contribute to the free learning of orientation in a foreign language environment, providing information support and imitation of real communication.

The issues of the sufficiency of the use of digital technologies in the educational process have not yet been fully developed and their negative impact on students has not yet been fully realized. As a result, there is a problem of «information glut», uncontrolled and irregular use of information in education. There is a concept of content «blindness», when the uncontrolled search for information by participants in the educational process becomes more important than using digital tools to complete tasks and achieve goals.

The use of digital technologies in foreign language courses can be implemented on various online platforms, in any mode of study - full-time, part-time, independent or remote - and with any number of students. However, attention should be paid to the actual intended use of digital tools, to the time allotted for exercises using digital content in the general lesson plan, as well as to the color scheme and legible font of video resources in order to avoid tiring students.

This article examines online resources that integrate audiovisual information, using the example of «YouTube», the world's largest video hosting service, the «Quizlet» application, as well as online courses «goFLUENT», specializing in the development of language skills for work in the field of healthcare and pharmaceuticals.

Consider the «YouTube» video service. The features of its functioning are as follows: 1) openness, accessibility and editability of its application in the educational process; 2) the possibility of quickly and easily creating new digital objects: presentations, texts, images, video and audio files; 3) the existence of video materials in the original version in a foreign language; 4) the possibility of re-watching videos and completing assignments for them online and offline; 5) availability on all digital platforms.

«YouTube» is a convenient platform for teaching English in the pharmaceutical industry, offering a wide range of educational videos on medical terms, pharmaceutical terminology and drug production. Materials created by qualified pharmacists, medical professionals and English language teachers are also available here, which provides extensive knowledge and experience in this field. In addition, on YouTube you can find authentic material in English – lectures, interviews with experts, webinars, which helps to expand vocabulary and understand specialized vocabulary. The flexibility and accessibility of the content allows students to learn English at a time and place convenient for them, according to their individual schedule and pace.

«Quizlet» is the most popular application for mobile devices, used both individually and in group English language learning. Its peculiarity lies in the compilation of «flip cards», which can be filled out independently with the necessary vocabulary. On one side, the word is presented in Russian, on the other side – in English, and the entire vocabulary is voiced. In addition to the cards, the application itself compiles various games based on the material being studied. «Quizlet» is also convenient to use for group learning: after passing a new lexical topic, the words are added by the teacher to the application and sent to students using a link as homework for their further consolidation. Also, often when using digital devices and digital educational resources, the «inverted classroom» model is used, the essence of which is to independently study new material and then work it out in the classroom. With this model, cards with words in the application are compiled by the teacher before the start of the lesson and sent to students for familiarization or memorization, after which they are fixed in the classroom.

«goFLUENT» is a language course specially designed for healthcare and pharmacy professionals. The service offers students medical vocabulary and terminology, relevant videos on healthcare topics in English, relevant articles from various scientific journals and collections. But the main distinguishing feature is the analysis of typical situations with practical recommendations relevant to healthcare and pharmaceutical workers. With the help of «goFLUENT», students or employees of the pharmaceutical industry can independently, with the help of a certified teacher or in groups, learn English, practice business writing and professional oral speech in an online format and return to the material they have studied at any time.

Unfortunately, electronic learning tools, including mobile applications, are not everywhere a popular way to learn a foreign language, since not all teachers are aware of their effectiveness or do not have «ICT competence» (ICT – information and

communication technologies). «ICT literacy is the use of digital technologies, communication tools and/or networks to access, manage, integrate, evaluate and create information.» Among other problems hindering the effective use of applications are the lack of unstable Internet connection, as well as some resistance or unwillingness of students to study in such a format, which is caused by the «fear of the unknown.»

Based on the digital services presented above, a comparison was made that revealed the advantages and disadvantages of each service. The results of the comparison are presented in Table.

**Table – Comparison of digital services**

Comparison criteria	«YouTube»	«Quizlet»	«goFLUENT»
<b>The need to connect to the Internet</b>	Necessary	Not obligatory	It is necessary only in the case of classes in a group or with an individual tutor
<b>The cost of using the service</b>	Is free	It's free, but there is a paid subscription that adds some features	For a fee
<b>The opportunity to study in groups</b>	It is possible if the group is organized within the same audience	Possible	Possible
<b>The opportunity to study individually</b>	Is present	Is present	Is present
<b>The ability to return to the material covered</b>	Is present	Is present	Is present
<b>Awareness of the resource</b>	Widespread	Poor	Extremely small
<b>Ease of use by pharmaceutical industry workers</b>	It is necessary to independently search for reliable sources of information, there is a lot of unreliability	It is convenient for use both in pharmaceutical universities / technical schools and in self-study due to the self-configuration of the application	It is extremely convenient, as the service is specially designed for specialists in the field of healthcare and pharmacy
<b>The convenience of creating your own materials for repetition or vocabulary assimilation</b>	Requires special knowledge and skills	The application offers step-by-step instructions for its functions	It is impossible to create your own materials, but it is possible to disassemble something again with a teacher

According to the results of the comparison, it was revealed that the most accessible and well-known video service is YouTube, but it has a big drawback – a large amount of unreliable information that is difficult to verify without reliable sources, which makes individual training difficult. goFLUENT online courses are the most convenient for specialists in the field of pharmacy, but the training is paid, and very few people know about the service. The Quizlet app is the most beneficial for teaching pharmaceutical English, both individually and in groups.

The study of digital educational platforms in the context of teaching pharmaceutical English allows us to conclude that these platforms open up new prospects for professional development in this industry. Learning using digital resources demonstrates effectiveness in expanding specialized vocabulary, developing communication skills and enriching professional knowledge. It is important to continue research in this area in order to make optimal use of digital educational platforms in professional training in the pharmaceutical field.

#### THEMATIC HEADINGS

16.01.45 Teaching linguistics

16.31.51 Linguistic issues of language teaching

76.01.33 Terminology. Reference literature. Educational literature

YAK 54:057

#### KINETICS STUDY OF P-AMINOPHENOL ACETYLATION

**Rakultseva O.A.**, 1<sup>st</sup> year master student

Science advisers: **Friedman I.A.**, D. of Technical Sciences, professor,

**Efimova A.A.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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:** olga.rakulceva@specpu.ru

This article shows that the chemical process of p-aminophenol acetylation is based on a complex system of series-parallel reactions. The research substantiates the necessity to optimize the process of paracetamol synthesis on the basis of informative

models. It obtains and analyzes main impurities of paracetamol (4-aminophenyl acetate and 4-acetamidophenyl acetate) and studies the acetylation kinetics of p-aminophenol and paracetamol with acetic anhydride in acetic acid.

**Key words:** *paracetamol, p-aminophenol, acetylation, acetic anhydride, kinetics, side-reactions, by-products.*

Paracetamol (4-n-acetylaminophenol) is a substance related to antipyretics and non-narcotic analgesics. Along with acetylsalicylic acid, it is the largest tonnage APIs (Active Pharmaceutical Ingredient). In the Russian Federation it belongs to the Vital and Essential Drugs («Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты»). Currently there is no production of paracetamol in Russia. Among the goals of the PHARMA-2030 program should be restoring this production. The needs of the Russian Federation in this substance can be estimated at about (1500...2000) tons per year.

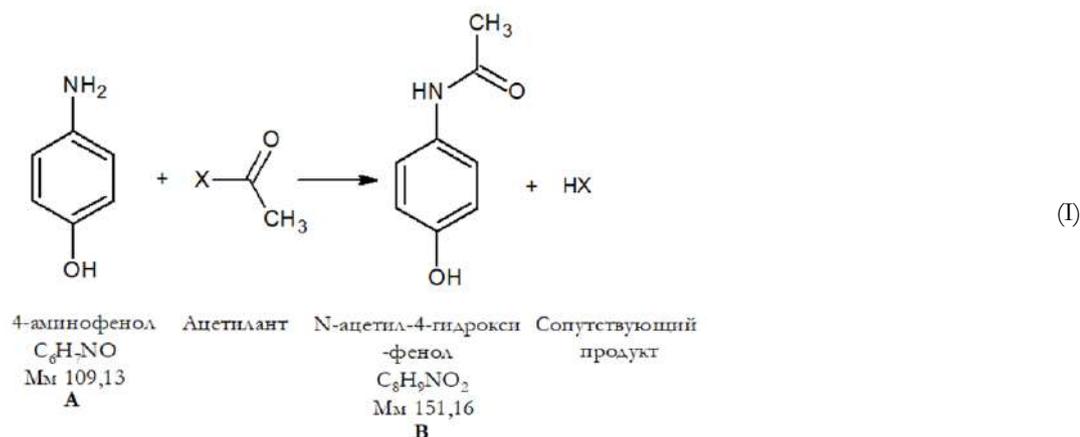
Nowadays the restoration of domestic production of paracetamol is urgent and corresponds to the objectives of PHARMA-2030. The most promising way seems to be the creation of continuous production of paracetamol; at the same time, the conditions of the process should be optimized to obtain a product of high quality (purity) with maximum yield, the minimum amount of material and energy resources consumed and the minimum amount of non-utilizable waste.

It is impossible to solve this problem without studying and understanding the process.

The aim of this research is to study the kinetics of the p-aminophenol acetylation process. To achieve it there were formulated the following objectives:

1. Extraction of purified standard samples of p-aminophenol, paracetamol and main impurities.
2. Study of the kinetics of side reactions.
3. Study of target reaction kinetics against background of side effects in the temperature range from 50 to 80 °C.

The chemical production scheme is based on the N-acetylation of p-aminophenol [3]:

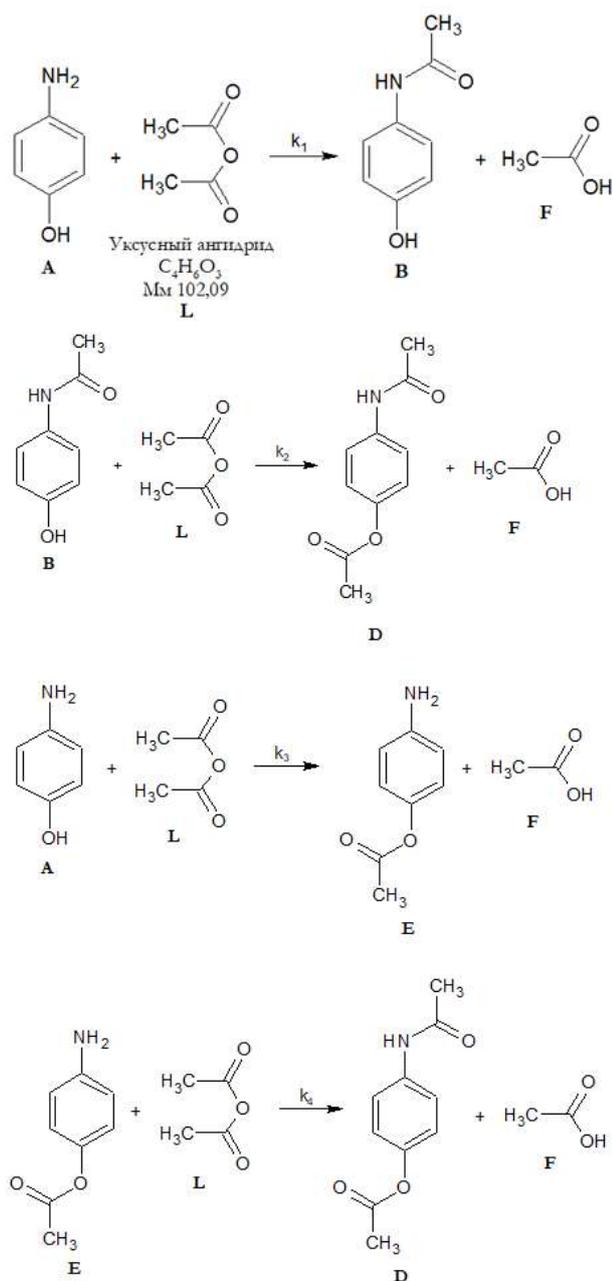


Where X = OH (acetic acid); CH<sub>3</sub>CO- (acetic anhydride); Cl (acetyl chloride)

In the research process, it was shown why acetic anhydride acetylation should be the target of optimization.

It is known that acetylation of aminophenol with acetic anhydride is an irreversible second-order reaction. There is every reason to believe that the side reactions are also irreversible second-order reactions. This assumption allows us to formulate a mathematical description of the process.

For a detailed representation of the synthesis scheme and the processes involved, let's present the production of the target and by-products in the form of separate reactions.



The kinetic model of the process in a closed system can be expressed by the following system of differential and algebraic equations:

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

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

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

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

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

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

$$\frac{dC(D)}{d\tau} = C(L)[k_2C(B) + k_4C(E)] \quad (7)$$

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

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

The ratios (1) to (9) show that the studied process is quite complex. In addition, it belongs to an interesting class of chemical processes with a common reagent – in this case it is acetylant. This circumstance allows to proceed to the system of parametric equations of relative selectivity by dividing the kinetic equations by equation (4).

Thus, the concentration ratios of target and by-products are only a function of themselves and the ratio of the kinetic constants of the corresponding reactions. For normal adiabatic (single-potential hypersurface) reactions, the kinetic coefficients depend almost exclusively on temperature.

In addition, if the above assumption is correct, then all reactions are of the same order (second). In this case, the relative selectivity of the process does not depend on the type of reactor used and the concentration profile of the process. Clearly, the selectivity and yield of the target product of paracetamol should be affected only by the temperature and also by the depth of the reaction (conversion).

Standard samples of p-aminophenol, paracetamol and 4-acetamidophenyl acetate were obtained. 4-aminophenyl acetate was obtained, but not cleared to the end.

The reaction kinetics of acetylation were studied in reverse order.

1. Paracetamol acetylation (PAA) reaction to form a 4-acetamidophenyl acetate. This is a relatively slow reaction; studying it against a much faster underlying reaction is difficult.

2. Reaction of p-aminophenol acetylation (PAP) to form paracetamol (PAA).

The work used equivalent amounts of amines and acetanhydride. This simplifies the kinetic equations and improves the accuracy of the results.

The sampling intervals were as follows:

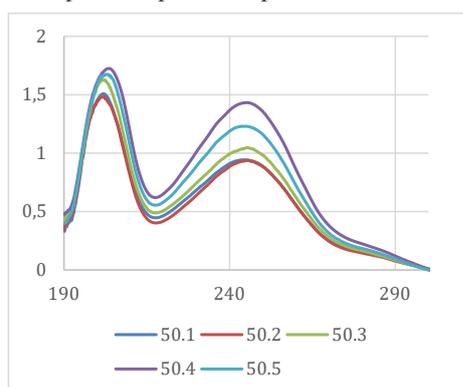
**Table 1 – Sampling time**

Temperature, °C	Sampling time after reaction start, min				
	1	2	3	4	5
50	45	90	150	210	300
60	30	60	120	180	240
70	20	45	60	120	180
80	15	30	60	90	120

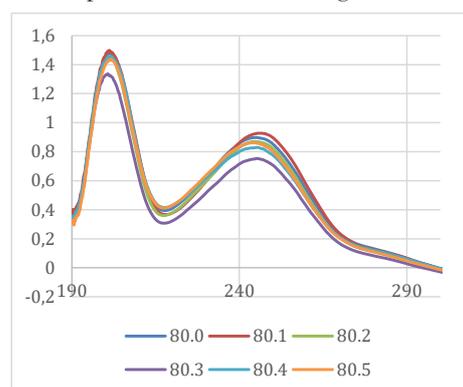
There were used the following downloads: paracetamol  $7.528 \pm 0.032$  g [ $49.800 \pm 0.212$  mmol], p-aminophenol  $5.218 \pm 0.231$  g [ $47.816 \pm 2.117$  mmol], acetic acid  $49.929 \pm 0.100$  g [ $831.430 \pm 1.665$  mmol], acetanhydride  $5.218 \pm 0,153$  g [ $49.3300 \pm 1.499$  mmol].

Due to similarity but resolution of spectral properties of aminophenol, paracetamol and by-products and due to moderate reaction speeds (half-turn times of the order of an hour). For kinetics, a sampling method with spectrophotometric measurement of the concentration of substances by a matrix method was chosen.

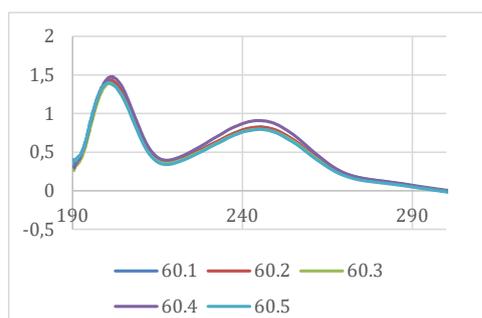
As an example, the spectra of paracetamol and aminophenol acetylation samples at 50 and 80 °C are given below.



(III) Spectra during acetylation of PAA at 50° C



(IV) Spectra during acetylation of PAA at 80° C



(V) Spectra during acetylation of PAP at 60° C

The working wavelength is 245 nm. At this point the products studied are characterized by the following parameters (Table 2).

**Table 2 – Absorption coefficients**

Compound	p-Aminophenol	Paracetamol	4-acetamidophenyl acetate
Molar absorption coefficient $\epsilon_{245}$ , dm <sup>2</sup> /mol	6040	10050	13580

Since only two substances are present in the reaction medium, the total is constant and the absorption spectrum is additive. Then the conversion of the original reagent can be expressed by the following formula:

$$X = \frac{\frac{AV}{mC_{0x}} - \epsilon_2}{\epsilon_1 - \epsilon_2} \quad (10)$$

where  $A$  – measured optical density;

$m$  – sample weight, g;

$C_{0x}$  – mass concentration of the reacting substrate in the initial solution, mol/g;

$V$  – conditional final dissolved aliquot volume, dm<sup>3</sup>;

$\epsilon_1, \epsilon_2$  – molar absorption coefficient reacting substrate and product respectively.

For conditions of equivalence of substrate and acethanhydride reference concentrations, the kinetic coefficient (velocity constant) can be calculated by measured analytically conversion according to the formula:

$$k = \frac{X}{C_0\tau(1-X)} \quad (11)$$

where  $\tau$  – time;

$C_0$  – molar concentration of the reacting substrate in the initial solution, mol/dm<sup>3</sup>.

**Table 3 – Kinetic parameters of reactionc**

№	Temperature, °C	k, dm <sup>3</sup> /(mol·s)	Parameters of the Arrhenius equation
<b>Paracetamol acetylation</b>			
1	61,0	$(8,5 \pm 0,6) \cdot 10^{-6}$	$k_0 = (9,8 \pm 0,5) 10^9$ $E_a = (95,0 \pm 4,0)$ kJ/mol Correlation coefficient $r = 0,99$
2	71,0	$(2,1 \pm 0,3) \cdot 10^{-5}$	
3	82,0	$(7,7 \pm 0,8) \cdot 10^{-5}$	
<b>Acetylation of p-aminophenol</b>			
1	53,0:	$(1,5 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$	$k_0 = (6,6 \pm 0,2) \cdot 10^5$ $E_a = (45,0 \pm 3,1)$ kJ/mol Correlation coefficient $r = 0,95$
2	60,0	$(2,8 \pm 0,4) \cdot 10^{-2}$	
3	70,0	$(5,9 \pm 0,6) \cdot 10^{-2}$	
4	83,6	$(9,8 \pm 0,8) \cdot 10^{-2}$	

The materials presented in this paper allows to draw the following conclusion.

1. The production of paracetamol substance is shown to be a rather complex system of series-parallel reactions. The relationship between these reactions depend in a complex way on the type of acetylant used.

2. It has been demonstrated that all reactions, both target and side ones, are irreversible second-order reactions; as a consequence, the type of reactor used and the mode of the process can affect the velocity, but will not affect the selectivity and yield of the target product paracetamol.

3. Acetylation of p-aminophenol in acetic acid has been found to be a relatively rapid reaction, characterized by an activation energy of about 45 kJ/mol and a half-transformation of a few minutes at times.

4. Secondary O-acetylation of paracetamol has been identified as the main side reaction, which is about 2 orders of magnitude slower. The activation energy of this reaction is quite high – about 95 kJ/mol. It follows that the content of 4'-acetoxyacetanilide will increase with increasing temperature. Therefore, neither excessive temperature rise nor excess exposure is desirable.

#### THEMATIC HEADINGS

31.15.27 Kinetics, homogeneous catalysis, combustion, explosions

31.19.29 Analysis of organic substances

31.21.25 Aromatic compounds

## DIGITAL EDUCATIONAL PLATFORMS IN TEACHING PHARMACEUTICAL ENGLISH: NEW OPPORTUNITIES FOR PROFESSIONAL DEVELOPMENT

**Razhnovskaya V.S.**, 2<sup>nd</sup> year student

Scientific adviser: **Bobysheva T.V.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages  
and Cross-Cultural Communication

St.Peterburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** razhnovskaya.varvara@spcpcu.ru

The article explores current trends in innovation in pharmaceutical science and traces the prospects for the development of this industry. The article analyzes recent advancements in the development of pharmaceutical drugs, research into new methods of disease diagnosis and treatment, as well as technological innovations that impact the production of pharmaceutical drugs. The article also examines the challenges and opportunities faced by companies in this sector, and what new development strategies can lead to more effective use of innovation in pharmaceutical science.

**Key words:** *pharmaceutical science, nanotechnology, medicine, antibiotics, biotechnology, diseases, pharmacogenomics.*

Pharmaceutical science plays a key role in maintaining human health, preventing diseases, and treating various ailments. As we all know, the pharmaceutical industry is constantly evolving, introducing new technologies, methods, and medications, which is of great importance for advancing medical science and improving quality of life. This report will discuss the current trends and prospects of innovation in pharmaceutical science.

The aim of this work is to study the current trends in the field of innovation in pharmaceutical science, analyze the prospects for the development of the pharmaceutical industry based on the latest achievements in drug development, research methods for diagnosing and treating diseases, and technological innovations, identify the challenges and opportunities faced by pharmaceutical companies, and propose development strategies for the effective use of innovation in pharmaceutical science.

One of the key trends in modern pharmaceutical science is the shift towards personalized medicine. Thanks to breakthroughs in genetics and bioinformatics, we are seeing more and more innovations aimed at developing drugs specifically tailored to individual patient needs. This opens up new possibilities for accurately predicting reactions to medications and providing personalized treatment.

Another important trend is the active adoption of cutting-edge methods and technologies, such as biotechnology, nanotechnology, artificial intelligence, pharmacogenomics, and gene therapy. These innovations help in developing more effective drugs, improve the processes of drug research and production, and enable more accurate identification of biological disease markers.

It should also be noted that the expansion of the global market and increasing demand for innovative pharmaceuticals contribute to the emergence of new players in the market. Therefore, the implementation of modern management methods, digitization, and process automation becomes increasingly important to ensure the competitiveness and efficiency of drug development and production.

Undoubtedly, modern trends in pharmaceutical innovation present enormous potential for improving the health and quality of life of people. However, the implementation of innovations also presents some challenges, such as high costs for research and development, regulatory constraints, and complexities in marketing and sales processes.

However, I am confident that the current trends in innovation in pharmaceutical science open up unique perspectives for the creation of innovative products that can significantly improve the effectiveness of treatment and prevent many diseases. It is important to find a balance between innovation and implementation in order to provide the medical community and patients with access to the most advanced technologies and treatment methods.

Based on the above information, a table was formed containing the most promising current trends in innovation in pharmaceutical science.

**Table 1 – Current trends in innovation in pharmaceutical science**

№	The trend	Description
1	<b>The use of artificial intelligence (AI) and data analytics in pharmaceuticals</b>	With the development of AI and data analytics in recent decades, the pharmaceutical industry has been able to accelerate the process of developing new drugs, predict potential side effects, and optimize patient treatment. The analysis of large volumes of data helps to identify patterns that would be impossible to detect using traditional methods.
2	<b>Nanotechnology in pharmaceuticals</b>	Nanotechnology provides the opportunity to create more effective and precisely acting drugs. Nanoparticles can be used to deliver drugs to specific cells or organs, reducing dosages and minimizing side effects.
3	<b>Development of personalized medicine</b>	The use of genetic and molecular technologies makes it possible to create individualized treatment solutions that take into account the patient's genetic characteristics. This improves the quality of treatment and reduces the risk of adverse reactions to drugs.

Based on the above information, a table was created containing the prospects of innovations in pharmaceutical science.

**Table 2 – Prospects for innovation in pharmaceutical science**

№	The perspective	Description
1	<b>Development of new antibiotics</b>	With the increasing number of bacteria resistant to antibiotics, the development of new antibiotics becomes necessary. Research in the fields of microbiology and molecular biology allows for the discovery of new target points for combating infectious diseases.
2	<b>Biotechnology</b>	The application of biotechnology in pharmaceuticals opens new possibilities for creating biological drugs, vaccines, antibodies, and other biologically active substances that may be effective in treating various diseases
3	<b>Pharmacogenomics</b>	Research in pharmacogenomics helps identify genetic characteristics that influence the body's response to treatment. This allows for more accurate treatment selection for each patient, taking into account their genetic profile

Innovations in pharmaceutical science play an important role in improving healthcare quality and the effectiveness of treating various diseases. Modern trends and prospects in this field of science confirm that the development of new technologies and methods in pharmacy will continue to evolve, opening up new opportunities for disease prevention and patient treatment.

### THEMATIC HEADINGS

76.31.31 Pharmacognosy

76.31.33 Biopharmacy

76.31.35 Pharmaceutical chemistry

**УДК 615.322**

### THE USE OF MEDICINAL HERBS IN COSMETICS

**Ryabizova A.A.**, 2<sup>nd</sup> year student

Scientific adviser: **Pirogova N.G.**, Ph.D (pedagogics), associate prof., Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0002-3030-3366)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** ryabizova.anastasiya@spcpcu.ru

Medicinal herbs have been used in medicine since ancient times, and they are still often used in our time, particularly in cosmetics. Products containing plants are popular in the cosmetics market, despite the development of technologies and the emergence of new products. The aim of the research is to explore the advantages and disadvantages of using herbs in cosmetics and to identify which plants are most commonly used for maintaining health and beauty.

**Key words:** *medicinal herb, cosmetics, safety, health, beauty, skincare, haircare.*

Humans have been historically concerned with enhanced appearance, including perfect skin, hair, and shape. Different cultures have used and still use various minerals, animals, plants, and chemical products to care for their skin and physical appearance. This caused chemical and pharmaceutical industries to develop skincare products and cosmetics that billions of people use every day.

A growing portion of this market is represented by natural products, reflecting an increasing awareness of consumers toward the health benefits of natural constituents. Remarkably, there is an excessive tendency of consumers to use herbal-containing cosmetics to implement a natural mode of life. Furthermore, plant-derived active ingredients have been held responsible for the benefits and effects of cosmetic products. Natural cosmeceuticals contain compounds and molecules that may have therapeutic effects against acne, pigmentary disorders, UV irradiation, skin irritation, wrinkles, scarring, thinning hair, and alopecia.

Herbal medicine includes herbs, herbal medications, and finished herbal products. Raw plant components such as leaves, flowers, fruit, seeds, stalks, wood, roots, rhizomes, or other plant parts, whether whole, broken, or powdered, are included in the category of herbs. Along with herbs, herbal materials also include fresh juices, gums, essential oils, resins, and dry powdered herb material. The material may be processed using unique methods in some nations, such as steaming, roasting, or stir-baking it with honey, alcoholic beverages, or other ingredients.

Cosmeceutical products are ones that have both aesthetic and therapeutic properties and are designed to improve skin health and appearance. They are applied topically as creams or lotions, just like cosmetics, but they include active chemicals that affect skin cell activity. Plants are frequently employed in the creation of novel medicinal products for cosmetics and pharmaceuticals. Herbal medications are becoming increasingly popular due to their skin-friendliness and absence of adverse effects.

Advantages of Herbal Medicine:

1. Naturally available

Herbal cosmetics are made by herbs which are easily available from nature; they are free from all the harmful synthetic chemicals. Although herbal cosmetics are prepared by naturally available plant parts and plant extracts, they may be as effective

as synthetic product. e.g. aloe-vera gel and coconut oil. They also consist of natural nutrients like Vitamin E, Vitamin C that beautify the skin and provide nourishment to it. Many consumers are concerned about toxic synthetic chemicals, mineral oils which may be used as ingredients in some cosmetics. People demand more natural products with traceable and more natural ingredients, free from harmful chemicals and effectiveness.

#### 2. Safer to use

As compared to synthetic products, herbal cosmetics are safe to use. They are less allergenic, non-toxic, tested and approved by dermatologists to be safe to use since they are made of natural ingredients.

#### 3. Less side effects

The synthetic beauty products can irritate the skin, and cause rashes on it. Sometimes they might block skin pores and make skin dry or oily. With herbal cosmetics, consumers do not need to worry about any adverse reactions. The natural ingredients used assure no side effects. For example, herbal cosmetics are free from parabens that are the most widely used preservative in cosmetics and can penetrate the skin.

#### 4. Economical to use

Natural cosmetics are not that expensive. In fact, some of these products are more affordable than synthetic ones. An estimate of World Health Organization demonstrates about 80% of world population depends on natural products for their health care, because of side effects inflicted and rising cost of modern medicine. WHO currently recommends and encourages traditional herbal cures in natural health care programs as these drugs are easily available at low cost and are comparatively safe.

However, some advantages of natural cosmetics can turn into drawbacks. One concern in the use of plant ingredients is their variability in composition due to environmental changes and cultivation conditions. These natural ingredients sometimes offer a composition hard to control and low stability in terms of color and activity, and can possibly contain undesired contaminants such as heavy metals. Variations can be seen not only in the composition of secondary metabolites, e.g., flavonoids and anthocyanins, but also in the high molecular weight constituents such as starch and lignin. Standardization can provide an answer to ensure a constant content of an active molecule of interest.

Some more disadvantages of herbal drugs can be highlighted:

1. Herbal drugs have slower effects as compared to allopathic dosage form and they require long term therapy.
2. It is difficult to hide their taste and odor.
3. Most of the herbal drugs are not easily available. The availability of raw materials depends on the region.
4. Manufacturing process is time consuming and complicated.

Examples of some plants widely used in cosmetics and their effects are presented in Table.

**Table – Some plants used in cosmetics and their effects**

Uses	Plant	Common name	Efficacy
Dry skin	Aloe vera	Aloe	Moisturizer Wound healing
Burns and woundhealing	Actinidia Deliciosa	Kiwifruit	Increases collagen Tissue granulation
Scar treatment	Allium	Onion	Reduces inflammation and fibroblast proliferation
Anti-skin aging	Cucumis sativus	Cucumber	Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities Moisturizer
	Camellia sinensis	Tea	Inhibits enzymes such as collagenase, hyaluronidase, and metalloproteinase Antioxidant Improves skin microcirculation
Acne treatment	Melaleuca alternifolia alternifolia	Tea tree oil	Antimicrobial Anti-inflammatory
Eczema treatment	Matricaria chamomilla chamomilla	Chamomile	Anti-inflammatory Antiphlogistic
	Avena sativa	Oat	Anti-inflammatory Antioxidant Skin cleansing

The research has found out that the range of uses of medicinal plants in cosmetic products is quite broad. By using different plants and medicinal forms, it is possible to address a variety of issues, especially those related to the skincare. Several medicinal herbs and their effects have been examined. Despite the fact that the use of medicinal herbs in cosmetics has some limitations, it is very perspective.

### THEMATIC HEADINGS

62.09.37 Plant material

76.29.58 Cosmetology

**PROMOTING INTERNATIONAL COOPERATION THROUGH INNOVATIONS: SINO-RUSSIAN RELATIONS IN BIOTECHNOLOGY AS A CASE-STUDY**

**Safarova E.V.**, 2<sup>nd</sup> year master student (ORCID: 0009-0000-7824-9920),

**Mironenkov A.I.**, 2<sup>nd</sup> year master student (ORCID: 0009-0005-8206-8360)

Scientific adviser: **Naumova E.V.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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:** safarova.ekaterina@spcpu.ru

The article analyses international cooperation between China and Russia in the field of biotechnology, highlighting key innovative projects and research that contribute to scientific progress and technological development in both countries. It focuses on collaborative efforts in medical biotechnology, agrobiotechnology and industrial biotechnology; it also explores perspectives and challenges for future collaboration.

**Key words:** *international collaboration, biotechnology, innovations, China, Russia.*

In the modern world, biotechnology occupies a central place in scientific research and development, offering innovative solutions for a multitude of global challenges, including healthcare, agriculture, industrial production, and environmental protection. China and Russia, two of the largest countries with rich scientific traditions and significant technological resources, recognize the importance of biotechnology as a priority for their scientific and technological development. In recent years, Sino-Russian scientific and technical cooperation in this field has significantly intensified, demonstrating both countries' recognition of the potential of joint research and development to achieve common goals of sustainable development and technological progress. This collaboration gains even greater significance against the backdrop of current global tensions and restrictive measures, positioning the Sino-Russian partnership as a strategic alliance capable of overcoming barriers and contributing robustly to the global scientific community's pursuit of advancement and sustainability.

The objective of this study is to analyse the cooperation between China and Russia in the field of biotechnology as a tool for strengthening international ties and stimulating innovative development of both countries. The paper will examine the main directions and mechanisms of bilateral interaction, key joint projects and programs, as well as issues and prospects for future cooperation in the context of current global and regional challenges.

**Materials and methods.** The research is based on a comprehensive analysis of scientific literature, reports, and articles dedicated to biotechnological cooperation between China and Russia. Methods of comparative analysis, summarization, and systematisation of information are applied.

**Results and discussion.** International cooperation between China and Russia in the field of biotechnology dates back to the last decades of the 20th century when both countries began actively developing their scientific and technological potentials. Initially, the cooperation was primarily focused on academic and research sectors, but over time it expanded to include a wide range of joint projects and programs in key areas such as medical biotechnology, agrobiotechnology, and industrial biotechnology [1].

The biotechnological industry of China and Russia demonstrates significant growth and development, becoming a key element of strategic scientific and technical cooperation between the two countries, aimed at deepening research and development in the field of biotechnology, which in turn contributes to the innovative growth and technological progress of both countries.

In recent years, China has made a significant breakthrough in biotechnology, which is due to state support and investment in research projects and education. The development of biotechnological education has become the foundation for the preparation of highly qualified specialists, contributing to the growth of the country's research potential. The «Made in China 2025» policy focuses on biotechnologies as one of the priority directions, including the development of biopharmaceuticals and genetic research, which is confirmed by the active creation of biotechnological parks and innovation centres [2]. The ten-year plan «Made in China 2025» includes ten industries, among which are information technology, aviation, railways, energy, agriculture (these industries account for 40% of China's industrial production). A distinctive feature of the Chinese plan is preferential access to domestic capital for companies that promote their own technological developments. The idea of the «Made in China 2025» program is to use state opportunities to enhance the competitive dynamics of domestic products in the global markets. By directing substantial amounts of capital to support innovative companies, the state ensures the country's consolidation as a global leader in high-tech industries [3].

China biotechnology market size was over USD 40 billion in 2020 on account of the productive R&D ecosystem, improving healthcare infrastructure and growing exports related to biotechnology products. Export of biotechnology products such as recombinant human insulin, vaccines, recombinant human growth hormones, recombinant interferon, and others, are major revenue contributors for the country. Healthy public and private investments in the Chinese biotechnology sector has accelerated drug discovery and development [4].

Russia, in turn, also demonstrates active development in the field of biotechnologies, largely focusing on medical and pharmaceutical research. Despite facing a number of challenges related to funding and infrastructure, state support in the form of national projects and initiatives contributes to strengthening research capacities and developing innovations in this field [5]. Among the priorities of the Russian Federation's scientific and technical development strategy is the transition to Industry 4.0

technologies and clean (green) energy. This transition allows for new scientific and technical results, significant also for the innovative development of the domestic market. The document envisages two scenarios: importing technologies with partial development of R&D and targeted leadership in new technology markets.

In 2020, China announced the implementation of a new economic model in accordance with the «dual circulation» strategy. Its main idea is to fully leverage the advantages of China's vast domestic market along with attracting foreign investments into the economy. This strategy aims to eliminate dependence on foreign markets and technologies. Due to the changing global political landscape, similar goals in 2022 became acute for Russia as well. According to the leaders of both countries, Chinese-Russian relations have entered a new era of «mutual support, deep integration, innovation, and mutual benefit» [6].

In 2020 and 2021, Russia and China declared the «Cross-Years of Russian-Chinese Scientific, Technical, and Innovation Cooperation». This initiative became an important step in strengthening bilateral relations between the two countries, emphasising their commitment to expanding joint work in the fields of science, technology, and innovation.

The goal of the «Cross-Years» was not only to deepen scientific and technological ties but also to stimulate direct knowledge and experience exchange between scientific and research organisations, universities, and enterprises of both countries. This initiative covered a wide range of fields, including information technology, biotechnology, energy, ecology, as well as space research.

The «Cross-Years of Russian-Chinese Scientific, Technical, and Innovation Cooperation» also contributed to strengthening trust and understanding between the scientific and technological communities of the two countries, which is an important factor for long-term and productive partnership. Such initiatives not only promote direct knowledge and experience exchange but also lay the foundation for future cooperation in a broader international context, including joint research, the development of new technologies, and addressing global challenges.

The years 2020 and 2021 were declared the Year of Russian-Chinese Cooperation in Science, Technology, and Innovation in both countries. Since the emergence of the COVID-19 epidemic, China and Russia have actively collaborated in combating the epidemic, sending each other anti-epidemic materials and teams of medical experts, and providing firm support to each other in bilateral and multilateral formats. The fight against the pandemic has become one of the current issues as scientists worldwide are tasked with a common global challenge—to make a breakthrough in developing safe and effective means for the prevention and treatment of COVID-19. Over two years, Russia and China have actively exchanged experience in pandemic control, as well as in the research and development of vaccines against the new coronavirus infection, and have held about 30 joint events to combat the coronavirus and its consequences, including the Russian-Chinese Conference on Medical Microbiology, Immunology, and Pharmacology «COVID-19 and Coinfections» and the Russian-Chinese Video Forum on the current state of the COVID-19 epidemic in the regions of both countries [7].

Funding for scientific research and development (R&D) plays a crucial role in the development of the biotechnology industry and is a key factor in successful international cooperation between China and Russia. China has significantly increased R&D investments in recent decades, aiming to become a global leader in high technologies, including biotechnology. The «Made in China 2025» strategy implies extensive funding for research and development in key technological sectors. Government support aimed at accelerating scientific and technical progress has enabled China to increase domestic R&D expenditures, leading to a significant increase in the number of scientific publications and patents, as well as the commercialization of innovations [8].

These expenditures in China are growing annually (albeit slowing), while in Russia, they remain approximately at the same level (about 1% of GDP). It should be noted that the Russian government has taken steps to gradually increase research and development spending and to bring it to a level of at least 2% of GDP. As a result of the implementation of the indicated program, the Strategy for Scientific and Technological Development of the Russian Federation, and the national project «Science and Universities,» Russia is expected to enter the top 10 global powers in terms of research and development volumes (9th place at the moment). Nevertheless, in 2020, the gap in relative R&D expenditures between the countries increased from 1.5 to 2.5 times.

It should be noted that a positive trend in Russian R&D funding has emerged—there is a tendency for an increase in the share of funds from the entrepreneurial sector in domestic research and development expenditures (from 25.5% in 2010 to 30.2% in 2019) and a decrease in the share of government funds (from 70.3% to 66.3%) [8].

As a result of 2021, the trade turnover between the Russian Federation and China grew by 35.8% and amounted to a record 146.887 billion dollars. And the trade turnover between Russia and China for the first eight months of 2022 increased by 31.4% and amounted to 117.205 billion dollars [2]. On February 11, 2022, the Chinese business forum «St. Petersburg and Shanghai: Prospects for Cooperation,» dedicated to trade and economic cooperation and the development of the pharmaceutical industry, was held in a mixed format. The event took place as part of the Eighth Festival «Chinese New Year – Happy Spring Festival.» The Governor of St. Petersburg, Beglov A.D., and the Mayor of Shanghai, Gun Zheng, addressed the participants with a video greeting [9].

Since 1997, the scientific and technical cooperation between the governments of the two countries has been based on the activities of two main organizations: the «Subcommission on Scientific and Technical Cooperation» and the «Coordination Committee for Russian-Chinese Innovative Cooperation» within the mechanism for preparing regular meetings of the heads of government of Russia and China. At the regional level of scientific and technical cooperation, some provinces and cities in China have established special institutes and platforms for interaction in the field of scientific and technological innovations with Russia and the CIS countries. For example, Harbin, Changchun, Guangzhou, Shenzhen, Xi'an, Nanjing, Wuhan, and others. They have actively deployed an innovative dialogue and cooperation with Moscow, Moscow Region, Saint Petersburg, Yekaterinburg, Tomsk, Novosibirsk, and other entities of the Russian Federation [10]. To create an international system of support for talented students in engineering and technical specialties, professional associations of universities in Russia and China (Association of

Technical Universities, etc.) have been established, within which scientific interaction among students occurs, thus also increasing their professional level. Additionally, the Joint University, established by Lomonosov Moscow State University (MSU), Beijing Polytechnic Institute (University) (BPI), and the Shenzhen Municipal People's Government, offers education at the chemical and biological faculties. According to the information platform of the Ministry of Education for Chinese-foreign joint educational projects, in 2017 Russia was the fifth-largest foreign country in the number of Chinese-foreign cooperative educational institutions. Considering that several joint Russian-Chinese and Chinese-Russian universities have been established in recent years, we conclude that Russian-Chinese educational cooperation shows both quantitative growth and qualitative improvement. Russia and China need highly qualified specialists for joint projects in various areas of biotechnology [11]. The developed «Roadmap for Russian-Chinese Cooperation in Science, Technology, and Innovation for 2020–2025» [2] has identified priority areas of cooperation including digital technologies, big data processing systems, artificial intelligence, computer science, and telecommunications. An important aspect of the program was the focus on joint work on creating unmanned transportation systems, new materials, and nanotechnologies to reduce dependence on unfriendly foreign markets. Attention was paid to joint research in the field of energy and new energy sources, energy-saving technologies, environmental protection, clean agricultural technologies, earth sciences, marine technologies, and developments in personalised medicine, biotechnology, biomedicine, bioengineering, cognitive, and neuroscience. Thus, as a result of the joint competitive selection by the Russian Ministry of Science and Higher Education and the Ministry of Science and Technology of China, 11 projects were supported in such thematic areas as agriculture, climate, ecology, and industrial biotechnology. The implementation of the projects is planned for 2023-2025 [12]. In the context of increasing geopolitical tension and the introduction of export sanctions, cooperation between Russia and China in the field of biotechnology and medicine becomes particularly relevant. Sanctions that restrict access to advanced technologies and equipment pose a challenge for both countries to find alternative paths of development and interaction in critically important areas. The sanction pressure is more extensive and long-term regarding Russia. Despite the restrictions imposed by the USA, China retains significant financial power, a developed manufacturing base, and effective international connections. In this situation, Russia's «turn to the East» positions are weaker, which could turn it into a kind of resource supplier (talents, energy resources, scientific developments) for a strong neighbour [13]. It is important that the foundation for mutually beneficial cooperation between Russia and China is laid and clearly identified. Next, it requires a detailed examination of all the «bottlenecks» in each direction of interaction and the development of strategies for the development of scientific and technical relations between the two countries, which will allow the realisation of all possibilities. Undoubtedly, the practice of Russian-Chinese scientific and technical cooperation has revealed problems and contradictions that require resolution. In our opinion, the reason for the difficulties in cooperation has several aspects.

Firstly, there is insufficient agency of enterprises in collaboration. The majority of bilateral scientific and technical cooperation programs are oriented towards research and educational organisations. Enterprises from the real economic sector rarely participate. This leads to cooperation results often having high scientific potential but low market significance, which in turn reduces the interest and motivation of businesses to invest in joint scientific projects and the commercialization of their outcomes. The solutions include:

1. Creating mechanisms for active involvement of enterprises. It is necessary to develop and implement mechanisms of state support and incentives for business participation in scientific and technical cooperation, including tax benefits, grants, and subsidies for the commercialization of scientific developments.

2. Developing infrastructure for technology transfer. It is important to create and develop infrastructure that will facilitate the transfer of technology from scientific institutes to enterprises, including science parks, innovation centres, and platforms for collaborative project work.

3. Strengthening ties between scientific organisations and industry. It is necessary to organise regular dialogue between scientific organisations and representatives of industry to identify priority directions of cooperation that meet market needs.

Secondly, information channels for cooperation are highly fragmented. This problem is expressed in the difficulties of accessing information about strategies and policies for scientific and technical development, scientific personnel, scientific and technical bibliography, scientific and technical data, and implemented projects of bilateral scientific and technical cooperation. Such obstacles can significantly slow down the process of integrating the efforts and resources of both countries in the field of biotechnology and other scientific directions. The main reasons for the fragmentation of information channels lie in the differences in the systems of managing scientific information. National systems for managing and disseminating scientific information in Russia and China can significantly differ, complicating the exchange of data and research results. Despite a significant volume of scientific publications in English, many important works and documents remain accessible only in Russian or Chinese, limiting access for foreign researchers. Additionally, issues of intellectual property and commercial secrecy can hinder the free exchange of technological and scientific information between countries. The solutions include:

1. Developing a unified information platform. Creation of a bilateral or multilateral information platform that will collect, systematise, and provide access to data on scientific and technical cooperation, current research, and available resources.

2. Simplifying procedures for accessing information. Working on international agreements and policies aimed at simplifying the exchange of scientific and technical information and eliminating bureaucratic barriers.

3. Organising regular scientific forums and conferences. Conducting events where scientists and specialists can share the results of their research, discuss current problems, and establish direct contacts for future cooperation.

Thirdly, the intensity of funding for fundamental research is relatively low, and the categories of projects are quite uniform. There are still few joint research projects that entail intensive collaborative work by scientists. This aspect restrains the possibilities for implementing large-scale and diverse joint research projects that could make a significant contribution to the scientific and

technological progress of both countries. It is important to note that fundamental research often requires long-term investment and may not yield immediate economic benefits, making it less attractive to the private sector. The solutions include:

1. Increasing funding for fundamental research. It is necessary to increase the volume of government and private funding for fundamental scientific research, as well as to look for new forms of investment, including international grants and funds.
2. Expanding the range of research projects. Promoting the development and implementation of research projects in new and prospective areas that can become the basis for future technological breakthroughs. This requires an active exchange of information about current scientific trends and needs of both countries.

Fourthly, scientific and technical cooperation remains largely at the level of technology transfer. This situation leads to deep, integrated projects that include joint research, high-tech production, and the combination of innovative and production chains of enterprises from both countries being implemented insufficiently actively. The presence of structural and organizational barriers in the science and industry systems of both countries, as well as different approaches to innovation management, intellectual property protection, and technology commercialization, makes it difficult to implement complex projects that require close interaction of various participants in the innovation process. The solutions include:

1. Strengthening institutional links. It is necessary to develop and strengthen institutional links between scientific and production organisations of the two countries to facilitate the exchange of knowledge and technologies.
2. Creating joint innovation platforms. The development of joint research and innovation platforms, including science parks, business incubators, and scientific centres, can stimulate the development of integrated projects and deepen cooperation.
3. Financial and administrative support. Providing financial and administrative support to joint projects, especially in the initial stages of their implementation, will help overcome initial barriers and stimulate more active cooperation.

Fifthly, both sides are insufficiently familiar with each other's current scientific potential and new innovative opportunities. This issue is exacerbated by years of negative propaganda regarding China's protection of intellectual property rights, despite the significant progress the country has made in this area, as evidenced by its position in the Global Innovation Index of the World Intellectual Property Organization. There is limited access to up-to-date and comprehensive information on scientific research projects, technological developments, and innovation programs being implemented in both countries. The absence of effective communication channels and platforms for the exchange of experience and information between the scientific communities and industrialists of Russia and China leads to a misunderstanding of the opportunities and interests of each side. Solutions include:

1. Improving information exchange. The creation and support of bilateral information platforms, the publication of regular reports on scientific and technological achievements, and the organisation of seminars and webinars to present the scientific and innovative potential of both countries.
2. Developing direct contacts. Encouraging direct communication and cooperation between scientific and industrial organisations in Russia and China through scientific internships, joint conferences, and working meetings.
3. Working on changing perceptions. Organising information campaigns to dispel stereotypes and biases, highlighting China's achievements in the protection of intellectual property and the promotion of innovation, as well as demonstrating the successes of joint projects.

Finally, there is an acute shortage of professionals with the necessary set of competencies: basic scientific or engineering education, as well as proficiency in at least both languages (Chinese and Russian). Currently, there are 19,000 Russian students in China and 35,000 Chinese students in Russia. Existing educational programs do not always provide deep integration with current scientific research and projects and may not pay enough attention to learning the language of the partner country. Intensive language programs and opportunities for cultural exchange, currently not available to all students and specialists, are necessary to achieve a high level of language proficiency and an understanding of the partner country's culture. Visa restrictions, financial barriers, and other administrative obstacles can hinder the exchange of students and specialists, reducing the effectiveness of cooperation. Solutions include:

1. Expanding educational exchanges and scholarships. Increasing the number and variety of student and academic staff exchange programs, as well as providing scholarships for study abroad, will help improve the qualifications of specialists and enhance mutual understanding.
2. Integrating language and intercultural training into scientific programs. Including courses in Russian and Chinese languages, as well as intercultural communication, in the curricula for technical students and engineers will improve their ability to cooperate at an international level.
3. Simplifying procedures for international mobility. Working on reducing administrative and visa barriers for students and researchers wishing to participate in educational and scientific programs abroad.

The potential for scientific and technical cooperation between the Russian Federation and China exists, but joint scientific and technological development in the field of biotechnology is in its initial stages. This is partly due to China's orientation in previous years towards interaction with the USA and Western European countries, and partly because China invests funds in areas that correspond to its strategic interests within the framework of the Silk Road Economic Belt, most of which are not connected to the high-tech industries of Russia. Russia is characterised by a more conservative strategy of exporting/importing high technologies than China, which in past decades actively followed the path of innovation imitation, thereby significantly increasing its innovative potential. As a result, today by a number of indicators, the Russian Federation and China are at different, sometimes incomparable levels [8].

However, Russian-Chinese relations have come to be considered an important pillar for the foreign policy of the Russian Federation. This was mentioned by V.V. Putin in his article for the Chinese newspaper «Xinhua» on February 3, 2022, moreover, on the website of the Russian Foreign Ministry, China is defined as a key partner on the world stage [14]. Scientific and technological

cooperation with China is indeed reasonable for Russia, but it is impossible not to agree with the opinion of many researchers that in this area, relations develop gradually, taking into account a sober assessment of intermediate results, including the evaluation of economic benefits.

In conclusion, the article emphasises that biotechnological cooperation between Russia and China opens up new horizons for both countries in the context of sustainable development and technological progress. Despite a number of problems and challenges associated with geopolitical tensions and sanctions pressure, bilateral partnership has demonstrated its viability and potential to achieve significant results in the field of biotechnology and medicine. However, to realise the full potential of cooperation, it is necessary to overcome a number of limitations, including the development of effective mechanisms for the protection of intellectual property, improvement of information exchange, and an increase in direct investments in scientific research projects and technological startups. It is also important to focus on the development of human capital, including training and exchange of experience between scientists and specialists of both countries.

## THEMATIC HEADINGS

62.01.11 Current state and prospects of development

62.01.17 International cooperation

## REFERENCES

1. Golubeva A.S. The Chinese-Russian Scientific and Technical Cooperation: Experience and Prospects. *Rossiisko-Kitaiskie Issledovaniya = Russian and Chinese Studies*, 2020, vol. 4, no. 4, pp. 326–334. DOI: 10.17150/2587–7445.2020.4(4).326–334 (In Russ).
2. Wang J., Wu H., Chen Y. Made in China 2025 and manufacturing strategy decisions with reverse QFD // *International Journal of Production Economics*. 2020. Vol. 224. June. P. 107539. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpe.2019.107539>.
3. Vasilevskaya V. E. Ob osobennostyakh natsional'nogo strategicheskogo plana «Sdelano v Kitae 2025» / V. E. Vasilevskaya // *Pravo, ekonomika i upravlenie: sostoyanie, problemy i perspektivy : Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, Cheboksary, 14 iyunya 2023 goda / Gl. redaktor E.V. Fomin. – Cheboksary: Obshchestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu «Izdatel'skiy dom «Sreda», 2023. – P. 100-103. – EDN TMTSEG (In Russ).*
4. Xiao, Z., & Kerr, W. A. (2022). Biotechnology in China – regulation, investment, and delayed commercialization. *GM crops&food*, 13(1),86–96. <https://doi.org/10.1080/21645698.2022.2068336>
5. Valieva O.V. Biotechnology Market Development: Global Trends and the Place of Russia// *The world of economics and management*.2021. T. 21, No 4. C. 82–102. DOI 10.25205/2542-0429-2021-21-4-82-102 (In Russ).
6. Gao Tszisyan. Regional'noe sotsial'no-ekonomicheskoe razvitie-popytka i praktika Rossii. Pekin. 2013. C. 286-287 (In Russ).
7. Rossiia i Kitai proveli bolee 30 meropriyatii po bor'be s koronavirusom v ramkakh sotrudnichestva v sfere nauki i innovatsii (26.11.2021). *Mezhdunarodnoe sotrudnichestvo* <https://minobrnauki.gov.ru/press-center/news/mezhdunarodnoe-sotrudnichestvo/43958/> (In Russ). (Accessed: 08.02.2024).
8. Li J., Pylaeva I. S., Podshivalova M. V. (2023). Sino-Russian cooperation in science and technology: A benefit or a harm? *Journal of New Economy*, vol. 24, no. 3, pp. 22–45. DOI: 10.29141/2658-5081-2023-24-3-2. EDN: QIZOVA (In Russ)
9. Juntao W., Vovenda V.A. «Diplomacy of Cities» as a Tool for the Development of Cooperation Between Russia and China (on the Example of St. Petersburg and Qingdao). *Sociopolitical Sciences*. 2022. Vol. 12. No. 6. Pp. 54–59. DOI: 10.33693/2223-0092-2022-12-6-54-59 (In Russ).
10. Gao Jixiang, Jiang Jing. Scientific, Technological and Innovation Cooperation Between China and Russia in the New Era: Reshaping the Model and Choosing an Approach from the Perspective of Chinese Experts // *Studies on Russian Economic Development*. 2022. Vol. 33. No. 6. Pp. 655-661. DOI: 10.1134/S1075700722060053 (In Russ).
11. Berezikova M.A. Dostupnost' obrazovaniya kak social'naya osnova ustojchivogo razvitiya na primere KNR // *Rossiisko-kitajskoe sotrudnichestvo: na puti k global'nomu ustojchivomu razvitiyu: materialy VI mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii (Novosibirsk, 10–11 noyabrya 2022 g.) / pod red. V.A. Gavrilovoj, I.G. Hripunova. – Novosibirsk: Izd-vo NGTU, 2022. – S. 5– ISBN 978-5-7782-4833-5 (In Russ).*
12. Ministerstvo nauki i vysshego obrazovaniya Rossijskoj Federacii. Megasajens i klimaticheskie proekty: Rossiya i Kitaj dogovorilis' ob ukreplenii nauchno-tekhnicheskogo sotrudnichestva URL: <https://www.minobrnauki.gov.ru/press-center/news/mezhdunarodnoe-sotrudnichestvo/72769/>(In Russ). (Accessed: 08.02.2024).
13. Vasiliev, A. A., Serebriakov, A. A. (2023). US and Canadian Sanctions Against the Russian Federation in the Field of International Scientific Cooperation: Political and Legal Analysis. *Science Management: Theory and Practice*. Vol. 5, no. 3. P. 84–97. DOI 10.19181/smtp.2023.5.3.7 (In Russ).
14. Yin Simeng (2023) Sino-Russian Bilateral Relations amid the Transition from the “Pivot to the East” Strategy to the «Greater Eurasia» Concept. *Society: Politics, Economics, Law*. (5), 32–37. Available from: [doi:10.24158/pep.2023.5.4](https://doi.org/10.24158/pep.2023.5.4) (In Russ).

## SUMMARY

### УКРЕПЛЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНЫХ СВЯЗЕЙ ЧЕРЕЗ ИННОВАЦИИ: АНАЛИЗ СОТРУДНИЧЕСТВА КИТАЯ И РОССИИ В СФЕРЕ БИОТЕХНОЛОГИИ

Сафарова Е.В., маг. 2 года обучения (ORCID: 0009-0000-7824-9920),

Мироненков А.И., маг. 2 года обучения (ORCID: 0009-0005-8206-8360)

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:** safarova.ekaterina@spsru.ru

Статья анализирует международное сотрудничество между Китаем и Россией в области биотехнологии, выделяя ключевые инновационные проекты и исследования, которые способствуют научному прогрессу и технологическому развитию в обеих странах. Основное внимание уделяется совместным усилиям в медицинской биотехнологии, агробиотехнологии и промышленной биотехнологии, а также анализируются перспективы и вызовы для дальнейшего сотрудничества.

**Ключевые слова:** международное сотрудничество, биотехнология, инновации, Китай, Россия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Голубева А.С. Китайско-российское научно-техническое сотрудничество: опыт и перспективы / А.С. Голубева. – DOI: 10.17150/2587-7445.2020.4(4).326-334 // Российско-китайские исследования. – 2020. – Т. 4, № 4. – С. 326–334.
2. Wang J., Wu H., Chen Y. Made in China 2025 and manufacturing strategy decisions with reverse QFD // International Journal of Production Economics. 2020. Vol. 224. June. P. 107539. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpe.2019.107539>.
3. Василевская, В. Э. Об особенностях национального стратегического плана «Сделано в Китае 2025» / В. Э. Василевская // Право, экономика и управление: состояние, проблемы и перспективы: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Чебоксары, 14 июня 2023 года / Гл. редактор Э.В. Фомин. – Чебоксары: Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «Среда», 2023. – С. 100-103. – EDN TMTSEG.
4. Xiao, Z., & Kerr, W. A. (2022). Biotechnology in China – regulation, investment, and delayed commercialization. *GM crops&food*, 13(1),86–96. <https://doi.org/10.1080/21645698.2022.2068336>
5. Валлева О. В. Развитие рынка биотехнологий: глобальные тренды и место России // Мир экономики и управления. 2021. Т. 21, № 4. С. 82–102. DOI 10.25205/2542-0429-2021-21-4-82-102.
6. Гао Цзисян. Региональное социально-экономическое развитие – попытка и практика России. Пекин, 2013. С. 286–287.
7. Россия и Китай провели более 30 мероприятий по борьбе с коронавирусом в рамках сотрудничества в сфере науки и инноваций (26.11.2021) Международное сотрудничество <https://minobrнауки.gov.ru/press-center/news/mezhdunarodnoe-sotrudnichestvo/43958/> (дата обращения: 08.02.2024).
8. Ли Цзинь, И.С. Пылаева, М.В. Подшивалова НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО РОССИИ И КИТАЯ: ПОЛЬЗА VS ВРЕД? // Journal of New Economy, 2023. – Том 24 № 3. – С. 22-45. DOI: 10.29141/2658-5081-2023-24-3-2.
9. Ван Ц., Вовенда А.В. «Дипломатия городов» как инструмент развития сотрудничества РФ и КНР (на примере Санкт-Петербурга и Циндао) // Социально-политические науки. 2022. Т. 12. № 6. С. 54–59. DOI: 10.33693/2223-0092-2022-12-6-54-59.
10. Гао Цзисянь, Цзян Цзин. Научно-техническое и инновационное сотрудничество между Китаем и Россией в новую эпоху: переформирование модели и выбор подхода с точки зрения китайских экспертов // Проблемы прогнозирования. 2022. № 6(195). С. 109-119. DOI: 10.47711/0868-6351-195-109-119.
11. Березикова М. А. Образовательная политика КПК в высшей школе во второй половине 2010-х гг. / М. А. Березикова. – Текст : непосредственный // Россия и Китай на перекрестке культур : материалы 7 междунар. науч.-практ. конф., Новосибирск, 9–10 нояб. 2023 г. – Новосибирск : Изд-во НГТУ, 2023. – С. 17-19. – 50 экз. – ISBN 978-5-7782-5095-6.
12. Мегасайенс и климатические проекты: Россия и Китай договорились об укреплении научно-технического сотрудничества (09.09.2023) Международное сотрудничество URL: <https://www.minobrнауки.gov.ru/press-center/news/mezhdunarodnoe-sotrudnichestvo/72769/>(дата обращения: 08.02.2024).
13. Васильев А. А. Санкции США и Канады против Российской Федерации в сфере международного научного сотрудничества: политико-правовой анализ // А. А. Васильев, А. А. Серебряков // Управление наукой: теория и практика. 2023. Т. 5, № 3. С. 84–97. DOI 10.19181/smtpr.2023.5.3.7. EDN ZHGSSI.
14. Инь Сымэн. Российско-китайские двусторонние отношения на фоне перехода от стратегии «Поворот на Восток» к концепции «Большая Евразия» // Общество: политика, экономика, право. 2023. № 5. С. 32–37. <https://doi.org/10.24158/per.2023.5.4>.

## ROLE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY DEVELOPMENT

Sedelnikova A.V., 1<sup>st</sup> year student, Faculty of Pharmacy

Scientific adviser: Kliauta O.S., senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0009-0007-7643-4840)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** aleksandra.sedelnikova@spcpu.ru

This article examines the current state of research in the field of pharmacy, highlighting the rapid progress and challenges associated with the need to keep up with scientific developments in this field. The pharmaceutical industry is undergoing a period of transformation, driven by innovations in the field of an AI-drug-discovery, digitalization and biotechnology. The purpose of this paper is to provide an overview of recent research focusing on the integration of artificial intelligence and machine learning into drug development, especially in response to the global health crises of recent years.

**Key words:** *artificial intelligence, research, drug discovery, pharmaceutical industry, development.*

In today's world, pharmaceutical science stands at the forefront of scientific research, striving to meet the increasing demand for effective and safe medications. The relevance of contemporary research in the field of pharmacy is dictated not only by the rapid development of new technologies but also by the need to adapt to the changing healthcare needs of the global population. Scientific advancements in this area are crucial for overcoming challenges such as antibiotic resistance, the emergence of new infectious diseases, and the increase in chronic conditions. In this context, the present article provides a review of the latest trends in pharmaceutical research, highlighting innovative approaches in drug development, including the use of artificial intelligence to optimize new drug discovery processes. This paper emphasizes not only the successes and achievements in the field but also identifies key challenges and obstacles to their implementation, discussing the importance of an interdisciplinary approach and collaboration in ensuring future progress in pharmacy.

The aim of this article is not only to present an overview of the current state of research in the field of pharmacy but also to stimulate further scientific inquiry and innovation, underscoring the significance of these studies for improving the quality of life for people around the world. The introduction into the world of contemporary pharmaceutical research opens the door to understanding how science can serve society by providing new treatments and ways to overcome medical and social challenges of today.

In order to better understand the context of modern research in the pharmaceutical industry, it is necessary to first assess the dynamics of this area.

By the end of 2022, the total turnover of the pharmaceutical industry, encompassing the 2,300 largest global manufacturers, reached \$1.44 trillion, with \$555 billion attributed to the USA. Other significant markets identified by experts include Japan, Germany, China, France, Switzerland, and the UK, with the market growing at an average rate of 2.8-3% annually. The USA, China, and Japan lead the pharmaceutical market volumes, accounting for about 60% of global sales and the USA holds the largest share, about 40%, of the global pharmaceutical industry, followed by China with over 22%, India with 13%, and Japan and Germany with 6.3% and 4.2%, respectively. Russia ranks 9th in the global pharmaceutical market by the end of 2022, with a 2.2% share after Italy and the UK. Russia's contribution to the global market is modest at \$16.2 billion in 2022, yet it shows a stable annual growth of 1.2-2%. These figures confirm the continuous growth of both global and domestic pharmaceutical markets.

Economic indicators suggest that the pharmaceutical industry is evolving and expanding. However, to fully grasp the underlying processes driving the development of pharmacy, it's also crucial to consider the perspectives of experts and professionals in the field. In 2023, the popular online magazine EPM (European Pharmaceutical Manufacturer), dedicated to news from the pharmaceutical industry and various studies, conducted interviews with experts from major pharmaceutical companies to identify the key industry trends to watch for today. The discussions ranged from drug discovery leveraging artificial intelligence to the increase in decentralized trials.

The integration of Artificial Intelligence (AI) into the pharmaceutical industry marks a pivotal shift in how new medications are discovered, developed, and brought to market. AI plays a crucial role in fostering innovation within pharmaceuticals, it has a potential to revolutionize patient care and treatment outcomes. As we navigate through the complexities of drug discovery and development, AI emerges as a powerful tool, offering unprecedented precision and efficiency. As we delve into these transformative interactions, it becomes clear that the synergy between AI and pharmacy is not just reshaping current practices but also setting the stage for a future where innovation is boundless, and patient care is profoundly improved.

One example of real-world research in the field of pharmacy using artificial intelligence (AI) and neural networks is the work of DeepMind (a division of Alphabet, the parent company of Google) to predict the structure of proteins, which is of great importance for the pharmaceutical industry. In 2020, Deep Mind made significant progress in solving the problem of predicting the structure of proteins using their AI system called AlphaFold.

Proteins play a critical role in almost all biological processes, and the ability to accurately predict their three-dimensional structure opens up new possibilities for understanding diseases and developing new drugs. Proteins are complex molecules made up of amino acid chains that perform critically important functions in living organisms, with their functions. The overall theme is a focus on technological advancements, sustainability, patient-centric approaches, and the integration of digital technologies to address the challenges and opportunities within the pharmaceutical industry nowadays. These trends reflect the industry's commitment to innovation, sustainable growth in improving drug development and manufacturing processes.

Proteins play a critical role in almost all biological processes, and the ability to accurately predict their three-dimensional structure opens up new possibilities for understanding diseases and developing new drugs. Proteins are complex molecules made up of amino acid chains that perform critically important functions in living organisms, with their functions largely dependent on their unique three-dimensional structure. The ability of AlphaFold to predict this structure opens new opportunities for understanding how proteins work and aids in the development of disease treatments and the search for enzymes to decompose industrial waste. For many years, research in the field of protein folding relied on experimental methods such as nuclear magnetic resonance, X-ray crystallography, and cryo-electron microscopy, which require significant time and financial investment. AlphaFold offers a computational alternative, capable of accurately and swiftly predicting the three-dimensional structures of proteins based on their amino acid sequences. At CASP14, the AlphaFold system achieved an average Global Distance Test (GDT) accuracy score of 92.4, indicating a high level of prediction accuracy comparable to the width of an atom. These results highlight the potential of computational prediction of protein structure as a fundamental tool in biological research, especially for classes of proteins that are difficult to determine experimentally. AlphaFold represents a significant advancement in solving the protein folding problem and demonstrates how computational methods can transform biological research, accelerating the drug discovery process.

In addition to drug discovery, AI is also poised to revolutionize the clinical trial process. By leveraging AI-powered predictive analytics, pharmaceutical companies can optimize patient recruitment, identify suitable trial sites, and enhance the selection and monitoring of trial participants. AI-driven insights can also help in the design of more efficient and targeted clinical trials, ultimately speeding up the process of bringing new drugs to market.

Personalized medicine, another area greatly influenced by AI, aims to tailor medical treatment to the individual characteristics of each patient. By analyzing large datasets of genomic, clinical, and molecular information, AI can identify patterns, make correlations, and generate insights that enable more precise diagnosis, treatment, and disease prevention. This approach has the potential to improve patient outcomes and reduce healthcare costs by delivering targeted therapies that are more effective and have fewer adverse effects.

Moreover, AI plays a crucial role in pharmaceutical manufacturing and supply chain management. Through the use of predictive analytics and smart algorithms, AI can optimize production processes, forecast demand, and manage inventory more efficiently. This, in turn, leads to improved productivity, reduced waste, and better-planned distribution, ensuring that medicines reach the patients who need them in a timely manner.

While AI offers tremendous potential in the pharmaceutical industry, it also presents challenges such as data privacy, regulatory compliance, and ethical considerations. The use of sensitive patient data for AI applications requires stringent data protection measures to ensure privacy and security. Regulatory bodies need to adapt to the rapidly evolving landscape of AI in pharmaceuticals, providing clear guidelines and oversight to ensure the safety and efficacy of AI-driven solutions.

In conclusion, the role of artificial intelligence in the pharmaceutical industry's development is transformative. AI has the potential to accelerate drug discovery, streamline clinical trials, enable personalized medicine, and improve manufacturing and supply chain operations. As the industry continues to embrace and integrate AI technologies, it is poised to drive innovation, enhance patient care, and ultimately shape the future of medicine. With the responsible and ethical implementation of AI, the pharmaceutical industry stands to benefit from the unprecedented advances that this technology brings.

#### THEMATIC HEADINGS

61.45.15 Research and development in the field of technology of chemical and pharmaceutical products

62.01.11 Current state and development prospects

УДК 372.881.111.1

#### BUSINESS COMMUNICATION TREND IN THE ASPECT OF LANGUAGE LEARNING

Shaginyan R.A., 1<sup>st</sup> year student

Scientific adviser: Zimareva O.L., Candidate of Philological Sciences, associate prof.,

Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication (SPIN-код: 5902-7134)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** rimma.shaginyan@spcpcu.ru

Nowadays, it's no longer seldom to work abroad or cooperate with foreign partners. That's the main reason why the ability to speak English fluently is quite important for modern students. Moreover, knowledge of the specifics of communication in the future professional sphere plays a key role and can be a significant advantage in the employment of graduates. The results of the survey showed high interest among students in studying business communication in the aspect of future career. Thus, a clear understanding of the goals to achieve while studying can result in effective learning process and the increase of motivation among students.

**Key words:** *business communication, specificity, professional field, foreign language, conversation, motivation.*

According to ClearInfo, business communication is considered to be the process of exchanging information and messages inside and outside the organization. The main purpose of business communication is to promote a clear understanding of the goals of the organization and contribute to the overall achievement and growth of the business. Business communication aids to:

1. present ideas and information in a clear manner to ensure that the thought is understood;

2. use simple language;
3. avoid jargon or terms that may confuse recipients;
4. keep messages focused and to the point;
5. eliminate any unnecessary information that might distract the receiver.

Effective business communication plays a crucial role in ensuring the smooth exchange of information at various levels of the organization, which leads to increased productivity and a positive corporate image.

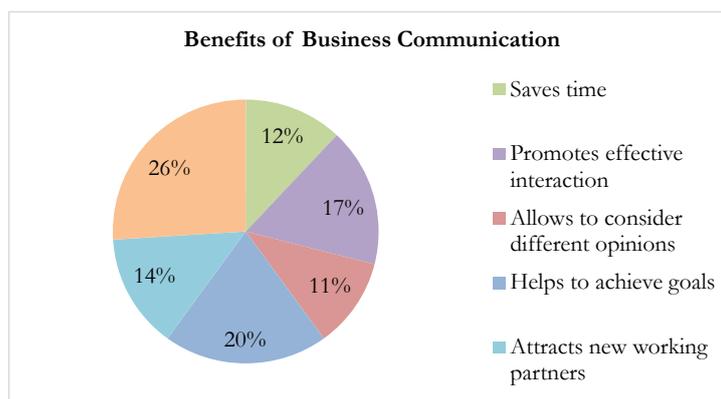
In recent years, few studies have focused on the problems that employees of large companies can face without fluency in business communication. Business communication minimizes misunderstandings, promotes teamwork, speeds up making informed decisions, resolves conflicts, improves customer service and promotes career advancement. Its ethics refers to a set of principles and values that define how companies interact with their interested parties, including customers, employees, suppliers, etc. Here's why without fluency in such a necessary type of communication in the work environment it seems impossible to perform work duties at the required level. Another issue is the lack of time and effort. It's pretty challenging for a full-fledged employee to combine work and learning. That's the main reason why modern students should think about learning the language and its specificity in their future professional field in advance while studying at the university.

Currently, there're lots of simple methods which are meant for a student to learn to speak a foreign language fluently. They are mainly represented by tips to study grammar and pronunciation: using educational apps, taking notes or immersing yourself in the language by listening to music, watching movies and reading books. Thanks to the university classes, students are able to read and translate various scientific texts. But how about learning how to keep up a conversation? Traditional methods that are used at the university can't help in the development of language skills. One of the key targets of the curriculum is to enrich the student's vocabulary. However, the problem lies in the student's inability to use new words in speech or writing. Here's why more and more teachers are turning to the communicative method of learning English (role games, dialogues, and simulation of real communication are used here). The object of this method is speech itself. Another method is the language portfolio or «Student Portfolio». It increases interest in learning and motivation, gives the student the opportunity to form the necessary skills to comprehend their own activities by collecting the results of tests and their analysis, self-reflection of educational activity for each semester, etc.

Last but not least, there're many different recommendations for developing business communication skills. Nevertheless, the main ones can be distinguished: understand exactly what you are writing about; using an active voice is a way to add clarity to your writing; avoid slang; speak clearly and pronounce words correctly, otherwise you won't be understood; instead of just memorizing a word, memorize a few sentences in which it is used; don't forget to work on your grammar; read business news media to increase your vocabulary; the quickest way to improve is by targeting multiple communication skills at the same time.

We examined the motivation to study business communication among students of different courses at SPCPU. The aim of the survey was to find out the expectations of studying business communication in the professional field.

The students were asked to answer specially designed questions to identify the potential benefits of studying business communication. Such survey can help us clarify the course goals. According to the survey, most of the students (26% of respondents) believe that business communication will be useful for them in finding employment. A smaller proportion of respondents believe that business communication helps to achieve goals (20%), facilitates interaction with colleagues (17%) and draws working partners (14%). The remaining part of the respondents thinks that business communication saves time (12%) and allows to consider different points of view (11%). So we can see that in the aspect of gaining future career such specific subjects as Business communication is considered to be an essential part of higher education.



The Diagram «Benefits of BC learning»

Therefore, it can be concluded that business communication is a useful and necessary skill for the successful solving of communicative challenges, which are the necessary competence of modern specialists. Knowledge of business communication skills is compulsory within the modern realities. In terms of language learning some essential tips of business communication may be introduced. This may increase motivation and clarify the goals of the learning both for students and teachers.

#### THEMATIC HEADINGS

- 14.35.09 Methods of teaching academic disciplines in higher professional schools
- 16.21.61 Speech culture and language norm
- 16.31.51 Linguistic issues of language teaching

**EMPLOYMENT AFTER GRADUATION  
FROM ST. PETERSBURG CHEMICAL-PHARMACEUTICAL UNIVERSITY (SPCPU)**

**Shchiruk E.I.**, 1<sup>st</sup> year of student, Faculty of Pharmacy (ORCID: 0009-0004-7502-934X),

**Zhukova V.P.**, 1<sup>st</sup> year of student, Faculty of Pharmacy (ORCID: 0009-0007-8360-7930)

Scientific adviser: **Efimova A.A.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLX-9071-2023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** elena.shchiruk@spcpu.ru

The article considers the career options of SPCPU graduates and analyses the level of demand for young specialists in the chemical-pharmaceutical sector in the labour market. In order to identify the attitude of today's students to the profession and the degree of their satisfaction with the process of receiving education at the university, a survey of students from both faculties of SPCPU was developed and conducted. The results showed a high assessment of the effectiveness of university training by students, while revealing some concerns of future graduates.

**Key words:** *labour market, university education, chemical-pharmaceutical sector.*

Employment is of great importance in a person's life. It provides not only financial stability, but also makes it possible to realise one's professional and creative abilities, to be useful to society and to achieve personal growth. Employment is also important because it facilitates social adaptation and integration into society, provides access to social guarantees and benefits, and increases self-esteem and well-being. The association of people in labour collectives also contributes to the formation of value orientations and the development of collective responsibility.

The relevance of the work lies in the fact that the study of the labour market situation in the chemical-pharmaceutical sector helps students, graduates and specialists to decide on the choice of profession, acquire relevant skills and learn about modern requirements for employees in the industry. In addition, companies and employers can use research to attract and retain talented employees.

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of training of qualified personnel for the chemical-pharmaceutical industry on the example of SPCPU. To achieve this goal, the following tasks were set and solved: study of career opportunities for specialists in the chemical-pharmaceutical industry; analysis of the demand for graduates of our university in the labour market; identification of the attitude of today's students to the profession and the degree of their satisfaction with the process of studying at the university.

In the process of work, the following research methods were used – studying scientific research on this issue, analyzing information presented on the official website of the university, as well as developing and conducting a survey of SPCPU students.

The labor market in the pharmaceutical industry is quite competitive and dynamic. The pharmaceutical industry is developing steadily, so the demand for specialists in this field is constantly growing.

The Russian Federation seeks to actively develop the domestic pharmaceutical market, attracting international foreign companies into strategic alliances with localization of production in Russia, as well as to expand the export of Russian-made medicines. It is for the consistent implementation of this goal that the strategy «Strategy for the development of the pharmaceutical industry of the Russian Federation for the period until 2030» was adopted [1].

In the labor market in the pharmaceutical industry, various categories of specialists are in demand, including pharmacists, pharmacist-technologists, pharmacist-analysts, pharmacists-pharmacologists, pharmacists-economists, marketers, sales managers, logisticians, etc [2].

Pharmaceutical industry specialists must have in-depth knowledge in the field of medicine, pharmacology, legislation, as well as skills in the production and quality control of medicines. Working in this industry also requires proper education and training.

However, it should be noted that there is some competition in the labor market in the pharmaceutical industry, especially for highly qualified specialists. According to experts, this is due to the fact that the pharmaceutical industry is promising and can offer good working conditions and career opportunities [3,4].

In addition, it is worth noting that the pharmaceutical industry is closely related to the medical industry, so specialists in these fields may have prospects for interaction and cooperation in the labor market.

As survey data show, graduates of the St. Petersburg Chemical-Pharmaceutical University are highly in demand by the pharmaceutical industry, pharmacy organizations, pharmacy chains and pharmacy warehouses, occupy positions as personnel promoting medicines on the pharmaceutical market, pharmacist-technologists, pharmacist-analysts, and work in control departments quality of pharmaceutical enterprises, in forensic chemical laboratories, in phytochemical laboratories, in testing laboratories in the system of state registration and certification of medicines, in scientific laboratories for preclinical studies of medicines, laboratories for the analysis of dietary supplements, cosmetics, food products and other analytical laboratories. Graduates are also in demand by pharmaceutical companies as medical representatives.

According to reviews of SPCPU graduates presented on the official website [5], we can conclude that graduates do not experience problems with finding employment in their specialty, young specialists receive satisfaction from their professional activities, many of them continue to improve their qualifications, enter graduate school and engage in scientific activities, which also confirmed by the results of scientific research [6].

To identify the attitude of today's students to their profession, the degree of their satisfaction with the training process at the university and their intentions regarding future employment, we prepared and conducted a survey among students of the Faculty of Pharmacy (specialty degree – 51%) and the Faculty of Industrial Technology of Medicines (bachelor's degree – 49%). 37 people aged 17 to 25 took part in the survey. To determine the work attitudes of today's students, respondents were asked to answer the question: «Are you going to work in your specialty after graduating from university?» It turned out that the vast majority (63%) are confident in their choice of profession and are going to find a job in their specialty. 38% doubt and cannot give an exact answer. However, none of the respondents gave a negative answer to this question.

In order to understand the degree of satisfaction with the learning process at a university, it was proposed to answer the question: «What advantages of your studying can you highlight?» Respondents rate most highly specialized knowledge (67%) – studying at one's faculty provides the opportunity to deeply study subjects related to the chosen specialization. This helps students develop expert knowledge and skills in their field. In the second place there are 2 options, each scored 41%: 1. Proximity to the professional community: the faculties have close ties to professional communities, providing students access to networks and opportunities for professional growth. This may include internships, events and conferences where students can make useful contacts. 2. Career prospects: studying can give students an advantage in the job market. Employers may value the specific knowledge and skills acquired during undergraduate studies and be inclined to offer students more attractive career opportunities. And in the third place (35%) is narrow specialization: studying in the specialized department can provide students the opportunity to fully focus on a narrow specialization or area of study. This helps students become experts in their field and develop their own ideas and research. Respondents also noted advantages such as modern equipment and resources: faculties possess modern technical facilities, laboratories, libraries and other resources that help students gain practical skills and conduct research (32%). And a team of like-minded people: students study in the company of their colleagues who are also interested in their chosen field. This creates opportunities for knowledge sharing, collaboration and mutual support, which can contribute to successful learning and stimulate the learning process (32%).

Students also express some concerns. For example, they suggest that career opportunities may be limited compared to other professional fields (35%). Monotonous work: The work of a pharmaceutical worker often involves repetitive tasks and responsibilities, such as customer service and filling prescriptions (32%). Some students complain about a heavy workload (32%), which is generally expected, since the educational direction of pharmacy requires serious study of a large amount of information, including medical sciences and chemistry. This can be difficult for some students, especially if they are not interested in the subject area. Respondents understand the need to constantly update knowledge (32%). This can hardly be called a minus, rather a feature of the profession. In fact, due to constant changes in the medical and pharmaceutical industries, pharmaceutical professionals need to constantly update their knowledge and skills. This may require additional training and participation in professional seminars and conferences. Also, future specialists and bachelors have concerns about upcoming employment (32%). Although the pharmaceutical industry is generally stable, the guys suggest that the job market may be highly competitive, which could result in limited job opportunities or low starting salaries for graduates. And finally, guys are concerned about ethical issues (32%) – a pharmacist may face ethical dilemmas, for example, when clients request medications that they do not need or that may be dangerous to their health. This requires the professional to make difficult decisions and adhere to professional ethics. In general, it should be noted that negative aspects and some concerns are expressed by a relatively small percentage of respondents (just over 30%) – just about the part that doubts the right choice of profession.

In general, students rate the level of training at the university quite highly. They are satisfied with receiving practical skills (57%). Respondents note that the university has its own laboratories where students can gain experience working with drugs. This training helps future pharmacists better prepare for their profession. Future specialists are proud of the successful conduct of scientific research at the university (52%), the university is actively engaged in research in the field of pharmacology, pharmacy and other related fields. The results of such research may subsequently lead to the development of new drugs and improved production methods. Students also highly appreciate the opportunity to participate in conferences and symposia (30%). The university actively encourages its students and faculty to take part in scientific events where they can share their experiences and research with colleagues from around the world. It also conducts the annual conference «Young Pharmacy – Potential of the Future», which gives aspiring researchers the opportunity to share their ideas, not only in Russian, but also in English.

Thus, the study showed that employment in the pharmaceutical industry has high opportunities for career growth and development. Analysis of the available literature and statistical data showed a high degree of demand for graduates of our university in the labor market. A successful career in this industry requires continuous professional development, training in new methods and technologies, and advanced training.

This necessity, as our research has shown, even acts as a repulsive factor for some of today's students. However, this is an objective need and applicants choosing a chemical and pharmaceutical university should immediately tune in to continuous professional education, or make a choice in favor of another industry.

The survey we developed and conducted showed that today's students consciously approached the choice of profession and most of them intend to work in their specialty after receiving their diploma. Respondents highly evaluate the level of professional training at the university and highlight many positive aspects. The share of respondents noting some fears and uncertainty is no more than a third. Students note the high level of practical skills that they receive in the university laboratories.

They are proud of the successful conduct of scientific research by university staff and highly appreciate the opportunity to take part in scientific research and speak at conferences. The study allows us to draw conclusions about the high efficiency of training pharmaceutical personnel. At the same time, it identifies points of growth that should be worked on in the future, for example, improving the system of interaction between employer-university-school, including conducting career guidance work, in order to reduce the «accidental» entry into a chemical and pharmaceutical university and strengthen confidence in their choice for those who are already in the process of obtaining higher professional education.

## THEMATIC HEADINGS

06.77.61 Labour market  
06.77.59 Labour resources

## REFERENCES

1. Chernysheva A.M., Zobov A.M., Fedorenko E.A. Analysis of the development strategy of the pharmaceutical industry of the Russian Federation for the period up to 2030 and metrics for sustainable development of strategic alliances in the pharmaceutical industry // Bulletin of the Academy of Knowledge. 2021. No. 5 (46). DOI: 10.24412/2304-6139-2021-5-338-347 Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-strategii-razvitiya-farmatsevticheskoy-promyshlennosti-rf-na-period-do-2030-i-metrik-ustoychivogo-razvitiya-strategicheskikh> (In Russ). (Accessed: 05.02.2024)
2. Zhuravlev L. Labor market in the pharmaceutical sector. Trends, salaries, employer preferences. [Electronic resource] Available at: [https://aif.ru/society/healthcare/rynok\\_truda\\_v\\_farmsektore\\_tendencii\\_zarplaty\\_predpochteniya\\_rabotodateley](https://aif.ru/society/healthcare/rynok_truda_v_farmsektore_tendencii_zarplaty_predpochteniya_rabotodateley) (In Russ). (Accessed: 04.02.2024)
3. Zasov D. 4 key trends in the labor market and their impact on pharmaceutical companies in 2023. [Electronic resource] Available at: <https://medpred.ru/articles/4-klyuchevih-trenda-na-rinke-truda-i-ih-vliyanie-na-farmkompanii-v-2023-godu/> (In Russ). (Accessed: 04.02.2024)
4. Official website of the Federal Antimonopoly Service of the Russian Federation. Report on the development of competition in the pharmaceutical market of the Russian Federation. [Electronic resource] Available at: <https://fas.gov.ru/documents/575324> (In Russ). (Accessed: 04.02.2024)
5. Official website of SPHFU. Areas of possible employment. [Electronic resource] Available at: [https://spcru.ru/education/faculty\\_of\\_pharmacy/employment/](https://spcru.ru/education/faculty_of_pharmacy/employment/) (In Russ). (Accessed: 02.04.2024)
6. Efimova, A. A. Labor and migration attitudes of future graduates with different levels of higher education in the chemical and pharmaceutical field (on the example of SPCPU) / A. A. Efimova // Remedium. – 2023. – T. 27, No. 3. – P. 232-241. – DOI 10.32687/1561-5936-2023-27-3-232-241. – EDN IAZMFE (In Russ)

## SUMMARY

### ТРУДОУСТРОЙСТВО ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ

#### САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА (СПХФУ)

**Щирук Е.И.**, студ. 1 года обучения, фармацевтический факультет (ORCID: 0009-0004-7502-934X),

**Жукова В.П.**, студ. 1 года обучения, фармацевтический факультет (ORCID: 0009-0007-8360-7930)

Руководитель: **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:** elena.shchiruk@spcru.ru

В статье рассмотрены варианты карьерного пути выпускников СПХФУ, проведен анализ уровня востребованности молодых специалистов химико-фармацевтической сферы на рынке труда. С целью выявления отношения сегодняшних студентов к получаемой профессии и степени их удовлетворенности процессом получения образования в вузе был разработан и проведен опрос студентов обоих факультетов СПХФУ. Результаты показали высокую оценку эффективности вузовской подготовки студентами, при этом выявили некоторые опасения будущих выпускников.

**Ключевые слова:** рынок труда, высшее образование, химико-фармацевтическая сфера.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чернышева А.М., Зобов А.М., Федоренко Е.А. Анализ стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 и метрик устойчивого развития стратегических альянсов фармацевтической отрасли // Вестник Академии знаний. 2021. №5 (46). DOI: 10.24412/2304-6139-2021-5-338-347 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-strategii-razvitiya-farmatsevticheskoy-promyshlennosti-rf-na-period-do-2030-i-metrik-ustoychivogo-razvitiya-strategicheskikh> (дата обращения: 05.02.2024)
2. Журавлев Л. Рынок труда в фармсекторе. Тенденции, зарплаты, предпочтения работодателей. [Электронный ресурс] URL: [https://aif.ru/society/healthcare/rynok\\_truda\\_v\\_farmsektore\\_tendencii\\_zarplaty\\_predpochteniya\\_rabotodateley](https://aif.ru/society/healthcare/rynok_truda_v_farmsektore_tendencii_zarplaty_predpochteniya_rabotodateley) (дата обращения: 04.02.2024)
3. Засов Д. 4 ключевых тренда на рынке труда и их влияние на фармкомпании в 2023 году. [Электронный ресурс] URL: <https://medpred.ru/articles/4-klyuchevih-trenda-na-rinke-truda-i-ih-vliyanie-na-farmkompanii-v-2023-godu/> (дата обращения: 04.02.2024)
4. Официальный сайт ФАС РФ. Доклад о развитии конкуренции на фармацевтическом рынке Российской Федерации. [Электронный ресурс] URL: <https://fas.gov.ru/documents/575324> (дата обращения: 02.04.2024)
5. Официальный сайт СПХФУ. Сферы возможного трудоустройства. [Электронный ресурс] URL: [https://spcru.ru/education/faculty\\_of\\_pharmacy/employment/](https://spcru.ru/education/faculty_of_pharmacy/employment/) (дата обращения: 02.04.2024)

6. Ефимова А. А. Трудовые и миграционные установки будущих выпускников с разными уровнями высшего образования в химико-фармацевтической сфере (на примере СПбХФУ) / А. А. Ефимова // Ремедлум. – 2023. – Т. 27, № 3. – С. 232-241. – DOI 10.32687/1561-5936-2023-27-3-232-241. – EDN IAZMFE.

УДК 615:32

## DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE ISOLATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM AMBER POWDER

Shumilova A.A., 1<sup>st</sup> year master student, Fedotova A.A., 2<sup>nd</sup> year master student

Scientific advisers: Glazova N.V., Ph.D (chemical sciences), senior lecturer,

Efimova A.A., senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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: arina.shumilova@spcpcu.ru

The granulometric composition of amber powder particles was investigated. The process of extracting amber powder using an organic solvent was carried out. Gel-chromatographic fractionation of the biologically active substances obtained was also performed, which revealed the presence of proteins and resin acids.

**Key words:** *amber, amber powder, granulometric composition, extraction, gel chromatography, resin acids.*

The amber industry is an industry related to the extraction and processing of amber. Amber is a natural mineral that is used to make jewelry, souvenirs and various interior items, as well as in cosmetics and medicine as an anti-inflammatory agent. Amber is mined in special deposits located in different regions of the world. The largest deposits are located in Russia, in the Kaliningrad region. After extraction, amber undergoes processing, which includes cleaning, polishing and processing with special solutions. During the processing, small particles inevitably remain, forming the so-called amber powder. The search for ways to use industrial waste is currently an urgent problem of the scientific community. This is an environmentally positive technique that allows for the sustainable use of natural resources and reduces the likelihood of improper disposal of this waste. Amber powder is also of scientific interest, as it contains a large amount of biologically active substances (BAS). Therefore, there is an urgent problem of developing methods for the isolation and purification of such substances and optimizing these processes. In addition, according to research, resin acids have antibacterial activity against both gram-negative and gram-positive bacteria [1]. In addition to antimicrobial activity, resin acids are also able to inhibit the film growth of *Staphylococcus aureus* [2], and abietic acid has antifungal activity against *Candida albicans* [3]. Microorganisms are constantly developing their resistance to antibiotics, so the problem of finding new compounds is also relevant today.

The purpose of this work is to select conditions for the isolation of resin acids from amber powder and identify them using gel chromatographic analysis.

The tasks of this work include:

- analyze the granulometric composition of amber powder;
- to extract BAS from amber powder with an organic solvent;
- to carry out gel chromatographic analysis of extracts;
- to determine the molecular composition of the obtained extracts;
- to carry out a spectral analysis in order to confirm the presence of resin acids.

The object of research – amber powder with an approximate particle size of 15 microns.

Dextran gels of the Sephadex brand (G-75, G-25 Superfine, G-10) with a fractionation range of 3000-80000 kDa, 1000-5000 Da, 0-700 Da, respectively.

Abietic acid samples purchased from ООО «Кристалл-Сервис» were used as the standard of resin acids.

**Table – Physico-chemical properties of amber acid**

Name of the acid	Molecular weight, g/mol	$\lambda$ , nm
Abietic acid	302,45	241

A phosphate buffer solution with pH = 8.0 and anhydrous acetone were used for extraction.

For filtration, «Красная лента» filters with a pore size of 8-12 microns (ООО «Мелниор XXI») were used.

To determine the concentration of total protein by the Lowry method [4], a solution of 0.5 n NaOH and a Folin-Ciocalteu reagent (Merck KGaA LLC) were used.

1. Analysis of the granulometric composition of amber powder

To analyze the granulometric composition of the fine fraction of amber powder, an 8x40 magnification microscope MBP-1 was used. Before starting work, the eyepiece scale was calibrated using a ruler-micrometer. At this magnification, the 1 division of the measuring scale of the microscope corresponded to 3.6 microns.

To carry out the measurement, three samples of amber powder were selected, each of them was placed on a slide, distributed in a thin layer and covered with a cover glass. Next, the size of 20 grains from each sample was determined. According to the data obtained, the average particle size of this amber powder was calculated, which was  $14.52 \pm 9.74$  microns. A micrograph of the studied particles is shown in Figure 1.

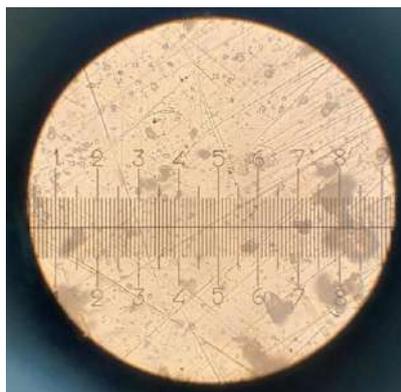


Figure 1. Micrography of amber powder grains

## 2. Extraction of amber powder.

It is known from the literature that resin acids are soluble in organic solvents, therefore, a 250 mg amber powder sample was placed in a 30% acetone solution in a phosphate buffer with pH = 8.0. The extraction was carried out at a temperature of 22 °C in a Biosan incubator shaker [5] at a speed of 120 rpm.

The extracts obtained under these conditions were subjected to further gel chromatographic analysis.

## 3. Extract filtration

For gel chromatographic analysis, it is necessary that any mechanical particles are absent from the analyzed extract.

The extract was passed through a «Красная лента» filter to purify the solution from suspended solids. In this case, when the extract was stored for a month, it did not change its physical properties and did not crystallize, which made it possible to conduct more experiments with less resources.

## 4. Gel chromatographic analysis on dextran gels

The resulting extract was subjected to gel chromatographic separation on Sephadex of varying degrees of porosity.

The Sephadex suspension of the required brand was placed in water for swelling, then the column was filled with a dextran carrier. Next, 1 ml of the resulting extract was applied to the upper part of the column. After that, the lower valve of the column was opened in order to introduce the solution into the gel. A phosphate buffer with pH=8.0 was used as an eluent. During fraction selection, the elution rate was controlled at a level of no more than 1 drop per 15-20 seconds. In the analysis, 15 fractions of 1 ml were selected for Sephadex G-75, 20 fractions of 0.5 ml each for Sephadex G-25 Superfine and Sephadex G-10. The concentration of total protein in each fraction was determined using the Lowry method. Based on the results obtained, graphs of the dependence of the total protein concentration on the volume of the passed solution were constructed.

On the gel chromatogram obtained after passing the extract through Sephadex G-75, there is no peak corresponding to the yield of resin acid, therefore, further gel chromatographic analysis was performed on dextran carriers with a smaller fractionation range.

On the gel chromatogram obtained after passing the extract through Sephadex G-25 Superfine, there is a pronounced peak between 4 and 5 fractions. The molecular weight of the protein corresponding to this peak was about 9,000 Da. In this case, there is also no peak corresponding to the yield of resin acids, so the analysis was repeated on Sephadex G-10 in order to identify lower molecular weight substances.

The gel chromatogram obtained after passing the extract through a column with Sephadex G-10 is shown in Figure 2.

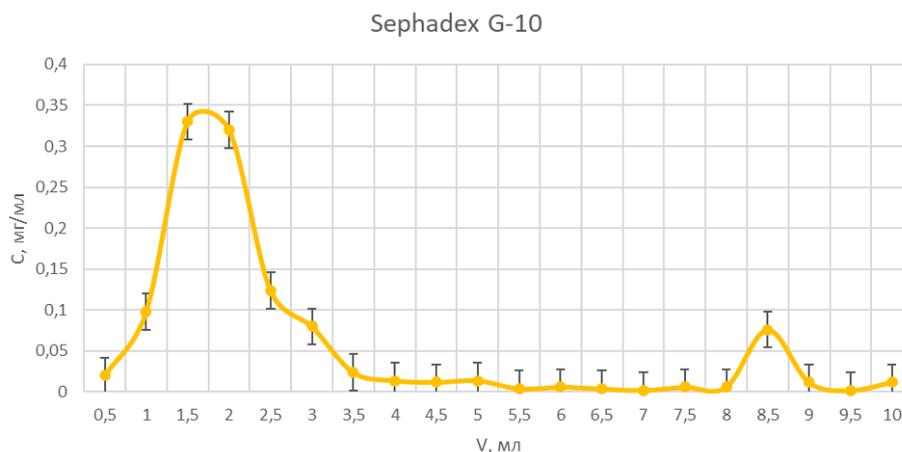


Figure 2. Gel chromatogram of the extract on the Sephadex G-10 carrier

Two pronounced peaks are present on the resulting gel chromatogram: between fractions 3 and 4, which corresponds to a protein with a mass of about 6300 Da, as well as between fractions 17 and 18, presumably corresponding to a low molecular weight compound.

In order to confirm the assumption, a spectral analysis of the obtained fraction was performed.

#### 5. Peak spectral analysis

The spectrum was obtained using a Shimadzu UV mini-1240 spectrophotometer and is shown in Figure 3.

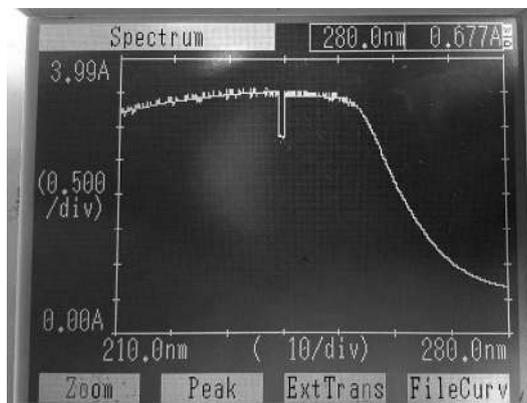


Figure 3. The spectrum of the extract in a 30% acetone solution in a phosphate buffer with pH = 8.0

Spectral analysis of the fraction showed the presence of a peak at a wavelength of 241 nm, which makes it possible to identify abietic acid.

The granulometric composition of amber powder is analyzed. BAS was isolated from a fine powder fraction. Gel chromatographic analysis of the obtained extract was performed on dextran carriers with different fractionation ranges. A gel chromatogram was obtained proving the presence of proteins and resin acids in the extract. A spectral analysis of the extract was performed, proving the presence of abietic acid in the extract.

### THEMATIC HEADINGS

62.00.00 Biotechnology

62.09.99 Other types of biotechnological raw materials

### REFERENCES

1. Antibacterial effect and evaluation of the inhibitory effect against efflux pump in *Staphylococcus aureus* by abietic acid: In vitro and in silico assays / M. G. de Lima Silva [et al.] // *Process Biochemistry*. 2022. Vol. 122. P. 363-372. DOI: 10.1016/j.procbio.2022.10.010
2. (+)-Dehydroabietic acid, an abietane-type diterpene, inhibits *Staphylococcus aureus* biofilms in vitro / A. Fallarero [et. al.] // *International journal of molecular sciences*. 2013. T. 14. №. 6. P. 12054-12072. DOI:10.3390/ijms140612054
3. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of acetylene derivatives of resin acids/ E.V. Tretyakova, E.V. Salimova, L.V. Parfenova // *Bioorganic chemistry*. 2019. Vol. 45. No. 6. P. 650-657. (In Russ)
4. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry [et al.] // *Journal of biological chemistry*. 1951. Vol. 193(1). P. 265-275. DOI: 10.1016/s0021-9258(19)52451-6
5. Fedotova A.A. Use of amber waste for isolation of biologically active substances // *Proceeding of conference «Young Pharmacy – Potential of the Future»*. 2022. P. 581-585. (In Russ)

### SUMMARY

#### РАЗРАБОТКА МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ

#### БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЯНТАРНОЙ ПУДРЫ

Шумилова А.А., маг. 1 года обучения, Федотова А.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: Глазова 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. проф. Попова, д. 14 Российская Федерация

E-mail: arina.shumilova@spcpu.ru

Была исследована гранулометрический состав частиц янтарной пудры. Проведен процесс извлечения янтарной пудры с использованием органического растворителя. Также была выполнена гель-хроматографическая фракционировка полученных биологически активных веществ, которая позволила выявить наличие белков и смоляных кислот.

**Ключевые слова:** янтарь, янтарная пудра, гранулометрический состав, экстракция, гель-хроматография, смоляные кислоты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Antibacterial effect and evaluation of the inhibitory effect against efflux pump in *Staphylococcus aureus* by abietic acid: In vitro and in silico assays / M. G. de Lima Silva [et al.] // *Process Biochemistry*. 2022. Vol. 122. P. 363-372. DOI: 10.1016/j.procbio.2022.10.010
2. (+)-Dehydroabietic acid, an abietane-type diterpene, inhibits *Staphylococcus aureus* biofilms in vitro / A. Fallarero [et. al.] // *International journal of molecular sciences*. 2013. Т. 14. №. 6. P. 12054-12072. DOI:10.3390/ijms140612054
3. Синтез, антимикробная и противогрибковая активность ацилированных производных смоляных кислот / Е.В. Третьякова, Е.В. Салимова, Л.В. Парфенова // *Биоорганическая химия*. 2019. Т. 45. №. 6. С. 650-657.
4. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry [et al.] // *Journal of biological chemistry*. 1951. Vol. 193(1). P. 265-275. DOI: 10.1016/s0021-9258(19)52451-6
5. Федотова А. А. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОТХОДОВ ЯНТАРЯ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ // Сборник материалов конференции «Молодая фармация – потенциал будущего». 2022. С. 581-585.

УДК 615.453.43

### DEVELOPMENT OF POLYMER MAGNETIC MICROCAPSULES WITH CONTROLLED RELEASE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

**Sirotenko S.S.**,<sup>1,2</sup> 4<sup>th</sup> year bachelor student (ORCID: 0009-0004-0806-4268)

Scientific supervisors: **Popova E.V.**<sup>1,2</sup>, PhD in Chemistry, Practice teacher, Senior Researcher (ORCID: 0000-0001-6056-1983),

**Krivorotov D.V.**<sup>2</sup>, PhD in Chemistry, Head of the Laboratory of Chemical Modeling (ORCID: 0000-0002-6077-2534)

<sup>1</sup>ITMO University

197101, St. Petersburg, Kronverksky ave., 49, lit. A, Russian Federation

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology  
(FSUE «SRI GPECH» FMBA of Russia)

188663, Leningrad region, Vsevolozhsky M. district, Kuzmolovskoye G.P.,  
Kuzmolovsky GP, Zavodskaya str., zd. 6/2, building 93, Russian Federation

**E-mail:** sofisirotenko@yandex.ru

Drug delivery has two significant problems: low bioavailability and the substance's high toxicity. They could be overcome by designing different delivery systems. In this work, a polymer microcapsule system was designed. It is a hollow structure with a polymer cover made by Layer-by-Layer (LbL) method. Polymer microcapsules have several advantages: capsules are safe, do not require expensive or complicated methods, and they have a wide range of customization options for improved performance.

**Key words:** *drug delivery, polymer microcapsules, controlled release, polymers, layer-by-Layer.*

A biologically active compound's delivery has two significant problems: low bioavailability and the substance's high toxicity.

Bioavailability is the extent to which a substance or drug becomes completely available at its intended biological destination. Low bioavailability is a result of both the compound's properties and the organism's conditions.

Characteristics that reduce bioavailability are low solubility and low suction speed, or complete absence of suction.

Humans' body conditions vary from organ to organ. For example, the oral cavity, duodenum and intestine have normal to weakly alkaline pH levels, while the stomach has a highly acidic environment. Besides different pHs, the gastrointestinal track contains different enzymes to digest macronutrients. For instance, the stomach has pepsin to decompose peptides, and the intestine has amylase and other enzymes to digest carbohydrates.

All the factors mentioned above can cause alteration and metabolism of the substance before it gets into the bloodstream.

High toxicity is a common issue in target therapy. The drugs used can be harmful to healthy cells. This way, it is important to isolate a substance and its breakdown products from the body's environment until the drug reaches the target.

Thus, the aim of this research is to create a drug delivery system that would have no side effects, would be economically available, easy to perform, and could be customized for each drug to achieve the best results.

The drug delivery system suitable for all these requirements is polymer microcapsules. Coating is created by Layer-by-Layer (LbL) technic, in which the removable template is consistently covered with different polymers that can make macromolecular interactions with each other. The most common types of bonding are electrostatic, hydrogen and covalent. Such coupling provides additional strength and stability, size control of the capsule, and allows for different modifications.

The process of creating microcapsules is quite easy and does not require rare and expensive equipment. Firstly, the template has to be created. It can be either organic, like latex or melamine formaldehyde, or inorganic, like calcium carbonate, silica or gold particles. In this work CaCO<sub>3</sub> was used as it is easy to make and dissolve. To create cores, water solutions of CaCl<sub>2</sub> and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> were mixed and stirred for 15 minutes at 500 rpm. Then the solution was filtered, the residue was washed with distilled water and dried at 45-60°C.

In this assay, PSS polymer (Poly (sodium 4-styrenesulfonate)) was paired with PAH polymer (Poly (allylamine hydrochloride)) through electrostatic interactions (Figure 1). Calcium carbonate templates were alternately covered with polymer water solutions containing 0,1 M NaCl. The cores stayed in each solution for about 15 minutes in the ultrasonic bath for the best results.

Then the templates were separated using centrifugation and washed with distilled water. The process repeats until the desired number of layers is achieved.

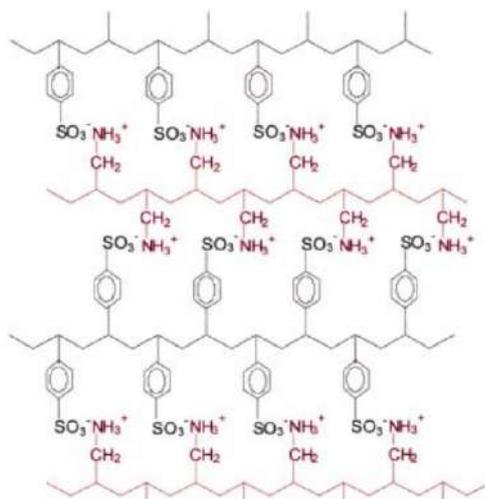


Figure 1. The idolised structure model for the multilayer PSS/PAH complex

After creating a polymer coating, the template gets removed. In the case of calcium carbonate 0,2 M EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) is usually used. Acid reacts with  $\text{CaCO}_3$ , releasing carbon dioxide, which at first inflates the capsule but then escapes through pores in the polymer shell, and the capsule shrinks back to its original size. After stirring the solution for 1 hour, capsules are separated by centrifugation, washed and kept in distilled water at  $4^\circ\text{C}$ .

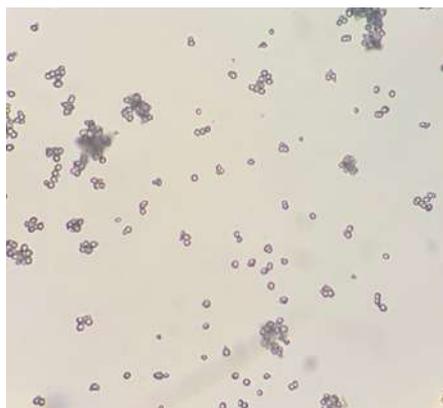


Figure 2. Optical microscopy image of the capsules

A multilayer hollow structure provides opportunities to modify capsules for the best results. Alterations can be made in terms of drug loading, drug release and examination of the delivery system.

The biologically active compounds can be loaded inside the capsule or in between layers. The loading place depends on the size of the drug and the release time. Also, different additional components can be used to trap drugs in the capsule. For example, substances with a lot of reactive moieties (like DTSSP (3,3'-dithiobis (sulfosuccinimidyl propionate))) can be used to form strong bonds with the opposite charged drug.

To load the substance in between layers, a water solution of the drug is made, and capsules are held in it for several minutes. Then capsules are centrifuged, washed and covered with polymers.

The coprecipitation method is often used to load the biologically active compound inside the capsule. To complete this technique, the substance is added to a  $\text{CaCl}_2$  or  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution, and during template formation, the drug sticks to the cores. After template dissolution, the compound stays inside the capsule.

Using the method described above, dimethpramidum, the antiemetic agent with low bioavailability, was loaded inside the capsules. The inclusion of the drug into the cores was counted using a spectrophotometer and is over 50%.

The desired release parameters can be achieved either through layer number or using noninvasive triggering. For this purpose, chemical or physical mechanisms are used. In chemical triggering, capsules are designed to respond to pH changes using proper polymers. In physical triggering, the most common approaches are using heat (near-infrared), light and magnetic field. For each of these forces, suitable nanoparticles are used: plasmonic particles for light triggering, gold for heat exposure, and iron oxide when a magnetic field is being used.

In this research,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  nanoparticles were embedded between polymer layers. Magnet triggering *in vitro* has shown good triggering results in experiments with magnets.

Modifications can also be used for the examination of the capsule. The most common tool for this purpose is dye. They are usually attached to one of the polymers used. Thus, the only limitation is the complex formation between a dye and a polymer. For this work, the rhodamine B was attached to PAH by stirring for 4 hours and dialyzing against water overnight.



**Figure 3. Fluorescence microscopy image of capsules with rhodamine B**

Future research on this work includes loading other drugs, solubility tests and tests on cells.

All in all, polymer microcapsules show good results in drug delivery. Capsules are made of safe, nontoxic materials; they are easy to perform; do not require expensive substances or equipment, and they can be customized for each case individually. These properties make this technology a promising system for target drug delivery.

#### **THEMATIC HEADINGS**

76.09.41 Polymer materials for medical purposes and products made from them

61.45.39 Ready-made dosage forms

#### **УДК 615.07**

#### **VALIDATION OF THE FILM COATING PROCESS AT THE GMP TRAINING CENTER**

**Soroka S.A.**, 1<sup>st</sup> year master student (ORCID: 0009-0002-4530-7658)

Scientific advisers: **Efimova A.A.**, senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023),

**Abrosimova O.N.**, Ph.D (pharmacy), Director of GMP Training Center, associate prof.,  
Department of Industrial Technology of Medicinal Preparations (ORCID: 0000-0002-0274-0139)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** sofya.soroka@spcpu.ru

This study focuses on the film coating process validation on core tablets, which is designed to establish the conformity of the proposed manufacturing process and to ensure consistent product quality. Validation includes analysis of all documents related to the film coating process, including validation audit reports, in order to ensure that there are no changes, deviations, failures, modifications to the manufacturing process and that all standard operating procedures (SOPs), including change control procedures, have been followed.

**Key words:** *validation, validation protocol, quality assurance, film coating, GMP training center.*

The relevance of process validation is due to the need to ensure the safety, quality and reliability of the process of the film coating on core tablets.

The purpose of this work is to conduct the film coating process validation on tablets on the basis of GMP training center. We can identify the following objectives of the study: to describe the importance of process validation; to study the parameters of the preparing film-forming suspension processes and its application to core tablets; to draw up validation protocols.

Quality control is necessary to prevent the use and production of medicinal products (MP) that do not meet quality standards. The main purpose of manufacturing validation is to reduce the risks associated with the manufacture and use of medicines. Validation ensures that each step of the manufacturing process meets established standards and requirements, preventing errors, contamination and other problems.

The manufacturer should document a concept regarding the set goals and approach to validation, including validation of technological processes, purification procedures, analytical techniques, in-process control procedures, computerized systems, and the persons responsible for the development, verification, approval and documentation of each step of validation.

Before validation activities begin, the validation engineer develops a validation protocol – a written plan describing how validation will be conducted, including test parameters, product characteristics, production equipment, and design provisions for what are acceptable test results. During validation, validation tests are conducted and validation control forms are filled in. In the process of the validation protocol-report compiling, the validation engineer compares the data obtained during the validation process with the acceptance criteria and completes the validation control protocols.

Validation activities of the film coating process were carried out at the GMP training center.

1) The purpose is to document that the coating process, using the established equipment and within the established parameters, results in the production of coated tablets that meet the pre-established quality characteristics.

2) Type of validation – prospective.

3) Object of validation – Lacosamide core tablets, 50 mg. Coating used – Opadry II (purple): polyvinyl alcohol, talc, macrogol 3350, titanium dioxide E171, iron (III) oxide red E172, iron (III) oxide black E172, indigocarmine, aluminum varnish E132.

4) Allocation of responsibility

Post	Responsibility	Signature
Validation Engineer	- organization and implementation of validation activities; - registration of technological parameters of the process; - preparation of a validation protocol-report	
Head of the Quality Assurance Department	- control of validation activities; - verification and approval of the validation protocol-report	
Head of the Quality Control Department	- organization of sampling and analysis of samples; - approval of the validation protocol-report	
Head of the microbiological laboratory	- organization of sampling and analysis of samples for microbiological control; - approval of the validation protocol-report	
Chief Technologist	- technological support of validation activities; - approval of the validation protocol-report	

5) Critical parameters

During the film coating stage, the following are critical for quality: industrial premises; main technological equipment; measuring and control equipment; technological operations.

6) Technological equipment:

- container for the preparation of a film-forming suspension;
- magnetic stirrer with preheating function LabTech LMS-2003D (South Korea);
- upper-drive propeller agitator Heidolph RZR 2020 (Germany);
- film coating installation – coater BGB-1 (China);
- electronic scales CE623-C (Germany).

Experimental data are presented in the table.

**Table – Control of preparation and application of film-forming suspension**

Technological operation	Critical parameter	Acceptability criterion	The actual value	Compliance with the eligibility criterion
Preparation of film-forming suspension	Weight of finished film coating, kg	0,048	0,048	Relevant
	Weight of purified cold water, kg	0,219	0,219	Relevant
	Rotational speed of electromechanically driven propeller agitator	Selecting the speed to create non-intensive mixing of the suspension without the presence of an air funnel in the suspension mass.	Relevant	Relevant
	Mixing time, min	20	20	Relevant
	Quality of the prepared suspension	The suspension is light pink in color. There are no heterogeneous zones, lumps and foreign inclusions on the surface and in the volume of the suspension	Relevant	Relevant
	Weight of film-forming suspension, g	0,267	0,267	Relevant
Technological operation	Critical parameter	Acceptability criterion	The actual value	Compliance with the eligibility criterion
Preheating of core tablets	Process time, min	15	15	Relevant
	Incoming air temperature, °C	50-55	50-55	Relevant
	Outgoing air temperature at the end of the stage, °C	at least 45	47	Relevant
	Drum rotation speed, rpm	2	2	Relevant
	Damper pressure at air supply, bar	~ 0,98	~ 0,98	Relevant

Technological operation	Critical parameter	Acceptability criterion	The actual value	Compliance with the eligibility criterion
Preheating of core tablets	Damper pressure at air outlet, bar	1,0	1,0	Relevant
Application of film-forming suspension	Process time, min	25-30	25-30	Relevant
	Incoming air temperature, °C	65	65	Relevant
	Outgoing air temperature at the end of the stage, °C	at least 40	45	Relevant
	Drum rotation speed, rpm	7-8	7-8	Relevant
	Flow rate of film-forming suspension by suspension, g/min	90-110	90-110	Relevant
	Compressed air pressure to nozzles ( $P_{cap}$ , $P_{fan}$ ), bar	3,0/4,0	3,0/4,0	Relevant
	Damper pressure at air supply, bar	~ 0,98	~ 0,98	Relevant
Drying and cooling	Damper pressure at air outlet, bar	1,0	1,0	Relevant
	Process time, min	15-20	15-20	Relevant
	Incoming air temperature, °C	20	20	Relevant
	Outgoing air temperature at the end of the stage, °C	no more than 25	24	Relevant
	Drum rotation speed, rpm	3	3	Relevant
	Damper pressure at air supply, bar	~ 0,98	~ 0,98	Relevant
	Damper pressure at air outlet, bar	1,0	1,0	Relevant

As a result of the study, the set goal was achieved: validation of the film coating process on core tablets was carried out on the GMP training center. In accordance with the set goal, the following tasks were performed in full: the importance of the process validation was described; the parameters of the film-forming suspension processes and its application to core tablets were studied; validation protocols were compiled.

Thus, the results of the study, shown in the table, showed that all actual values meet the established criteria of acceptability and the realization of this validation allows to control the production processes, increase their safety and improve product quality. This work confirms the effectiveness of validation of the film coating process, its key role in ensuring the reliability and stability of manufacture of MP and compliance with the established quality standards.

#### THEMATIC HEADINGS

61.01.81 Measurement, testing, inspection and quality management

61.45.15 Research and development in the field of chemical-pharmaceutical technology

61.45.39 Prepared pharmaceutical forms

УДК 378.126

#### DIFFERENT PERSPECTIVES ON DIGITAL LITERACY MODEL

**Tarasova A.S.**, 2<sup>nd</sup> year master student in Digital Linguistics

Scientific adviser: **Tarasova A.N.**, Ph.D (economics), associate professor, Department of Foreign Languages and Linguistics (ORCID: 0000-0003-1480-5064, SPIN-KOА: 2724-5118)

Volga State University of Technology

3, Lenin sq., Yoshkar-Ola, 424000, Russian Federation

**E-mail:** atracatangas@gmail.com

The paper describes and visualizes different perspectives on digital literacy model. It also shows the evolution of the concept. Finally, it proposes that the fundamental literacy skills, namely, technological, media, computer, communication, visual and computer ones are crucial to survive in the 21st century.

**Key words:** *digital literacy, technological skills, visual skills, learning strategy.*

Modern education today is increasingly dependent on digital technologies, which determine the requirements for both university graduates and teachers as technology translators. Dependence on digital technologies is increasing daily, therefore, more attention should be paid to the level at which graduates will be able to use digital technologies, how they will interact on the Internet, as well as the skills they will have to carry out the tasks associated with digital transformation [1]. Changes in the labor sector have become inevitable, showing a steady growth in demand for a workforce with a certain set of digital skills necessary for sustainable business development and economic growth. Educational institutions play the role of an intermediary in transferring appropriate digital skills to the future workforce through innovative learning trajectories [2].

The education sector, undergoing various kinds of transformations, has always tried to respond flexibly and in a timely manner to market needs, offering various strategies to improve learning and prepare students to work with innovative technologies. Various educational frameworks and models have been used to visualize the current and future workforce.

The **purpose** of this article is to conceptualize the digital literacy model of a higher education teacher and describe its main components.

Tasks:

1. to consider the well-known frameworks and models of education that are currently used by educational institutions to facilitate learning using technology.

2. to conduct a comparative analysis of the selected frameworks and models, reflect the advantages and disadvantages for further assimilation and transformation into a common conceptual model.

3. to propose a theoretical digital literacy model that educators or relevant stakeholders can use to address digital skills gaps, with a general description of each component of the conceptual model.

The ongoing proliferation of digital technologies and services has led to people becoming more and more involved in the digital environment. Those who do not have sufficient digital literacy become inevitably excluded from the digital community, as they cope worse with various areas of their lives and spend significantly more effort on surviving in the «digital jungle». Researchers such as [3] emphasize the growing use of digital technologies, digital platforms and technology-based services, the need for citizens to have appropriate digital literacy skills to effectively perform the tasks assigned to them. Teaching digital literacy has become a worldwide agenda for policy makers, educational stakeholders and researchers [4]. Internationally, governments and politicians have made digital literacy an asset to the education system. Integrating digital literacy into the curriculum will enable educational institutions to prepare their future graduates/workforce for technology-enabled workplaces [5,6]. Research shows that the concept of digital literacy has evolved with the invention and growing use of new digital technologies. Thus, educational frameworks and models designed to teach digital literacy should reflect relevant digital literacy skills.

To begin with, considerable effort has been made to describe and conceptualize digital literacy skills, a term first defined by Paul Gliter in 1997 [7]. Recently, digital literacy has been understood as a combination of technical-procedural (for example, working with files and editing visual materials), cognitive (for example, the ability to intuitively decipher or «read» visual messages embedded in graphical user interfaces, work with search engines, evaluate data, sorting out false and biased data, and distinguishing between relevant and irrelevant data), and emotional-social (for example, the ability to communicate safely on the Internet, knowledge of the legal and ethical principles of using digital platforms) skills. Professionals and subject matter experts have developed a comprehensive, coherent and rigid framework that has guided digital literacy education to improve understanding of digital literacy and enable educational institutions and academia to promote digital literacy skills [8]. Numerous digital literacy frameworks have been published in the literature, covering the meaningful skills that 21st century citizens need to exercise successfully in a digitally driven society. Digital literacy skills for digital literacy structures and patterns were chosen by the researchers according to the research context or societal needs or economic needs and preconditions. Table 1 describes most popular digital literacy frameworks designed from 2017 till 2022.

The field of digital literacy has become indefinable with the advent of new digital technologies, tools and new types of literacy. Thus, more clarification and consensus are needed to understand both the functional and critical aspects of its changing nature. Although existing digital literacy frameworks and models provided the basic principles of digital literacy, they did not explain the learning models and learning theories that eventually formed the basis of learning strategies [9]. To fill this gap, different researchers, educators, experts and professionals have developed different educational models and frameworks based on their personal experience, academic background, cultural and social background and curriculum content. Some of these educational models have become popular and have been used by educators to deliver technology-based education. However, studies have shown that the problem of digital skills shortage is still present as educators continue to struggle with attrition and workplace employers are trying to constantly upgrade their digital skills due to the changing nature of working environment. In this article, we look at widely used educational models to identify the digital skills gaps that still exist in schools and the workplace. The Table below describes a critical overview of popular educational models.

**Table – Concepts of digital literacy model**

Model	Model attributes and specifications
The OECD 2030 learning compass. Adapted from ref. [10]	The learning compass model describes the ability of students to learn independently and responsibly. The components include core knowledge, skills, attitudes and values, transformative competencies and a cycle of expectation, action and reflection that can be used to develop competencies such as financial literacy, global competence and media literacy. The model also outlines the competencies that learners must possess by 2030 and beyond for economic and social well-being. Countries such as Australia, Canada, Finland, New Zealand and Singapore have incorporated components of the OECD Compass of Learning 2030 into their curricula to improve their pedagogy.
The P21 learning framework Adapted from ref. [11]	Partnership for 21st Century Learning (P21) framework is a 21st-century learning model that was developed in collaboration with teachers, education experts, and business leaders to clearly describe, visualize the skills and knowledge that learners need for the 21st century. The framework describes the skills, knowledge and expertise students must master to succeed in work and life; it is a blend of content knowledge, specific skills, expertise and literacies. It advocates for a variety of assessments that promote creativity, critical thinking, communication and collaboration, such as standardized testing and project and problem-based assessments.

Model	Model attributes and specifications
The E <sup>3</sup> learning model. Adapted from ref. [12]	E <sup>3</sup> is an initiative that uses student-centered learning, including projects and games, in the existing CAPS curriculum to better prepare learners for the modern economy. The goal of E <sup>3</sup> is to inspire 100% of learners to complete school and 100% of these learners to study further, get a job, or start their own enterprises. Since the establishment of the E3 initiative in January 2018, the E3 team has established various models and processes to guide its activities.
TPACK (Technological Pedagogical Content Knowledge) Adapted from ref. [13]	Models TPACK and SAMR were developed for teachers to change their attitude towards teaching regarding the integration of technology into teaching practice. Since technological innovations influenced teaching and learning processes and the transfer of knowledge from teachers to students, teachers also had to have competencies and a good understanding of digital concepts and learning theories.
SAMR (Substitution, Augmentation, Modification and Redefinition) Adapted from ref. [13]	

Experts and relevant stakeholders have developed 21st century educational frameworks and models to idealize the vision of 21st century digital literate citizens that will contribute to the economic development of the country. Frameworks and models have been developed based on the study of social and intercultural skills, intellectual understanding, interconnectedness, relevant required competencies, experience, learning tools and economic returns. Numerous structures and models have been introduced into the education system around the world, the most famous of which are discussed in this article.

Motivated by the failure to curb and narrow digital literacy gaps, the current study looks at the known model of education that was used in the development of the aforementioned private and public sector efforts and then proposes a validated digital literacy model that can be used by educational institutions or any organization to prepare people for the technology based environment. For educational institutions, the proposed digital literacy model can be integrated with existing and future educational structures and models. At the same time, other organizations may assimilate the proposed digital literacy model to or with existing and future structures they are developing. The proposed digital literacy model may have two main components; (1) a digital literacy framework which includes six different literacy skills needed to survive in the 21st century, and (2) a digital literacy tool, which includes a digital literacy measure scale and program of intervention in digital literacy:

1. Information literacy: using digital technologies to search, locate, analyze and synthesize resources, evaluate the validity of these resources using appropriate citation techniques, respect the legal and ethical standards associated with the use of these resources, and formulate research questions in an accurate, efficient and effective manner.
2. Computer literacy: understanding how to use computers, digital technologies and their applications for practical use.
3. Media literacy: The ability to use digital technologies to access, analyse, evaluate and communicate information across a variety of digital platforms.
4. Communication literacy: Using digital technologies for effective individual communication and team collaboration using publishing technologies, Internet and Web 2.0 tools and technologies.
5. Visual literacy: the ability to use digital technologies to «read», interpret and understand information presented in graphic or graphical representations, to communicate that information and transform information into visual representations.
6. Technological literacy: the ability to use digital technologies to improve learning, performance and productivity.

Learning in the 21st century is technology-driven and driven by appropriate learning models and tools. As technology advances, teaching methodologies and approaches need to be modified to reflect the skills needed to learn using new technologies. Thus, existing learning structures, models and tools also need to be modified accordingly. While the education sector has become accustomed to using technology-assisted teaching and learning for predominantly face-to-face and blended courses, the outbreak of the Covid-19 pandemic has forced facilitation to move entirely online. Teachers and students were required to acquire appropriate digital skills in order to continue teaching and learning during the pandemic. The demand for advocacy and digital literacy skills has been gaining momentum. A critical analysis of existing models showed that important digital literacy skills were missing, leading to an existing digital skills gap between facilitators and learners. Based on the foregoing, the present study proposes a validated digital literacy model that can be combined with existing and future educational models to minimize the current digital skills gap.

### THEMATIC HEADINGS

- 14.35.07 Educating and studying at higher educational institutions
- 14.35.09 Methods of teaching academic disciplines in higher education institutions

### REFERENCES

1. Eshet Y. Thinking in the digital era: A revised model for digital literacy //Issues in informing science and information technology. – 2012. – T. 9. – №. 2. – P. 267-276.
2. Reddy P, Sharma B, Chaudhary K. Digital literacy: A review of literature //International Journal of Technoethics (IJT). – 2020. – T. 11. – №. 2. – P. 65-94.
3. Law N, Woo D, Wong G. A global framework of reference on digital literacy skills for indicator 4.4. 2. – UNESCO, 2018. – №. 51. – P. 146.
4. Neumann M. M., Finger G., Neumann D. L. A conceptual framework for emergent digital literacy //Early Childhood Education Journal. – 2017. – T. 45. – №. 4. – P. 471-479.

5. Eshet Y. Digital literacy: A conceptual framework for survival skills in the digital era //Journal of educational multimedia and hypermedia. – 2004. – Т. 13. – №. 1. – P. 93-106.
6. Rambousek V., Štúpek J., Vaňková P. Contents of digital literacy from the perspective of teachers and pupils //Procedia-Social and Behavioral Sciences. – 2016. – Т. 217. – P. 354-362.
7. Jeon J., Kim S. The mediating effects of digital literacy and self-efficacy on the relationship between learning attitudes and Ehealth literacy in nursing students: A cross-sectional study //Nurse Education Today. – 2022. – Т. 113. – P. 105378.
8. List A., Brante E. W., Klee H. L. A framework of pre-service teachers' conceptions about digital literacy: Comparing the United States and Sweden //Computers & Education. – 2020. – Т. 148. – P. 103788.
9. Schleppegrell M. J. E-literacy for the language arts teacher, Len Unsworth, E-literature for children: Enhancing digital literacy learning, Routledge, Abingdon and New York (2006), 174 p., ISBN: 0-415-33330-X. – 2007.
10. Howells K. The future of education and skills: education 2030: the future we want. – 2018.
11. Lee, S.-S., & Hung, D. (2012). Is there an instructional framework for 21st century learning? Creative Education, 3(4), 461-470. doi.org/10.4236/ce.2012.34071
12. Keller J. M. First principles of motivation to learn and e3-learning //Distance education. – 2008. – Т. 29. – №. 2. – P. 175-185.
13. Reddy P., Chaudhary K., Hussein S. A digital literacy model to narrow the digital literacy skills gap //Heliyon. – 2023. – Т. 9. – №. 4.

## SUMMARY

### КОНЦЕПТУАЛИЗАЦИЯ МОДЕЛИ ЦИФРОВОЙ ГРАМОТНОСТИ

**Тарасова А.С.**, маг. 2 года обучения программы «Цифровая лингвистика»

Научный руководитель: **Тарасова А.Н.**, к.э.н., доцент, кафедра иностранных языков и лингвистики  
(ORCID: 0000-0003-1480-5064, SPIN-код: 2724-5118)

Поволжский государственный технологический университет  
424000, Йошкар-Ола, пл. Ленина, д. 3, Российская Федерация

**E-mail:** atracatangas@gmail.com

В статье описываются и визуализируются различные точки зрения на модель цифровой грамотности. Это также показывает эволюцию концепции. В статье предполагается, что фундаментальные навыки грамотности, а именно: технологическая, медиа, компьютерная, коммуникативная, визуальная и компьютерная, имеют решающее значение для выживания в 21 веке.

**Ключевые слова:** *цифровая грамотность, технологические навыки, визуальные навыки, стратегия обучения.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Eshet Y. Thinking in the digital era: A revised model for digital literacy //Issues in informing science and information technology. – 2012. – Т. 9. – №. 2. – P. 267-276.
2. Reddy P., Sharma B., Chaudhary K. Digital literacy: A review of literature //International Journal of Technoethics (IJT). – 2020. – Т. 11. – №. 2. – P. 65-94.
3. Law N., Woo D., Wong G. A global framework of reference on digital literacy skills for indicator 4.4. 2. – UNESCO, 2018. – №. 51. – P. 146.
4. Neumann M. M., Finger G., Neumann D. L. A conceptual framework for emergent digital literacy //Early Childhood Education Journal. – 2017. – Т. 45. – №. 4. – P. 471-479.
5. Eshet Y. Digital literacy: A conceptual framework for survival skills in the digital era //Journal of educational multimedia and hypermedia. – 2004. – Т. 13. – №. 1. – P. 93-106.
6. Rambousek V., Štúpek J., Vaňková P. Contents of digital literacy from the perspective of teachers and pupils //Procedia-Social and Behavioral Sciences. – 2016. – Т. 217. – P. 354-362.
7. Jeon J., Kim S. The mediating effects of digital literacy and self-efficacy on the relationship between learning attitudes and Ehealth literacy in nursing students: A cross-sectional study //Nurse Education Today. – 2022. – Т. 113. – P. 105378.
8. List A., Brante E. W., Klee H. L. A framework of pre-service teachers' conceptions about digital literacy: Comparing the United States and Sweden //Computers & Education. – 2020. – Т. 148. – P. 103788.
9. Schleppegrell M. J. E-literacy for the language arts teacher, Len Unsworth, E-literature for children: Enhancing digital literacy learning, Routledge, Abingdon and New York (2006), p. 174, ISBN: 0-415-33330-X. – 2007.
10. Howells K. The future of education and skills: education 2030: the future we want. – 2018.
11. Lee, S.-S., & Hung, D. (2012). Is there an instructional framework for 21st century learning? Creative Education, 3(4), 461-470. doi.org/10.4236/ce.2012.34071
12. Keller J. M. First principles of motivation to learn and e3-learning //Distance education. – 2008. – Т. 29. – №. 2. – P. 175-185.
13. Reddy P., Chaudhary K., Hussein S. A digital literacy model to narrow the digital literacy skills gap //Heliyon. – 2023. – Т. 9. – №. 4.

## SYNTHESIS OF CARBOXYMETHYLPECTIC ACID

Tsaregorodtsev A.M., 1<sup>st</sup> year master student

Scientific advisers: Taradeyko T.I., PhD in Pharmacy, assistant professor,

Efimova A.A., senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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.caregorodcev@spcpu.ru

In the reaction of alkylation 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 studied, samples of carboxymethylpectic acid were obtained and the dependence of the number of carboxymethyl groups in the final acid on the conditions for obtaining the original acid was revealed sodium salt.

**Key words:** *Physiological active polymers, pectin, carboxymethylpectic acid, alkylation, polymeranalogical reaction.*

Today polysaccharides are used both as excipients in the production of low-molecular drugs and for the design of biologically active substances, the synthesis of which makes it possible to improve existing drugs and create new drugs with low toxicity and the necessary lipophilic-hydrophilic balance.

In this regard, pectin is of great interest – a group of polysaccharides, mainly consisting of partially methoxylated and amidated residues of  $\alpha$ -D-galacturonic acid. Pectins for industrial use, obtained from various plant sources, are odorless powders from light cream to brown in color. Unfortunately, the number of publications on the topic of chemical modification of pectin is very small, and they are mostly foreign. Therefore, the production of various derivatives of pectin acid is of theoretical and practical importance.

Alkyl esters of carboxymethyl polysaccharides are convenient acylating agents for the modification of enzymes, antibiotics, amino acids and other compounds containing aliphatic and aromatic amino groups, as well as for the production of polysaccharide carboxylic acid hydrazides.

Carboxymethyl polysaccharide esters can be obtained by various methods, of which the esterification of polysaccharide carboxylic acids with low molecular weight alcohols without an external catalyst is the most convenient; side reactions are the least characteristic for this process, and up to 50% of the carboxyl groups can be converted into esters. It is known that only carboxymethylated derivatives of polysaccharides actively interact with alcohols, probably due to the greater activity of carboxymethyl groups compared with carboxyl groups of uronic acids, and therefore carboxymethylpectin acid and its derivatives can be used to modify medicines. Unfortunately, there is no information about carboxymethyl pectin acid esters, methods of their synthesis and analysis in the literature. Therefore, our goal was to obtain carboxymethylpectic acid for further modification by O-nucleophiles. To achieve it, our tasks were to obtain sodium salt of carboxymethylpectic acid and her conversion in acid form.

In this work we used a pectin (CAS № 9000-69-5) with molecular weight 200000 Da. Content of uronic acids is 95%, esters not discovered. IR spectra were recorded in KBr tablets using an IR Fourier spectrometer FSM-1201. The optical density of the samples was determined using a SF-2000 spectrophotometer. ANION-4120 laboratory conductometer was used for conductometric titration.

#### Synthesis of carboxymethylpectic acid in Na-form (CMPA-Na):

Carboxymethylation was performed in 2 stages.

I stage. 2 g of pectin (Na-salt) was loaded into a three-necked flask with a magnetic stirrer and a drip funnel, 50 ml of isopropyl alcohol (IPS) was added, and kept in an air bath at 55 °C for 10 minutes. Then, 12 ml of a 30% NaOH solution (freshly prepared) was dug through a drip funnel, 0.95 to 3.82 g of monochloroacetic acid (MCAA) was added, kept at 55 °C for 1 hour and another 0.95 to 3.82 g of MCAA was added. After that, the reaction mass was maintained for another 2 hours. At the end of the exposure, the upper water-isopropanol layer was decanted.

II stage. 12 ml of freshly prepared 30% sodium hydroxide solution was added to the polysaccharide with a drip funnel and heated to 55 °C with stirring. Next, a solution of 1.90 to 7.64 g of MCAA in 50 ml of IPS was added to the reaction mass in portions. It was kept for 3 hours. The top layer was drained, the polysaccharide was dissolved in water and dialyzed against pure water for 3 days, the end of dialysis was controlled by the pH of the medium.

The resulting solution after dialysis was concentrated on the RFE at 50-55 °C and in a vacuum of 30 mmHg, the pH of the solution was adjusted to 12 and precipitated with ethanol. The product was filtered and dried in vacuum at 61 °C for 2 hours.

#### Synthesis of carboxymethylpectic acid in H-form (CMPA-H):

The sodium salt of carboxymethylpectinic acid was dissolved in a minimum amount of distilled water, the solution was quantitatively passed through a column with CU-2-8 cation in H<sup>+</sup> form, the column was washed with distilled water to neutral reaction of the washing waters according to a universal indicator. The acidic eluate was combined and evaporated dry in a vacuum (20-25 mmHg) at a temperature no higher than 50-55 °C. The product was ground with alcohol, filtered and dried in vacuum when heated (20-25 mmHg 61 °C) for 2 hours, the obtained solution after dialysis was concentrated on the RFE at 50-55 °C and in a vacuum of 30 mmHg, the pH of the solution was adjusted to 12 and precipitated.

Quantitative analysis of carboxylic groups by conductometric titration:

The exact weight of the substance (25-30 mg) was dissolved in 100 ml of distilled water, 1 ml of 0.1 M solution of titrated NaOH was added, another 250 ml of water was added and the resulting solution was titrated on a conductometer with 0.1 M HCl

solution. According to the titration data, a conductogram was constructed and the volume of HCl used for titration of carboxyl groups was determined.

The chemical modification of pectin was carried out according to the following scheme (Figure 1):

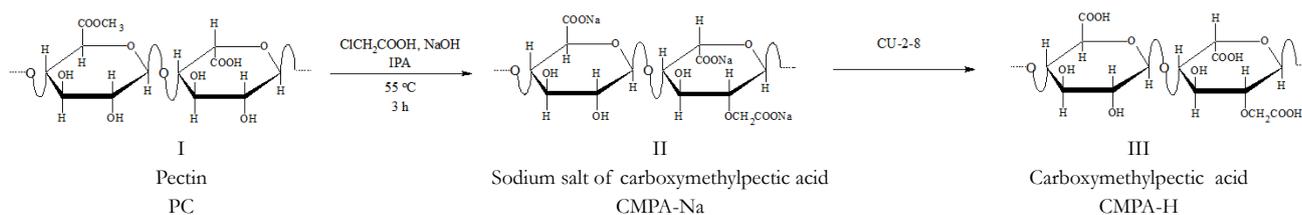


Figure 1. Scheme of the synthesis of carboxymethylpectic acid

Carboxymethylation was performed according to the procedure described above.

Sodium salts of carboxymethyl pectin acid are creamy amorphous powders, soluble in water, poorly soluble in ethanol, insoluble in acetone and most other organic solvents.

In the IR spectra of the obtained samples, the absorption band of the carboxylate ion shifts from 1620-1628  $\text{cm}^{-1}$  to 1609-1614  $\text{cm}^{-1}$  in comparison with the spectra of pectin. In this case, the displacement value increases with an increase in the number of carboxymethyl groups in the polymer, the absorption band of the carboxylate ion of which is about 1600  $\text{cm}^{-1}$ . The intensity of the absorption bands in the 1100 – 1090  $\text{cm}^{-1}$  and 1034 – 1049  $\text{cm}^{-1}$  regions also changes, which is associated with the formation of a C-O-C bond.

Quantitatively, the CMPA samples were characterized by the degree of carboxymethylation of  $D_{cm}$  (the number of carboxymethyl groups, per monosaccharide unit of the polymer), which was calculated based on the results of conductometric titration of the sodium salt of CMPA, as well as titration with alkali of the H-form of CMPA, which was obtained by ion exchange chromatography, in order to determine the salt content in the sample.

The results of experiments on the carboxymethylation of pectin are shown in the Table.

Table – Results of carboxymethylation of pectin

	Conditions of reaction		$D_{cm}$ , mol/mol	
	Concentration of NaOH, %	Excess of MCAA, mol/mol		
		At 1 <sup>st</sup> stage		At 2 <sup>nd</sup> stage
Two-stage alkylation	30	2	2	0.21
		4	4	0.46
		6	6	0.58
		8	8	0.53
		10	10	0.53
	30	4	4	0.46
		4	5	0.58
4	6	0.65		
One-stage alkylation	30	4		0.11
		6	-	0.25
		8		0.40
	25		0	
	30	8		0.40
	35		-	0.24
40			0.16	

As in the case of alginic acid in two-stage alkylation, the degree of carboxymethylation does not depend much on the excess of MCAA. A significant difference is noticeable only when using 2 and 4 moles of acid per monosaccharide fragment. In the future, an increase in the excess of the alkylating agent practically does not affect the degree of carboxymethylation, since the highly substituted fraction remains in the isopropyl layer.

In single-step alkylation, a change in the amount of the alkylating agent affects the number of carboxymethyl groups in the polysaccharide. A change in the excess of MCAA from 4 to 8 mol/mol increases the  $D_{cm}$  by about 4 times. In this case, the results of alkylation strongly depend on the concentration of alkali. Thus, when using an alkali concentration below 30%, alkylation does not occur. Since all the alkali is consumed for the conversion of the H-form of uronic acid into the Na salt and activation of the hydroxyl group does not occur. A further increase in the amount of sodium hydroxide in the reaction mass from 30% to 40% leads to an increase in the solubility of not only the initial polysaccharide, but also highly substituted fractions in alcohol, therefore, the degree of carboxymethylation of the samples decreases sharply.

Sodium salt of CMPA can't be used in reaction of O- and N-acylation, therefore, our task was to obtain the H-form of CMPA for further conversion into esters.

The H-form of carboxymethylpectic acid (III) was obtained from its sodium salt using ion exchange chromatography.

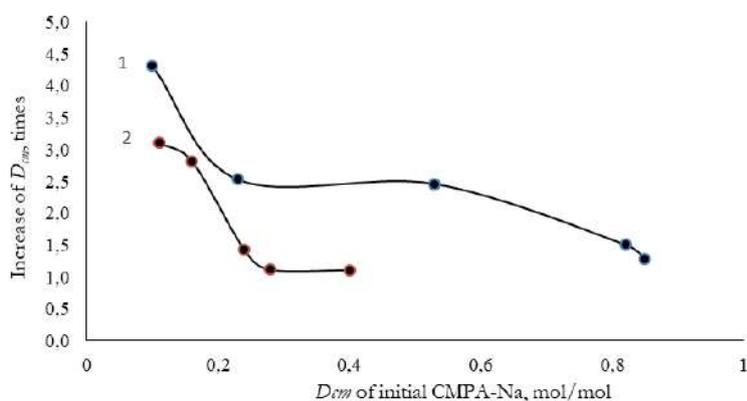
The H-form is an amorphous shiny powder from white to cream color. Samples with a  $D_{cm}$  of more than 1 are soluble in water and partially in ethanol, and with a degree of carboxymethylation of less than 1 are poorly soluble in water and do not dissolve in ethanol, acetone and other organic solvents.

In the IR spectra of samples of the H-form of CMPA, an absorption band was found at  $1746\text{ cm}^{-1}$ , which is absent in the spectra of the polyacid salt and belongs to the valence vibrations of the C=O carboxyl group, and the powerful absorption band of the carboxylate ion disappears at  $1609\text{-}1617\text{ cm}^{-1}$ .

The number of carboxyl groups in the CMPA-H samples was determined by conductometric titration, preholding the analyzed sample in titrated alkali for 12 hours.

Summarizing the results of obtaining the H-form of CMPA (Figure 2), it should be noted that the yield of the product, as well as the degree of carboxymethylation, depend on the  $D_{cm}$  of the initial samples, the conditions of salt synthesis and the conditions for the release of the H-form.

When analyzing the H-form, it turned out that the number of carboxyl groups coming to the monosaccharide fragment in the H-form of CMPA is 1.1 – 4.3 times greater than in the initial Na-salt of the polyacid. This can be explained, first of all, by the uneven alkylation of the polysaccharide under heterogeneous conditions, the presence of high-, low- and generally unsubstituted polymer molecules in the reaction product, as well as the influence of the degree of carboxymethylation of H-form samples on their solubility in water. Pectic acid and carboxymethylpectic acid with a low degree of substitution do not dissolve or are poorly soluble in water, are sorbed on the resin and remain in the chromatographic column, while the eluate is enriched with highly substituted product molecules. It is likely that partial decarboxylation of the starting acid occurs during the carboxymethylation process, which further worsens its solubility in water.



**Figure 2.** The effect of the degree of carboxymethylation of the initial salt of CMPA-Na on an increase in the  $D_{cm}$  of CMPA-H (1 – two-stage synthesis, 2 – one-step synthesis)

Thus:

- Varying the conditions of alkylation of pectin makes it possible to obtain samples of CMPA with a degree of substitution from 0.11 to 0.68 mol/mol;
- The H-form of carboxymethylpectic acid can be obtained by ion exchange chromatography followed by evaporation of solutions to dry. In this case, it is necessary to take into account the separation of the sample into fractions with a high and low degree of substitution and possible losses of the low-substituted polysaccharide fraction.

#### THEMATIC HEADINGS

61.00.00 Chemical technology. Chemical industry

61.45.36 Medicines from natural raw materials

61.59.37 Chemical modification of high molecular weight compounds

УДК 541.49.183:546.562.723:547.854.5

#### SPECIFICITY OF HYDROGELS BASED ON BOVINE SERUM ALBUMIN

**Tukhvatullina E.R.**<sup>1</sup>, 4<sup>th</sup> year student, **Smolina S.A.**<sup>1</sup>, 3<sup>rd</sup> year student, **Romanenko M.S.**<sup>2</sup>, 5<sup>th</sup> year student  
 Scientific advisers: **Chukhno A.S.**<sup>1</sup>, Ph.D., associate professor, **Shmelyov V.V.**<sup>1</sup>, 1<sup>st</sup> year post-graduate student

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

47, Piskarevskij prospect, St. Petersburg, 195067, Russian Federation

**E-mail:** ekaterina.tukhvatullina@spcpcu.ru

For the past years many researches of biopolymer hydrogels were conducted. In our previous researches we found out that addition of imidazole and its derivatives to the gel induces and speeds up the gelation process [1] in comparison to obtaining without them [2,3]. The aim of this particular research was to obtain gels based on bovine serum albumin (BSA) and study

its properties and structure using such methods as microscopy and viscometry. In order to study biological effects of such gels several experiments *in vivo* were conducted.

**Key words:** gelation, hydrogel, bovine serum albumin (BSA).

The main serum protein, albumin (in particular, BSA), is a convenient object for obtaining gels with a macroporous structure. Albumin is a protein that has a globular structure. Wide accessibility of serum albumin, as well as the presence of a large number of lateral functional groups and binding sites in its structure, makes this protein a convenient object for synthesis of biological carriers, e.g. for various drugs, as well as its application as a biosorbent.

For gel's obtaining the following substances were used: N-acetylcysteine (NAC), ethanol and citric acid. NAC is necessary for the closure of S-S bonds of free SH groups of cysteine in BSA molecules. Ethanol was used as a denaturing agent. Citric acid is a stabilizing agent that creates slightly acidic conditions in which pH is close to the isoelectric point of BSA, a point where the protein acquires special properties such as lowest viscosity, lowest degree of swelling and poor solubility [1,4].

In our previous researches we found out that addition of imidazole or its derivatives can speed up the gelation process, it also made possible obtaining the gel at room temperature, without thermostating [1] or exposure at low temperatures (-20°C) [2-3].

**Research objective** is to study viscosity in BSA-based hydrogels, their structure and possible applications. In order to reach this objective, the following tasks are to be completed:

- obtaining BSA-based hydrogels with and without imidazole;
- studying spindle speed dependence of viscosity in hydrogels at different temperatures;
- studying the structure using microscopy.

**Materials and methods.** Bovine serum albumin, ethanol (40%), NAC ( $\geq 99.5\%$ ), citric acid ( $\geq 99.5\%$ ), imidazole and distilled water were used for the synthesis of the hydrogel.

A suspension of BSA (1.2g) was dissolved in 100ml of distilled water, then 1.2 g of NAC was added to the solution. Mixing was carried out using a magnetic stirrer until NAC and BSA were completely dissolved. The resulting solution was poured into a porcelain bowl, heated and evaporated in a water bath by 50% in volume. An aqueous ethanol solution (100ml) was added to evaporated solution of BSA and NAC and mixed with a glass rod. Then we evaporated the solution once again in an open container on an electric stove. After that, 1g of citric acid was added to the mixture. Depending on the experiment, imidazole was added based on the calculation that its concentration in the resulting gel should be  $10^{-2}$  mol per liter. Then the resulting mixture was injected into syringes.

Using a rotary viscometer, viscosity values for obtained samples were determined from the rotational speed of the spindle (Nos. 3 and 4) in the viscometer. Measurements were taken first at room temperature and then at 40 °C and 60 °C. Based on these measurements, graphs were generated.

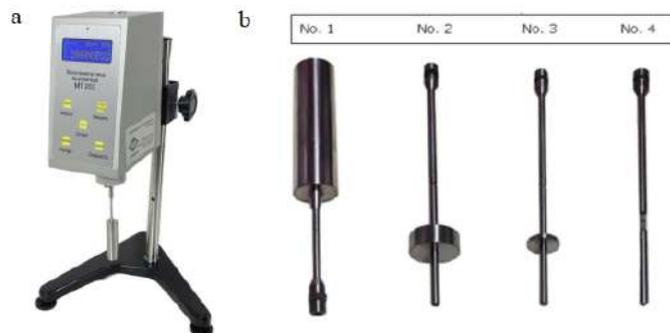


Figure 1. a – viscometer, b – spindles

**Results and discussion.** During the course of the work, gel samples were examined under a microscope using dyes, such as bromothymol blue and sudan III. Sudan III is used to color nonpolar substances. Bromothymol blue, on the other hand, stains hydrophilic substances, while the colour depends on the pH.



Figure 2. Structures of Sudan III (a) and bromothymol blue (b)

According to the results of microscopy, staining occurs throughout the thickness of the sample, rather than along its periphery. This suggests that the sample has a porous structure. The gel, which has been coloured with bromothymol blue, exhibits a colour that corresponds to a slightly acidic environment.

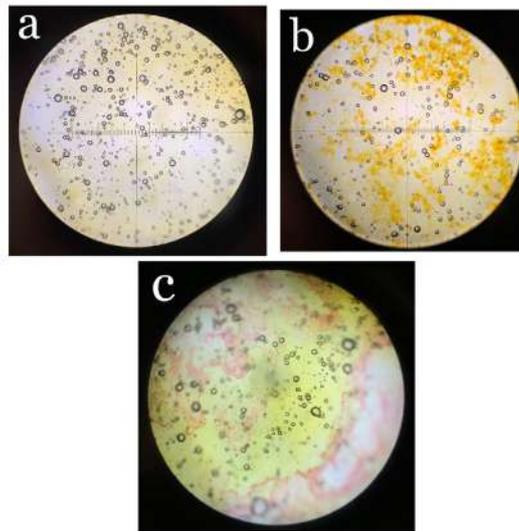


Figure 3. Microscopy of the gel (x40): a – clear gel, b – with bromothymol blue, c – dyed with Sudan III

Additionally, the viscosity of hydrogel samples was measured depending on the spindle speed of the rotary viscometer at room temperature (20°C), as well as at 40 °C and 60 °C.

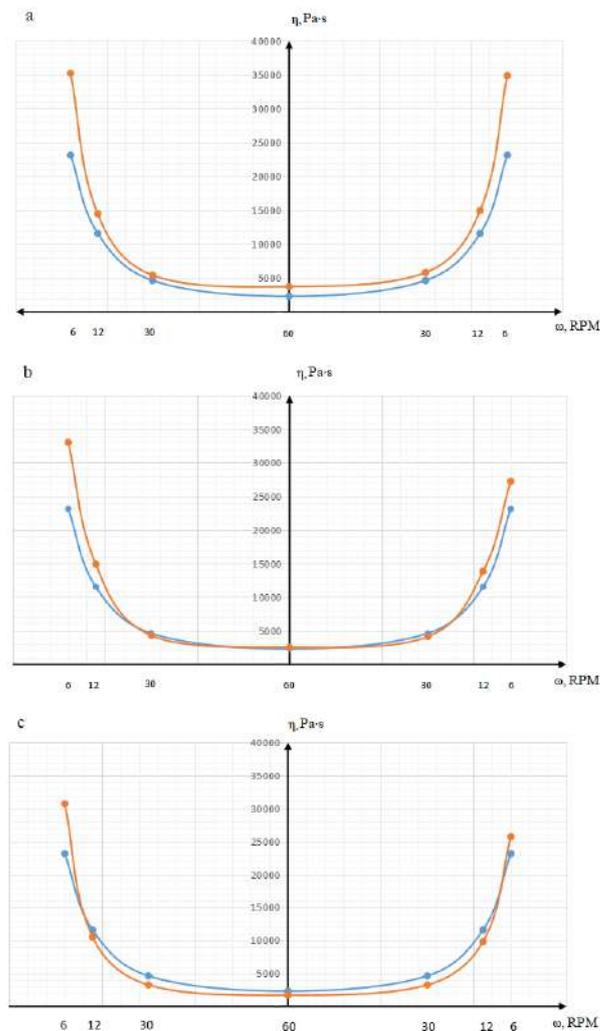


Figure 4. Spindle speed dependence of viscosity a – at 20 °C, b – at 40 °C, c – at 60 °C

The symmetry of the graph suggests the instantaneous recovery of the viscous properties of the gel. Graphs (b) and (c) demonstrate that as the temperature increases, there is a small difference between branches, yet it is evident that there is fairly rapid thixotropic behavior. Even though the gel becomes softer and its structure partially collapses, requiring time to return to its original state. Therefore, the gel exhibits pseudoplasticity.

**Conclusion.** In the course of the work, it was found that

- 1) Both gel samples have pronounced thixotropic properties.
- 2) The hydrogel sample without the addition of imidazole belongs to dilatant structures. The effect weakens with increasing temperature.
- 3) The hydrogel sample with the addition of imidazole is pseudoplastic. At room temperature, the viscosity of the gel is instantly restored.

The obtained data can be used for further studies of protein-porous gels based on BSA.

#### 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

#### REFERENCES

1. Kremenevskaya M.I., Sherstnev V.V., Chukhno A.S., Romanenko M.S., Tuhvatullina 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. In the collection: 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. St. Petersburg, 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. In the collection: Young pharmacy – the potential of the future. Collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and postgraduates with international participation. St. Petersburg, 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. No.2. P.127-136. (In Russ) DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-69-2-127
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. No.5. pp.91-99. (In Russ) ROI: jbc-01/13-34-5-91
5. Chukhno A.S., Bankina A.N., Brilliantova E.Yu. Kinetics of gelatin swelling in aqueous solutions of azoles. *Butlerov Communications*. 2014. Vol.38. No.5. P.84-88. (In Russ) ROI: jbc-01/14-38-5-84
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. No.3. P.141-146. (In Russ) DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/15-41-3-141

#### SUMMARY

#### ОСОБЕННОСТИ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА

**Тухватулина Е.Р.**<sup>1</sup>, студ. 4 курса, **Смолина С.А.**<sup>1</sup>, студ. 3 курса, **Романенко М.С.**<sup>2</sup>, студ. 5 курса

Руководители: **Чухно А.С.**<sup>1</sup>, к.х.н., доцент, доцент кафедры физической и коллоидной химии,

**Шерстнев В.В.**<sup>1</sup>, асп. 1-го года обучения кафедры физической и коллоидной химии

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. Мечникова Минздрава России

Российская Федерация, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47, пав. 26

**E-mail:** ekaterina.tuhvatullina@spcru.ru

За последние годы было проведено множество исследований биополимерных гидрогелей. В наших предыдущих исследованиях мы выяснили, что добавление имидазола и его производных в гель индуцирует и ускоряет процесс гелеобразования [1] по сравнению с получением гелей без их добавления [2,3]. Целью настоящего исследования являлось получение гелей на основе бычьего сывороточного альбумина (БСА) и изучение их свойств и структуры с использованием таких методов, как микроскопия и вискозиметрия.

**Ключевые слова:** гелеобразование, гидрогель, бычий сывороточный альбумин (БСА).

#### 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. В сборнике: 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, 2022. С. 102-108.
2. 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. №2. С.127-136. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-69-2-127

3. Шерстнев В.В., Чухно А.С., Сучкова К.М., Тухватулина Е.Р., Романенко М.С., Радин М.А. Синтез и возможности применения в медицине альбуминовых гидрогелей. В сборнике: Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине. Сборник научных трудов 4-й международной конференции, посвященной 135-летию со дня рождения профессора В.В. Лебединского. Санкт-Петербург, 2023. С. 134-141.
4. Чухно А.С., Банкина А.Н., Бриллиантова Е.Ю. Кинетика процесса набухания желатины в водных растворах азолов. Бултеровские сообщения. 2014. Т. 38. №5. С.84-88. ROI: jbc-01/14-38-5-84
5. Васильева П.А., Смахова И.Е., Русак А.В. Изучение реологии гелеобразователей. В сборнике: Инновации в здоровье нации. Сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2019. С. 126-130.
6. Дмитриева И.Б., Кергенцев А.А., Чухно А.С. Определение констант диссоциации карбоксильных и аминогрупп на альбумине методом потенциометрического титрования. Бултеровские сообщения. 2015. Т.41. №3. С. 141-146. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/15-41-3-141

УДК 615.35

### SELECTION OF CRITICAL PROCESS PARAMETERS PHYTASE CULTIVATION

Valeeva M.E., mag. 1 year of study (ORCID: 0009-0002-8775-6144)

Scientific adviser: Efimova A.A., senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy  
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

**E-mail:** mariya.valeeva@spcpu.ru

The article presents the results of a review of the critical process parameters of the cultivation process using the example of fermentation of phytase of microbial origin. A block diagram of phytase synthesis as an object of research has been compiled, containing the main variable cultivation conditions and responses to their changes in the target product.

**Key words:** *cultivation, phytase, critical parameters, experiment planning, «decision tree» method.*

Currently, phytases are widely used in various fields, including agriculture and the food industry. At the same time, their use is due not only to economic benefits, but also is a necessary measure to ensure environmental safety, which is associated with the ability of phytases to reduce phosphate pollution of the environment.

Cultivation is a complex process that represents a cumulative sequence of operations from the introduction of seed material into a pre-prepared nutrient medium to the completion of the processes of biosynthesis and accumulation of the target product due to the depletion of the supply of nutrients in the medium.

At the same time, the cultivation process is highly variable, and therefore the choice of critical parameters of its management is of particular interest.

The purpose of this work is to select the critical parameters of the cultivation process using the example of fermentation of phytase of microbial origin.

The most common group of phytase producing microorganisms are micromycetes of the genera *Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*, bacteria of the genera *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*.

The method of phytase cultivation, based on the literature data, involves the use of nutrient media of the following compositions, g/dm<sup>3</sup>: 1) beet pulp – 30, peptone – 50, KN<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/CaHPO<sub>4</sub> – 25; 2) beet pulp – 30, soybean meal – 50, KN<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/CaHPO<sub>4</sub> – 25; 3) soy flour – 30, ground oats – 40, KN<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/CaHPO<sub>4</sub> – 25; 4) carbohydrate substrate – 150; ammonium nitrate (NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>) – 2.5; MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O – 0.25; KN<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/CaHPO<sub>4</sub> – 0.16. The process is carried out at a temperature from 28 to 36 °C and an initial pH value of 2.5 – 6.5; and the duration of culture cultivation varies in the range from 24 hours to 120 hours, depending on the characteristics of the selected producer and nutrient medium.

In the empirical assessment of the parameters of conducting this process, it is assumed that the «decision tree» method will be further used, implying a step-by-step change in the characteristics (qualitative/quantitative, where applicable) of each of the parameters under consideration in order to find dependencies and select optimal values.

In general, the cultivation process as an object of research can be represented by the structural scheme shown in the Figure.

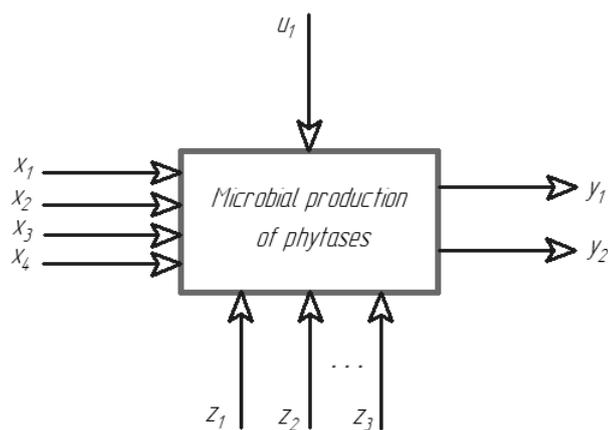


Figure. Block diagram of the research object

The state of this object of study is characterized by the dependence  $y = f(x; u; z)$ , where parameters of the type «x» are input variables, the purposeful change of which is supposed to be carried out during the experiment. In our study, this is the source of phosphorus ( $x_1$ ), the initial pH of the nutrient medium ( $x_2$ ), the temperature regime of the process ( $x_3$ ) and the duration of cultivation ( $x_4$ ).

The «y» parameters are controlled methods or calculated characteristics of the object's state and represent a response to changes in input parameters. The parameters «y» in our planned experiment are proposed to consider the activity of the cultured enzyme/the level of phytase accumulation ( $y_1$ ), as well as the stability of the target product ( $y_2$ ). The parameters «u» are controlled external disturbing influences that do not provide for targeted transformation during the study, for example, such as indicators of the biosynthetic activity of the producer ( $u_1$ ). The «z» parameters are uncontrolled and uncontrollable disturbances unknown to the researcher. The critical parameters of the cultivation process are selected using the example of fermentation of phytase of microbial origin.

#### THEMATIC HEADINGS

62.00.00 Biotechnology

62.13.27 Optimization of biotechnological processes

УДК 811.1/.8

#### THE CHINESE LANGUAGE AS A PORTAL TO THE CHEMISTRY OF THE FUTURE

Vasilyeva E.Y., 2<sup>nd</sup> year student

Scientific adviser: Naumova E.V., senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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: vasileva.elizaveta@spcpcu.ru

The present article examines the relationship between the study of the Chinese language and the development of scientific research in the field of chemical industry. China has rich resources and qualified specialists in the field of chemistry, respectively, learning Chinese can create new opportunities for scientific cooperation and sharing knowledge. Knowledge of the Chinese language not only facilitates communication at a professional level, but also provides a better understanding of Chinese culture and a more effective approach to cooperation. By learning Chinese, researchers can obtain access to the latest information and advanced technologies in the field of chemistry, which will contribute to professional growth and the expansion of scientific knowledge.

**Key words:** *Chinese language, chemistry, chemical industry, technology, scientists, discoveries.*

The study of languages for their further application in research is of particular importance in today's world. It opens wide opportunities for the development of scientific research and cooperation between countries. Learning the scientific style of speech of a particular language is necessary not only for communication between scientists, but also as a device for understanding and adapting to new scientific discoveries and technologies.

**The objective of this study** is to substantiate the necessity of studying Chinese language, the mastery of which opens wide options in different areas of scientific research.

**Materials and methods.** The method of statistical data processing was used for the research to obtain data on the number of students from Russia studying Chinese for the last few years. In the process of the research we also applied

comparative and descriptive methods to obtain a comparative characterization of the two countries under consideration. To present day, about 22 thousand Russian students study Chinese in 142 Russian universities. The largest number of such students is at St. Petersburg State University, Kazan Federal University, Peoples' Friendship University of Russia, Irkutsk State University, Far Eastern Federal University, Lomonosov Moscow State University and others. At Kazan Federal University, the total number of students studying Chinese in the 2014/15 academic year was 265. In 2015/16 academic year the number of students studying Chinese increased to 330 people, and in 2016/17 academic year amounted to 386 people (Fig. 1) The scientific publications in Chinese in the field of chemistry for the last 10 years were analyzed. The list of the most frequently used scientific terms and terminological combinations in Chinese chemical literature was also analyzed. According to the classification by V. P. Danilenko [1, 10], terms and terminological combinations were identified according to their structural type, namely: term-words (non-derivative, derivative, complex); terminological combinations (decomposable (free, non-free) and non-decomposable); word-symbols.

STATISTICS OF CHINESE LANGUAGE STUDENTS

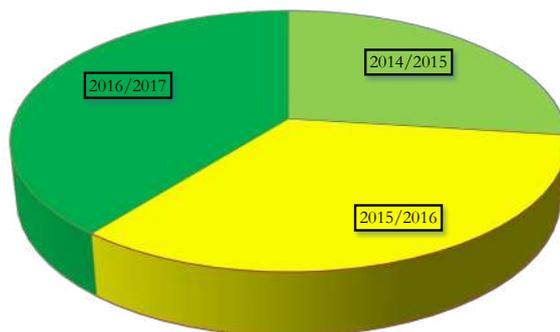


Figure. The number of students studying Chinese at Kazan Federal University

Table – Structural types of terms and terminological combinations

Structural type	Description	Example
Non-industrial terms (term words)	Single-syllable, primary lexemes, which can be used alone or as part of derived words.	摩尔 (mó'ěr) – mole 奥氏体 (àoshītǐ) – austenite
Industrial terms (term words)	Secondary lexical units that consist of two syllables or more. Such words possess affixes and other word-forming elements.	合成 – synthesize («combine» and «compose») 溶剂 – solvent (溶 «to dissolve» and 剂 «remedy») 分子链 – molecular chain («molecule» and «chain»)
Complex terms (term words)	Such words consist of root morphemes, respectively, are terms consisting of several lexemes.	烷烃磺酰 – alkanesulfochloride («alkane», «sulfonyl», «chlorine») 聚碳酸酯 – polycarbonate. («poly», «carbonic acid ester») *carbonic acid ester is carbonates
Decomposable free (terminological combinations)	Terminological combinations, each of whose components of which, each of the components can be bilaterally related.	毒且很难再利用的废弃物 – toxic wastes that are difficult to dispose of waste («toxic waste that is difficult to use again») *the components of this term combination can occur not only in chemistry, but also in other sciences, suggesting the possibility to be bilaterally related. 中间化合物 – intermediate compounds («intermediate» and «compound») 化学纤维 – chemical fiber («chemistry», «fiber»)
Decomposable non-free (terminological combinations)	These are such word combinations, the components of which taken in isolation, may or may not belong to the category of terms.	目标生成物 – target product («target» and «product», which can be both not terms, depending on the context) 清洗气 – purifying gas («purify» and «gas», these words taken in isolation, can have other meanings)
Indecomposable (terminological combinations)	Fixed terminological combinations.	物理化学常数 – physicochemical constant. («physics», «chemistry», «constant») Physicochemical constants are constants that are accepted in both physics, and chemistry. 化学物质 – chemical substance. A stable combination in the field of chemistry. («chemistry», «substance»)
Symbol words (terminological combinations)	The obligatory components of such words are symbols, numbers and graphic signs.	m-间苯二异氰酸酯 meta-phenylene diisocyanate 1,4_丁二醇-1,4-butandiol

**Results and discussion.** The analysis showed that the number of international students studying Chinese and practicing chemistry has increased significantly over the past few years. This shows an interest in Chinese as a means of accessing the latest scientific research in chemistry. Chinese literature in the field of chemistry is an important source of the latest scientific developments and discoveries. Chinese scientists make significant contributions to various fields of chemistry, including organic, inorganic and physical chemistry, which is actively reported both on the website of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation [7] and in the media of Tomsk State University [9].

The results show that scientific terms used in Chinese chemical literature have their own specificity. Their understanding and use can be important in mastering modern chemical technologies and techniques.

The study confirms the relevance of Chinese language learning. Knowledge of the language will allow scientists, engineers, and students to delve more deeply into modern chemical research, exchange experience with foreign colleagues, and use Chinese chemical literature effectively.

The great interest in Chinese language learning among international students suggests that Chinese is becoming a portal to the chemistry of the future. The cooperation between Chinese researchers and their colleagues from other countries promotes research and progress in the field of chemistry.

In conclusion, Chinese language learning is of great importance to modern scientists and is an integral part of their professional development. Foreign language proficiency offers scientists, engineers and students a wide range of perspectives in the field of chemistry and promotes the exchange of knowledge and experience between countries.

## THEMATIC HEADINGS

16.41.00 World Languages

31.00.00 Chemistry

## REFERENCES

1. Danilenko V.P. On the origins of linguistic typology (its cultural and evolutionary aspect). The ISLU Philological Review. The issues of historical and linguistic analysis. Irkutsk, 2002. (In Russ)
2. Burov V.G. China and the Chinese through the eyes of a Russian scientist M.: IFRAN, 2015 (In Russ)
3. Rybnikov A.A. THE ROLE OF THE CHINESE LANGUAGE IN THE MODERN WORLD // In the world of science and art: issues of philology, art history and cultural studies: collection of articles on mater. XLI International Scientific and Practical Conference No. 10(41). Novosibirsk: SibAK, 2014. (In Russ) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-kitayskogo-yazyka-v-sovremennom-mire/viewer>
4. Zhang, Y., Wang, J., Liu, Z., & Zhang, X. Chinese chemical literature: a review // Trends in chemistry. 2018. 1(1).32-36.
5. Yu, Y., Yang, L., & Yu, H. How Chinese Chemists Craft Their Publications: An Empirical Study // Journal of the American Society for Information Science and Technology. 2015. 66(12). 2497-2510.
6. Kazan Federal University // Cooperation with China // Available at: [http://kpfu.ru/about\\_university/strategicheskoe-partnery/zarubezhnye-universitety/aziya/kitaj](http://kpfu.ru/about_university/strategicheskoe-partnery/zarubezhnye-universitety/aziya/kitaj) (Accessed 29.01.2024) (In Russ)
7. Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation // International cooperation // Available at: <https://minobrnauki.gov.ru/press-center/news/mezhdunarodnoe-sotrudnichestvo/54893/> (Accessed 29.01.2024) (In Russ)
8. Chemical encyclopedia online «Chemport» // Available at: <http://www.chemport.ru> (Accessed on 29.01.2024)
9. Tomsk State University News // Scientists from Russia and China are creating a new class of catalysts for CO<sub>2</sub> processing // Available at: <https://news.tsu.ru/news/uchenyey-rf-i-kitaya-sozdayut-novyy-klass-katalizatorov-dlya-pererabotki-so2/> (Accessed 29.01.2024) (In Russ)
10. Redutinskaya A.Yu. Specificity of translation of chemical terms and terminological combinations from Chinese into Russian: Bachelor's graduate qualification work. Tomsk. 2020. С. 34-43 (In Russ)

## SUMMARY

### КИТАЙСКИЙ ЯЗЫК КАК ПОРТАЛ В ХИМИЮ БУДУЩЕГО

Васильева Е.Я., студ. 2 курса

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:** [vasileva.elizaveta@spcru.ru](mailto:vasileva.elizaveta@spcru.ru)

Данная статья рассматривает связь между изучением китайского языка и развитием научных исследований в области химической промышленности. Китай обладает богатыми ресурсами и квалифицированными специалистами в области химии, соответственно, изучение китайского языка может создавать новые возможности для научного сотрудничества и обмена знаниями. Знание китайского языка не только облегчает общение на профессиональном уровне, но и обеспечивает лучшее понимание китайской культуры и более эффективный подход к сотрудничеству. Изучая китайский язык, исследователи могут получить доступ к новейшей информации и передовым технологиям в области химии, что будет способствовать профессиональному росту и расширению научных знаний.

**Ключевые слова:** *китайский язык, химия, химическая промышленность, технологии, ученые, открытия.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Даниленко В.П. У истоков лингвистической типологии (ее культурноэволюционный аспект). Вестник ИГЛУ. Сер. Проблемы диахронического анализа языков. Иркутск 1 (2002).
2. Буров В.Г. Китай и китайцы глазами российского ученого. М.: ИФРАН, 2015.
3. Рыбников А.А. РОЛЬ КИТАЙСКОГО ЯЗЫКА В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ // В мире науки и искусства: вопросы филологии, искусствоведения и культурологии: сб. ст. по матер. ХLI междунар. науч.-практ. конф. № 10(41). – Новосибирск: СибАК, 2014. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/rol-kitayskogo-yazyka-v-sovremennom-m/viewer> (дата обращения 29.01.2024)
4. Zhang, Y., Wang, J., Liu, Z., & Zhang, X. Chinese chemical literature: a review//Trends in chemistry. 2018. 1(1).32-36.
5. Yu, Y., Yang, L., & Yu, H. How Chinese Chemists Craft Their Publications: An Empirical Study// Journal of the American Society for Information Science and Technology. 2015. 66(12). 2497-2510.
6. Казанский федеральный университет//Сотрудничество с Китаем // URL:[https://kpfu.ru/about\\_university/strategicheskie-partnery/zarubezhnye-university/aziy\\_a/kitaj](https://kpfu.ru/about_university/strategicheskie-partnery/zarubezhnye-university/aziy_a/kitaj) (дата обращения 29.01.2024)
7. Министерство науки и высшего образования Российской Федерации //Международное сотрудничество// URL:<https://minobrnauki.gov.ru/press-center/news/nauka-i-obrazovanie/41155/> (дата обращения 29.01.2024)
8. Химическая энциклопедия онлайн «Chemport»//URL: <http://www.chemport.ru>, свободный (дата обращения 29.01.2024)
9. Новости Томского государственного университета//Ученые из России и Китая создают новый класс катализаторов для переработки CO<sub>2</sub>// URL:<https://news.tsu.ru/news/uchenyeye-rf-i-kitaya-sozdayut-novyy-klass-katalizatorov-dlya-pererabotki-so2/>(дата обращения: 29.01.2024)
10. Редутинская А.Ю. Специфика перевода химических терминов и терминологических сочетаний с китайского на русский язык :Выпускная квалификационная работа бакалавра. Томск. 2020. С. 34-43.

УДК 615.11;615.45

## CLASSIFICATION OF WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES

Zelenina D.D., 1<sup>st</sup> year master student (ORCID: 0000-0003-1976-0694)

Scientific adviser: Efimova A.A., senior lecturer, Science and Education Center of Foreign Languages 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:** darya.zelenina@spcpcu.ru

The purpose of this project is to create a classification of water for pharmaceutical use based on Pharmacopoeia articles from different countries. To achieve this goal, tasks are performed to describe the water classification of domestic regulatory documents, to determine the list of foreign Pharmacopoeias, their study and classification of waters, and to compare the classifications given in Pharmacopoeias. The relevance of the work lies in the fact thatode is one of the main components in the production of pharmaceutical products, its quality plays an important role in ensuring the safety and effectiveness of medicines.

**Key words:** *pharmaceutical production, quality, water for pharmaceutical purposes, purified water, pharmacopoeia.*

Water for pharmaceutical purposes is one of the most crucial elements that ensure the safety and quality of manufactured medicines or pharmaceutical substances. At the pharmaceutical enterprise, water is used for a wide range of purposes. It is used not only as an auxiliary substance to produce medicines (as a solvent, for the preparation of solutions of humidifiers and film-forming substances), but also participates in the organization of technological processes (preparation of water for injection and disinfectant solutions, preparation of primary packaging, premises, equipment, technological clothing, water vapor production).

Due to the variety of application purposes, several types of water are used in production. Requirements for the quality of water used in pharmaceutical production are regulated by pharmacopoeia articles. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XV edition has three articles devoted to water for pharmaceutical purposes: Water for injection (WFI) (FS. 2. 2. 0019); Purified water (PW) (FS.2.2.0020); Water for hemodialysis (FS.2.2.0022).

Manufacturers in most countries of the world, and In Russia, simultaneously with national Pharmacopoeias for assessing water quality for pharmaceutical purposes, also consider the requirements of the USP and the British Pharmacopoeia, since they contain more stringent requirements for water quality. Russia is also a member of the EAEC, so the production of pharmaceutical products should be guided, among other things, by the requirements of the Eurasian Economic Council. Recommendations of the Board of the Eurasian Economic Commission No. 31 dated December 13, 2017 «On Requirements for water for pharmaceutical use used to produce medicines» and the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union distinguish «Highly purified Water» in addition to WFI and PW. Such water meets the requirements for water for injection, including indicators of microbiological purity and the number of bacterial endotoxins. However, the process of producing highly purified water differs from the methods of producing water for injection, and, accordingly, the rules prohibit the use

of such water instead of WFI. The EEC Pharmacopoeia, as well as the US Pharmacopoeia USP31, in addition to the above, includes (as non-monographed):

– BET water (water for testing for bacterial endotoxins) – water that meets the requirements for WFI, but at the same time does not contain bacterial endotoxins in the amounts determined during the test.

– Water for chromatography (deionized water with a specific resistance of at least 0.18 MOhm).

– Ammonia-Free water (water with a low concentration of ammonia to avoid interference in tests that are sensitive to ammonia).

– Water without nitrates;

– Carbon Dioxide-Free Water (purified water that has been intensively boiled for 5 minutes);

– Distilled water (water obtained by distillation);

– Freshly distilled water (*USP31 only*);

– Filtered water (PW that has passed a filter with a pore size of 0.2/0.22 microns);

– Deionized water (*USP31 only*);

– Deionized distilled water (water obtained by ion exchange);

– Deaerated water (*USP31 only*);

– Oxygen-Free water (*USP31 only*).

This classification allows for a more detailed approach to the production of different types of water, depending on the area of use. However, the characteristics of each type imply different systems for obtaining and storing water, which sometimes is not justified for one production. In turn, the US Pharmacopoeia USP31 separately identifies «sterile» water in articles:

– Sterile purified water;

– Sterile water for injection;

– Bacteriostatic water for injection;

– Sterile water for inhalation.

In the British Pharmacopoeia (including Ph. Eur. 11.2 – requirements of the European Pharmacopoeia) contains requirements for:

1. Water for diluting concentrated hemodialysis solutions;

2. Water for injections.

3. Water for preparation of extracts.

4. Purified water (PW – purified water).

The division into «packaged»/«in Containers» and «Bulk» water is also present in the Japanese Pharmacopoeia:

1. Purified water.

2. Water for injection;

3. Purified water in containers (prepared from wax by pouring it into an airtight container. It is acceptable to indicate «*Purified water*» on the label).

4. Sterile purified water in containers (prepared from PW by filling it in an airtight container, sealing the container, then sterilizing the product, or by making the product sterile, introducing sterilized water into a sterile airtight container by aseptic filling, then capping the container);

5. Sterile water for injection in containers (prepared from WFI by pouring it into a container, hermetically closing the container, then sterilizing the product).

Thus, the classification of water for pharmaceutical purposes in the considered Pharmacopoeias has similarities and includes PW, WFI and water for hemodialysis. However, in foreign regulatory documentation, there is a tendency to distinguish the categories of «Bulk» and «in Containers» water and types of water for more narrowly specialized purposes.

## THEMATIC HEADINGS

61.00.00 Chemical technology. Chemical industry

81.81.00 Quality control and management

УДК 615.262.2

### DEVELOPMENT OF COSMECEUTICALS In RussIA

Zvyagin A.I., 1<sup>st</sup> year student

Scientific adviser: Zimareva O.L., Ph.D (philology), associate professor, Science and Education Center of Foreign Languages and Cross-Cultural Communication (SPIN-code: 5902-7134)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: aleksandr.zvyagin@spcpu.ru

The paper presents the results of a study of cosmeceuticals as a modern developing field In Russia. In the process of work, positive prospects in the trends of the cosmeceutical market In Russia were proved. The survey conducted in SPCPU showed that

in spite of the fact that cosmeceuticals is only a growing industry, there's a great need of its products as they're not only effective but also help solve many problems like acne, rosacea, hyperpigmentation, etc.

**Key words:** *cosmeceuticals, cosmeceutical market, medical cosmetics, pharmacy.*

These days almost every person uses diverse cosmetics: from skincare to decorative. In most cases, no one thinks about how cosmetics affect the condition of our body, skin and health in general. The main questions here to ask are: Can cosmetics be both effective and safe? What substances are included in the cosmetic products and which of them have a positive effect on human health?

**Purpose of the work:** the article studies how the cosmeceutical market has developed recently, how cosmeceuticals can influence human health, and which substances included in its composition have the most positive effect on human well-being. Besides the article covers if people are aware of common trends in this field.

Tasks:

- Understand where cosmeceuticals came from and what path it has taken to the present day.
- Conduct a survey among SPCPU students and draw a conclusion based on the data obtained.
- Identify what problems cosmeceuticals may solve.

**Cosmeceuticals** is a direction that combines two areas – cosmetology and pharmaceuticals with the goal of creating cosmetic products effective for the beauty and health of the skin based on scientific developments. It is understood that cosmeceuticals are cosmetics with medicinal properties. However, one should not confuse cosmeceuticals and drugs.

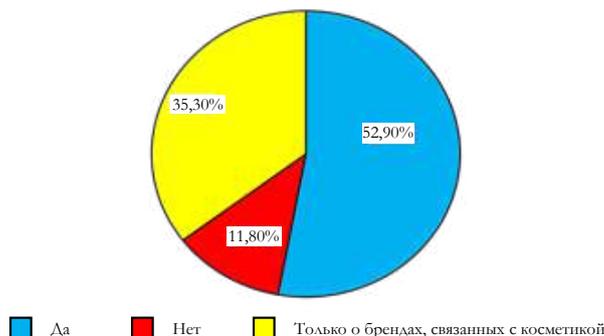
Medicines undergo clinical trials and receive the necessary certificates to be called a medicine. Medicines, as a rule, contain one active component in large quantities; such a product has one medicinal property, for example, it treats only acne. Cosmeceuticals, in turn, is a multicomponent and multidirectional direction. All ingredients included in cosmeceuticals are tested, in other words, official approval is issued on the basis of testing or verification. This gives a significant advantage over the use of medicines as with such complex composition the medicine becomes highly effective.

### Questionnaire

During the writing of the thesis, we conducted a survey among 20 students of SPCPU that was taken from January 20 to February 2, 2024. The purpose of the survey was to identify students' awareness of the «cosmeceuticals» direction in Russia.

After analyzing the survey, we can draw the following conclusions:

- More than half of the respondents know what cosmeceuticals are (52%).
- Half of the respondents have heard of cosmeceutical brands, but a third of respondents only know about cosmetic trends (see Diagram). This shows that customers on the Russian market are poorly informed about current trends or that only those who have certain problems are aware of them. The reason may vary and requires further clarification.



The opinions of respondents regarding the choice of cosmeceutical products vary greatly, but still the majority are inclined to the recommendations of cosmetologists on this issue.

Half of the respondents use one of the most popular cosmetics and cosmeceutical brands in the world – La Roche-Posay. Also, when choosing cosmeceuticals, respondents often choose the brand – Ceramed (see Histogram). This may be the result of effective advertisement of these brands or of their availability. Almost all respondents choose Russia and France as countries producing cosmeceuticals, which also corresponds to the results of the survey (see Histogram).



Summing up the conclusions, we can say that the cosmeceutical market appears to be very promising, including In Russia. Many Russian brands are now in great demand even abroad. According to the survey, among cosmeceutical brands, the most successful in our country now are Ceramed, Alpika and Librederm.

The main problems is that Russian-made cosmeceuticals are a new phenomenon for many people who view these products with distrust due to the widespread belief that Russian developments in cosmetology are not comparable in quality to Korean, American or European ones.

The advantages of Russian-made cosmeceuticals are that, when developing new products, Russian scientists have long and successfully used plant and mineral raw materials (up to 20%) obtained from medicinal plants and natural components that are rarely found in other regions of the world. In addition, Russian manufacturers do not include aggressive chemicals in their composition, so Russian cosmeceuticals tend to be gentle and at the same time effective.

The range of Russian-made cosmeceuticals is wide and represented by separate lines:

- anti-aging care;
- hydration;
- cleansing;
- nutrition;
- hair care.

Popular cosmeceutical companies «Alpika», «Librederm», «Ceramed», «Velinia», «Geltek» solve a wide variety of problems with the help of cosmeceuticals for the care of mature, dry, sensitive, problem skin of the face and body.

To summarize, cosmeceuticals are very often used in our lives, and thanks to this, this area is rapidly developing. In the future, medicinal cosmetics will be used everywhere, for diseases such as acne, rosacea, hyperpigmentation, etc. The modern cosmeceuticals market is one of the most promising markets in our and not only our country, and Russia is one of the leaders in the development of cosmeceuticals in the world.

#### **THEMATIC HEADINGS**

34.45.15 General pharmacology

31.01.11 Current state and development prospects

06.52.01 General questions

## ОРГАНИЗАТОР КОНФЕРЕНЦИИ

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

### ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

- Наркевич И.А. – **председатель, ректор**, д. фармацевт. наук, профессор;
- Флисюк Е.В. – проректор по научной работе, д. фармацевт. наук, профессор;
- Ильинова Ю.Г. – проректор по учебной работе, канд. фармацевт. наук, доцент;
- Карасавиди А.О. – проректор по работе с иностранными студентами и международным связям, канд. фармацевт. наук, доцент;
- Верхотуров А.А. – проректор по административно-кадровой и воспитательной работе;
- Титович И.А. – директор департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров, канд. биол. наук, доцент;
- Рожков Г.А. – начальник научно-образовательного центра иностранных языков и межкультурной коммуникации, канд. пед. наук;
- Лисицкий Д.С. – директор фармацевтического техникума, канд. биол. наук, доцент;
- Чистяков К.С. – начальник отдела программных технологий и технического обеспечения;
- Омелянова А.П. – инженер по вычислительной технике отдела программных технологий и технического обеспечения;
- Лескин А.Н. – инженер – электроник;
- Маймистов Д.Н. – заведующий лабораторией аддитивных технологий;
- Пренна О.В. – главный бухгалтер;
- Ширипина П.Е. – начальник планово-экономического отдела;
- Дыбина Н.А. – начальник контрактной службы;
- Сидоров К.О. – научный сотрудник департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров, канд. фармацевт. наук;
- Гуляев А.Н. – специалист по работе с документами департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров;
- Лешина Ю.В. – специалист по работе с документами департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров;
- Юрчик А.Ю. – студент 1 курса фармацевтического факультета, группа ФС – 3334, председатель профсоюзной организации студентов;
- Кислов Г.Л. – аспирант 1 года обучения;
- Красова Е.К. – аспирант 1 года обучения, председатель МНО.

### ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ

- Флисюк Е.В. – проректор по научной работе, д. фармацевт. наук, профессор;
- Немытых О.Д. – профессор кафедры управления и экономики фармации, д. фармацевт. наук, доцент;
- Колодяжная В.А. – заведующий кафедрой биотехнологии, канд. биол. наук, доцент;
- Оковитый С.В. – заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, д. мед. наук, профессор;
- Повыдыш М.Н. – заведующий кафедрой биохимии, д. биол. наук, доцент;
- Марченко А.А. – заведующий кафедрой промышленной технологии лекарственных препаратов, канд. фармацевт. наук, доцент;
- Яковлев И.П. – заведующий кафедрой органической химии, д. хим. наук, профессор;
- Лалаев Б.Ю. – заведующий кафедрой химической технологии лекарственных веществ, канд. хим. наук, доцент;
- Умаров С.З. – заведующий кафедрой медицинского и фармацевтического товароведения, д. фармацевт. наук, профессор;
- Стрелова О.Ю. – заведующий кафедрой фармацевтической химии, д. фармацевт. наук, доцент;
- Сорокин В.В. – заведующий кафедрой процессов и аппаратов химической технологии, канд. фармацевт. наук, доцент;
- Юшкова Е.В. – доцент кафедры биотехнологии, канд.тех. наук, доцент;
- Воробьева С.А. – заведующий кафедрой социально-гуманитарных дисциплин, д. философских наук, доцент;
- Рожков Г.А. – директор научно-образовательного центра иностранных языков и межкультурной коммуникации, канд. пед. наук;
- Орлов А.С. – заведующий кафедрой экономики и управления, канд. фармацевт. наук, доцент.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Главный редактор – Маймистов Д.Н. заведующий лабораторией аддитивных технологий;

Научный редактор секции *«Компьютерный дизайн и технологии химического синтеза активных фармацевтических субстанций, интермедиатов и вспомогательных веществ»* – Чернов Н.М. с.н.с. отдела синтеза, канд.хим.наук;

Научный редактор секции *«Биотехнология: современные достижения и перспективы развития»* – Богданова О.Ю. доцент кафедры микробиологии, канд.биол.наук, доцент;

Научный редактор секции *«Фармакологический анализ природных и синтетических соединений»* – Приходько В.А. ассистент кафедры фармакологии;

Научный редактор секции *«Интеллектуальные модели, новые технологии и материалы»* – Умаров С.З. заведующий кафедрой медицинского и фармацевтического товароведения, д.фарм.наук, профессор;

Научные редакторы секции *«Стандартизация природных и синтетических лекарственных средств»* – Уэйли А.О. м.н.с. кафедры фармакогнозии, канд. фарм. наук, Сурбеева Е.С. химик-аналитик ИА ЦККАС;

Научный редактор секции *«Природные источники биологически активных веществ»* – Повыдыш М.Н. заведующий кафедрой биохимии, д.биол.наук, доцент;

Научный редактор секции *«Организация производства и обеспечение качества лекарственных средств»* – Басевич А.В. доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов, канд. фарм. наук, доцент;

Научные редакторы секции *«Современные тенденции в области технологии лекарственных средств, косметических продуктов, функционального питания и биологически активных добавок»* – Терентьева О.А. доцент кафедры технологии лекарственных форм, канд.фарм.наук; Шебитченко Т.С. старший преподаватель кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов;

Научные редакторы секции *«Приоритетные направления развития системы лекарственного обеспечения населения в современных условиях»* – Немятых О.А. профессор кафедры управления и экономики фармации, д.фарм.наук, профессор, Цитлионко Е.А. старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации;

Научный редактор секции *«Оборудование и процессы фармацевтических производств»* – Сауц А.В. доцент кафедры процессов и аппаратов химической технологии, канд.тех.наук, доцент;

Научный редактор секции *«Организационно-экономические и правовые проблемы российской фармацевтической промышленности и пути их решения»* – Орлов А.С. заведующий кафедрой экономики и управления, канд.фарм.наук, доцент;

Научный редактор секции *«Современные подходы к оптимизации управления трудовыми ресурсами в российской фармацевтической отрасли»* – Сафронова Ж.С. доцент кафедры экономики и управления, канд.пед.наук, доцент;

Научный редактор секции *«Исторические и философские вопросы медико-фармацевтического знания и практики: новые подходы»* – Завершинская Н.А. доцент кафедры социально-гуманитарных дисциплин, канд.фил.наук, доцент;

Научные редакторы секции *«World Young Pharmacy: English for special purposes»* – Кляута О.С. старший преподаватель НОЦ ИЯМК; Кузовенкова А.И. доцент НОЦ ИЯМК; Наумова Е.В. старший преподаватель НОЦ ИЯМК;

Научный редактор секции *«Среднее профессиональное образование: исследования в области фармации»* – Домрачева Н.А. методист фармацевтического техникума;

Научный редактор секции *«Мой шаг в науку и технологии: от первых проб к большим вызовам»* – Юшкова Е.В. доцент кафедры биотехнологии, канд.тех.наук;

Научный редактор секции *«Формирование профессиональных ценностей и целеполагания. Педагогический опыт профориентационной работы»* – Юшкова Е.В. доцент кафедры биотехнологии, канд.тех.наук;

Дизайнеры – Омелянова А.П. инженер по вычислительной технике ОПТиТО; Чистяков К.С. начальник ОПТиТО;

Верстка сборника материалов конференции – Демина М.П. специалист редакционно-издательского отдела; Пономарева А.В. специалист редакционно-издательского отдела.

Корректор – Олейник О.А. заведующий редакционно-издательского отдела;

Технические редакторы – Роденкова В.А. заведующий библиотеки; Морозова Д.М. библиотечкарь; Тихомирова Е.М. библиотечкарь 1 категории.

## ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

<b>А</b>		Борисова Е.А.	1067
Абдуллаев Э.Б.	392	Босая А.А.	558
Авдоница Я.В.	870	Бочарова А.А.	1099
Агаев М.М.	542	Бронских Е.Д.	140
Агапова Ю.В.	103	Бубнова У.С.	561
Адиняева А.А.	395	Бугаев А.С.	145
Акамова А.В.	1040	Буденштейн Б.Г.	1176
Акпаева К.М.	953	Булатова С.А.	1057
Александров М.А.	548	Буныкова А.Д.	146
Алексаночкин Д.И.	106	Бурхонова Ситора Рахматилло кизи	687
Алексеева А.А.	1189		
Алексеева А.К.	1219	<b>В</b>	
Алексеева Е.А.	106	Ваганов М.Д.	965
Алексеева Ю.С.	396, 439, 461	Вагина Е.М.	437
Алешечкина Ю.А.	1192	Вакулина А.С.	150
Алиева С.М.	680	Валеева М.Е.	155
Аллахвердиев Л.М.	108	Валиуллина А.Р.	158
Андреев А.А.	682	Валова Е.В.	1057
Андреева Ю.А.	552	Ваничева Д.А.	1213
Андрюшков П.А.	804	Варваркина А.А.	33
Аникина Е.И.	937	Васендин М.И.	37
Антоненков В.С.	1197	Васильева Е.Я.	1086
Антонова Д.Ю.	109	Васильева Ю.С.	117
Антонова О.И.	112	Васина А.В.	561
Антюхова И.А.	806	Вахромова В.А.	1089
Аристова Д.А.	838	Венедиктова Н.В.	162
Артюх Т.Н.	808	Веселова С.Р.	166
Архипова Н.О.	813	Викман П.С.	572, 661
Арчекова С.О.	816	Вилисова М.А.	257, 510
Афанасьева И.С.	632	Виноградова Ю.И.	41
Ахметова Д.Н.	1074	Виноградов В.П.	768
Ахремцева А.А.	948	Вишнякова Е.В.	455
		Власова А.С.	401
		Волченкова Д.А.	405
<b>Б</b>		Востряков Е.А.	916
Бабаева Р.Р.	957	Врублевская С.Б.	827, 1102
Бабурин Д.В.	907	Всяких А.В.	968
Байбикова А.Н.	117, 1205		
Байкова И.А.	1079	<b>Г</b>	
Байсарова А.С.	818	Габдулхакова А.Ф.	827
Бакланова В.А.	121	Гаврилова А.И.	1311
Балкунова М.Н.	820	Гаврилов Д.И.	769
Барвинская М.Б.	505	Галенко М.С.	564
Барыкина А.А.	125, 386	Галкина Д.А.	565
Баурина С.В.	823	Гацко С.В.	973
Баширова Д.А.	128	Гашева М.С.	407
Белова В.А.	1209	Глейст В.А.	1092
Белоштанова Д.С.	825	Гольц В.А.	410
Бельтов М.А.	1083	Горбушин А.А.	171
Беспоместная А.А.	288	Горностаева С.В.	175, 514
Бидан Н.М.	1057	Горностаева У.А.	1092
Билядинова Е.К.	465	Горшенина А.В.	1353
Близняк О.В.	958	Грибанов Г.А.	870
Блинкова П.Р.	960	Григораш Т.Д.	43
Блинова О.Ю.	131	Грицок Е.А.	179
Блискунов А.Е.	683	Гришанин Г.В.	407, 688
Богатырева К.П.	136	Гришина А.В.	827
Бокатый А.Н.	29	Гришина А.Ю.	415
Бондаренко А.П.	553		

Гусинская Е.А.	1214	<b>И</b>	
Гутый Т.А.	44	Иванова А.В.	846
<b>А</b>		Иванова И.А.	1222
Давыдова М.В.	518	Иванова О.С.	1123
Дамбаев А.В.	50	Иванова С.В.	1227
Данилин Е.А.	690	Иванова У.В.	604
Данилова А.А.	831, 1354	Игнатова Л.Д.	607
Двойных Д.Д.	568	Изтелеуова Э.Е.	848
Дегтяренко Б.В.	572	Ильина М.Б.	696
Деева С.М.	54	Ильинова Н.А.	1232
Дейнеженко М.А.	690	Ильиных С.И.	698
Демченко А.Н.	395	Ильченко А.С.	190
Джакиянов А.М.	418	Ильясов М.З.	401
Джуга М.В.	1357	Илюшина Е.А.	428
Добрынина Т.В.	58	Инкин А.Д.	611
Долганова Э.Е.	823	Исмаилов П.А.	611
Долюк К.В.	1079	<b>К</b>	
Домоцкая М.Ю.	836	Казакова М.А.	615
Друян Л.М.	1219	Казарина Т.С.	804
Дубицкая В.Д.	183	Казимирова А.В.	849
Дудина Л.Ю.	838	Кайбышева М.Р.	1237
Дурманова К.В.	1315	Кайдарова А.Р.	953
<b>Е</b>		Кайрбекова А.Н.	418
Евгеньева Е.М.	419	Калдыбасва А.М.	418
Евдокимова Е.А.	578, 580	Каленчиц А.Д.	1243
Ежова А.О.	423	Калета А.А.	852
Елисеева М.Е.	1099	Калинина А.А.	175
Ерденбек И.Б.	975	Камнева Е.А.	1018
Ерлин Г.В.	669	Караганова В.А.	827, 1102
Ермаченков Р.Э.	542, 637	Карасева Е.В.	1248
Ермолов В.К.	584	Карнакова П.К.	617
Ермуханбетова А.Д.	1317	Касымов И.Д.	857
Ершова К.И.	283	Каява В.А.	948
Ефимов А.В.	588	Келеке А.С.	430
Ефремова У.А.	593	Киба А.В.	860
Ефремов М.И.	61	Кива А.А.	1319
<b>Ж</b>		Кидаева А.В.	194
Жага А.С.	1357, 1363	Ким Е.А.	431
Жагышар В.И.	977	Киреева А.Р.	935
Жарикова У.К.	981	Ковалева А.Р.	870
Жданова А.Э.	693	Ковалева А.С.	866
Жданов В.А.	483	Ковалёва Е.А.	995
Жолдасбай А.Ж.	983	Ковансков В.Е.	437
Жукова К.И.	427	Ковтун М.М.	199
<b>З</b>		Козлова Е.В.	623
Замкина М.А.	986	Колегов Д.А.	203
Запольская А.А.	842	Коликова А.Р.	439, 461
Зарифи К.О.	882	Колосова О.С.	207
Захлевная Д.А.	396	Колпаков Р.Ю.	108
Зеленина Д.Д.	771	Комарова А.В.	212
Зеликова Д.Д.	990	Конанова М.А.	215
Зенкова А.К.	186	Кондратьева В.А.	1249
Зиновьева А.Д.	84	Коновалова Е.А.	624
Злобина А.А.	844	Константинов Ф.О.	62
Зюкина Д.А.	600	Кораблева Д.И.	874
		Корнелюк Д.Д.	827
		Корнилова А.Д.	1107
		Коробейникова О.И.	628
		Корочкина М.Д.	649

Корпакова Т.Н.	442	Марочкина М.А.	351
Корсантия А.А.	1257	Марченко Е.А.	778
Коряковская В.В.	838	Маслова В.Д.	710
Косенко А.А.	702	Матросов Е.В.	1026
Костюк Ф.Д.	1083	Матузок Т.М.	453, 457
Котова А.А.	1000	Медведев А.А.	578
Коченко Д.В.	1111	Медведева М.Д.	886
Кравченко С.Н.	1115	Медведева М.С.	1123
Краснова В.В.	61	Медведева С.С.	885
Красова Е.К.	444, 1367	Мельникова Ю.Д.	439, 461
Красовицкая И.А.	245	Меркулова Е.А.	1363
Кривилёва К.Г.	1264	Микрюкова А.И.	242, 253
Кривова А.А.	1001	Мику И.Е.	656
Кримашевская К.А.	1003	Мироненков А.И.	257
Крипак Е.М.	703	Миронова И.С.	1128
Крылова Е.А.	219	Михайлова А.А.	1172
Крюкова А.Я.	1074	Михайлова Н.И.	558, 643, 654
Куваев Н.М.	1001	Михел И.Б.	889
Кузнецов А.О.	448	Мозговой И.Р.	780
Кузнецова П.В.	1007	Мокрецова А.А.	892
Куклин И.А.	223	Молчанова П.Г.	77
Куков Д.В.	632	Морозова З.Е.	258, 526
Кулагина А.В.	1018	Морозов М.А.	893
Кульчановская Д.С.	450	Мостовая К.В.	262
Кунакова Л.А.	893	Мотовилова М.Э.	267
Курашов Я.В.	634	Мотыгуллина Л.И.	1030
Курбанов Д.А.	1083	Мусиенко Д.О.	271
Курмазов Н.С.	453	Мусинская М.А.	274
Кустин Р.П.	87		
Куц В.С.	1115	<b>Н</b>	
Кучерявенко А.С.	407	Наганияло А.К.	1034
		Назаров А.А.	647
<b>Л</b>		Наниева М.А.	1038
Лаврова О.С.	561	Неведюк К.С.	1040, 1372
Лаврова Т.В.	229	Некрасова Д.А.	716
Лагонская Е.Д.	1383	Некрасова Е.В.	274, 288
Лазарев А.М.	1011	Никифтина В.А.	431
Лакомская А.В.	230	Никончук А.В.	1324
Ланцова Е.А.	234	Новикова В.П.	78
Левшицкая Т.А.	1119	Новикова Д.Д.	1132
Левшукова П.О.	33, 66	Новикова М.П.	81
Лисица Д.А.	239	Новиньков А.Г.	784
Листратов К.А.	242, 253	Носова Н.А.	43, 81
Лихачева М.А.	774		
Лобова А.М.	68	<b>О</b>	
Луцева Н.Р.	707	Овчаренко Д.И.	278
Луценко А.С.	245	Оганесян С.В.	688
		Олешко Е.Д.	720
<b>М</b>		Онегина Л.В.	1045
Магдиев С.Х.	70	Орехво А.Н.	405
Магомедова В.Р.	1123	Орлова А.А.	465
Майстренко М.А.	1018	Осипова А.В.	1049
Макарова Д.Ю.	878	Осипова Ю.С.	1275
Макаров А.С.	250		
Маклакова А.А.	1268	<b>П</b>	
Малащенко Е.В.	1272	Паймулина А.А.	494
Малкина А.Е.	1021	Панков Д.И.	649
Малков С.Д.	882	Пачаткова Р.С.	283
Мальшева С.А.	77	Перова Д.И.	895
Мариевский В.Е.	455	Пестова Д.А.	1067
Марков А.А.	637	Петреченков М.А.	1086

Петрипина А.В.	688	Селякова Л.С.	849
Петрова М.А.	724	Семенов А.А.	737
Петрусевич Д.А.	889	Семивеличенко Е.Д.	479
Пимонова Е.Э.	1051	Семьнина В.И.	483
Пиунова О.А.	1055	Сергеева В.А.	1119
Платонов А.С.	288	Сергеева Е.О.	327, 339
Подвысоцкая Е.Р.	292	Сергеев А.О.	322
Подолько Е.Т.	297	Симакова М.С.	332
Подчуфарова В.А.	84	Симоненко Ю.А.	743
Полещук А.А.	1135	Скуратов Д.Ю.	529
Полубок В.Ч.	725	Смирнова А.В.	1372
Полянов А.М.	748	Смирнов А.С.	1337
Полякова А.О.	300	Смолина С.А.	37, 95, 656
Полякова Д.С.	1327	Соколова А.Ю.	748
Полянская В.В.	1139, 1142	Соловьева В.В.	757
Попков Н.С.	468	Сорока Е.А.	789
Попова А.А.	916	Сорока С.А.	792
Попов Н.С.	1146	Сорокина К.Н.	1289
Потапова К.Э.	1277	Сорокин Д.С.	468
Прохорова А.О.	1149	Сотникова Т.В.	553
Пряников И.Д.	468	Степанов К.С.	1146, 1166
Пучик М.М.	453, 487	Степкина Д.М.	334
Пушкарева А.К.	898	Стрелкова А.В.	794
Пшеничкова Д.А.	580	Сундеева Д.А.	1375
Пыпа Ю.В.	87	Сурбеева Е.С.	437, 593, 675, 1040
Пыпкина А.И.	900	Сухорукова Л.А.	915
		Сучкова К.М.	916
		Суязова О.С.	1169
<b>Р</b>		<b>Т</b>	
Раевский В.М.	90	Темная Ю.А.	751
Ражновская В.С.	283	Терлецкая В.А.	753
Разумова О.А.	1132	Терюханова Е.С.	1157
Райберг В.Р.	427	Титова Е.К.	1172
Рак Е.И.	653	Тихомиров В.А.	757
Рахимова Н.А.	728	Тихонова Д.А.	921, 925
Речкалов Г.В.	903, 907	Тодиева В.В.	1294
Рогова А.А.	1332	Токарева М.А.	649
Роденков Е.М.	303	Тостановский Г.С.	327, 339
Рожков Н.Е.	729	Трошкина К.Д.	661
Романов Н.К.	472	Труханова Ю.А.	666, 1379
Романовская В.А.	308	Тунгускова Л.А.	66
Романовский А.С.	479	Туруспаева Ж.Ж.	430
Романчук А.В.	733		
Рубанкова М.С.	654	<b>У</b>	
Рубцова А.В.	909	Урванцева Д.А.	669
Руденко О.И.	311	Ушакова Е.А.	1342
Рудомётова М.О.	910		
Русакова А.В.	315	<b>Ф</b>	
Ручка В.В.	1057	Федоров А.Е.	760
<b>С</b>		Федорова Е.В.	487
Савви К.И.	1153	Фёдорова Е.В.	453
Савенкова А.А.	787	Федорова К.И.	1357
Савин А.П.	320	Федотова А.А.	344
Савинкова А.А.	1280	Фидарова А.А.	797
Савкина Э.А.	736	Филатова К.А.	757
Садовский М.С.	473	Фирсова А.А.	886
Садыков Н.Х.	953	Фомин Н.В.	1176
Самочкова А.Н.	1285	Франк М.М.	245
Сарычева М.О.	1157	Фридман Н.А.	1181
Светлова Л.А.	1162	Фролова А.А.	886
Свотин А.А.	475	Фролов А.Э.	531

<b>Х</b>		<b>А</b>	
Хабазина А.Е.	1089	Ageeva A.A.	1432
Хайдарова К.Н.	673	Ahounou U.C.F.	1389
Хайруллина С.Н.	347	Alekhina U.K.	1390
Хейфец Д.К.	351		
Холодаева С.В.	356	<b>В</b>	
Хорунжая А.А.	534	Baranova A.D.	1396
Хренова П.В.	490	Budenshtein B.G.	1392
Хусаинова А.М.	673		
Хуснутдинова М.И.	1057	<b>С</b>	
		Cherepanova A.D.	1396
<b>Ц</b>		<b>Е</b>	
Цагельник В.И.	764	Efimov A.V.	1399
Царегородцев А.М.	97	Evgenieva E.M.	1402
Цветкова Е.О.	1184		
<b>Ч</b>		<b>Ф</b>	
Червонецкий С.А.	494	Fedotova A.A.	1481
Черномордова А.В.	419, 450	Fomin N.V.	1392
Черноносова А.А.	1061	Frolow L.E.	1403
Чернышова В.А.	1067		
Чистякова В.П.	496	<b>Г</b>	
Чистякова Е.С.	931	Gabdulhakova A.F.	1407
Чувакова В.Д.	934	Gorbunova E.A.	1410
		Grishina A.V.	1411
		Gusev E.I.	1413
<b>Ш</b>		<b>И</b>	
Шайдулин М.Р.	1347	Ilkova M.M.	1414
Шайтанова К.А.	364	Ivanova M.M.	1418
Шамайлова П.Е.	799	Ivanov P.A.	1424
Шангин С.В.	501		
Шелехов А.Д.	935	<b>К</b>	
Шерстнев В.В.	937	Kaibysheva M.R.	1419
Шеховцова М.А.	1297	Karpova A.D.	1454
Шикова В.А.	940	Kazarina T.S.	1410
Шилинг Е.А.	368	Khabarov V.A.	1424
Широков Е.А.	431	Khairullina S.N.	1427
Шиц Д.Д.	453, 487	Kim E.A.	1396
Шмакова Я.В.	374	Kondrakhina A.M.	1429
Шпачук А.Ю.	510	Korchagina D.V.	1432
Шульченко А.К.	870	Kornelyuk D.D.	1411
Шумилова А.А.	344, 378	Krylova E.A.	1434
Шуракова В.С.	675	Kulchanovskaya D.S.	1438
Шутов А.М.	1070		
<b>Щ</b>		<b>Л</b>	
Щеглов С.Д.	944	Latypova A.V.	1439
Щербенко Е.А.	1301		
Щербинина К.Э.	382	<b>М</b>	
<b>Э</b>		Magdiev S.H.	1441
Эльван А.Х.	768	Magomedova V.R.	1418
		Mahmedova R.B.	1444
		Malashchenko E.V.	1445
<b>Я</b>		Malysheva S.A.	1449
Якимов К.Д.	948	Marchenko T.V.	1449
Яматин С.В.	1383	Matvienko M.E.	1453
Янкина И.В.	125, 386	Mironenkov A.I.	1469
Яновер Ю.И.	1304	Mityanina V.A.	1454
Янушпанец С.Р.	925	Molchanova P.G.	1449
Ячникова Е.А.	258, 536	Motovilova M.E.	1456

<b>O</b>	
Otarbaeva D.B.	1458
<b>P</b>	
Pachatkova R.S.	1459
Perova D.I.	897
Puhlyakova S.V.	1444
<b>R</b>	
Rakultseva O.A.	1461
Razhnovskaya V.S.	1466
Romanenko M.S.	1494
Ryabizova A.A.	1467
<b>S</b>	
Safarova E.V.	1469
Sedelnikova A.V.	1475
Shaginyan R.A.	1476
Shchiruk E.I.	1478
Shumilova A.A.	1481
Sirotenko S.S.	1484
Smolina S.A.	1494
Soroka S.A.	1486
<b>T</b>	
Tarasova A.S.	1488
Tsaregorodtsev A.M.	1492
Tukhvatullina E.R.	1494
<b>V</b>	
Valeeva M.E.	1498
Vasilyeva E.Y.	1499
Vrublevskaya S.B.	1429
<b>Z</b>	
Zelenina D.D.	1502
Zhukova V.P.	1478
Zvyagin A.I.	1503

## СОДЕРЖАНИЕ

### КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН И ТЕХНОЛОГИИ ХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ, ИНТЕРМЕДИАТОВ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ОСНОВЕ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ <i>Бокатый А.Н.</i> .....	29
ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ПРОИЗВОДНЫХ БИС(1,3-ОКСАЗИНА) <i>Варваркина А.А., Левишуква П.О.</i> .....	33
СИНТЕЗ СЛОЖНОГО ЭФИРА КАРБОКСИМЕТИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО САЛИЦИЛАНИЛИДА <i>Васендин М.П., Смолина С.А.</i> .....	37
КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И СИНТЕЗ НОВЫХ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ ГИДРАЗОНПРОИЗВОДНЫХ 2-ТИОПИРИМИДИНА <i>Виноградова Ю.П.</i> .....	41
СИНТЕЗ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО БИС(4-ГИДРОКСИ-6Н-1,3-ОКСАЗИН-6-ОН)ОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЕГО БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ <i>Григораш Т.Д., Носова Н.А.</i> .....	43
КОМПЬЮТЕРНАЯ РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ VEGFR-2 НА ОСНОВЕ 6-САЛИЦИЛОИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-а]ПИРИДИНОВОГО СКАФФОЛДА <i>Гутый Т.А.</i> .....	44
ФОРМИЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНА <i>Дамбаев А.В.</i> .....	50
ОБЗОР МЕТОДОВ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ БИСИМИДАМИДОВ <i>Деева С.М.</i> .....	54
СИНТЕЗ НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ С ПРОИЗВОДНЫМИ ДИФЕНИЛГУАНИДИНА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ <i>Добрынина Т.В.</i> .....	58
МЕТОДЫ АНАЛИЗА ТРИТЕРПЕНОИДОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СОДЕРЖАНИЯ В ЭКСТРАКТАХ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ <i>Ефремов М.П., Краснова В.В.</i> .....	61
КОМПЬЮТЕРНЫЙ СКРИНИНГ КАТАЛОГА MAYBRIDGE SCREENING COLLECTION ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ ГЕМАГГЛЮТИНИНА $H_1$ ВИРУСА ГРИППА А <i>Константинов Ф.О.</i> .....	62
СИНТЕЗ И АНТИФУНГАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2,4-ДИАРИЛ-6-АЛКИЛ-1,3,5-ТРИАЗИНА <i>Левишуква П.О., Тунгускова Л.А.</i> .....	66
СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДИАМИНФОСФИН ОКСИДОВ <i>Лобова А.М.</i> .....	68
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕКТИНОВОЙ КИСЛОТЫ <i>Магдиев С.Х.</i> .....	70
ЖИЗНЕННЫЙ ПУТЬ ЛЕОНИДА БОРИСОВИЧА ДАШКЕВИЧА <i>Молчанова П.Г., Малышева С.А.</i> .....	77
СИНТЕЗ СУЛЬФОЭТИЛХИТОЗАНА <i>Новикова В.П.</i> .....	78

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2,2'-БЕНЗОЛ-1,4-ДИИЛБИС(4-ГИДРОКСИ-5-ФЕНИЛ-6Н-1,3-ОКСАЗИН-6-ОНА) <i>Новикова М.П., Носова Н.А.</i> .....	81
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ <i>in silico</i> ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО ДИПИРРОЛО[1,2-А:2',1'-С][1,4]БЕНЗОДИАЗЕПИНА <i>Подчуфарова В.А., Зиновьева А.А.</i> .....	84
ТАНДЕМНЫЙ СИНТЕЗ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-А]ПИРИДИНОВ ИЗ ХРОМОНСОДЕРЖАЩИХ АКРИЛОНИТРИЛОВ И ЦИАНАКРИЛАТОВ <i>Пыла Ю.В., Кустин Р.П.</i> .....	87
МЕТОДИКА ПОЛУЧЕНИЯ ГЕНИСТЕИНА ИЗ ДЕЗОКСИБЕНЗОИНА, ПРЕДВАРИТЕЛЬНО СИНТЕЗИРОВАННОГО В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ГУБЕНА-ГЁША <i>Раевский В.М.</i> .....	90
КОГНИТИВНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ОБЪЯСНИТЕЛЬНОГО ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ЗАДАЧ ЦИФРОВОГО СКРИНИНГА ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ <i>Смолина С.А.</i> .....	95
ПОЛУЧЕНИЕ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ КАРБОКСИМЕТИЛПЕКТИНОВОЙ КИСЛОТЫ <i>Царгородцев А.М.</i> .....	97
<b>БИОТЕХНОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ</b>	
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ <i>HELICOBACTER PYLORI</i> <i>Агапова Ю.В.</i> .....	103
ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА <i>Алексеева Е.А., Алексапючкин Д.П.</i> .....	106
ПРИМЕНЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА <i>Аллахвердиев Л.М., Колтаков Р.Ю.</i> .....	108
ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ШТАММА РОДА <i>STREPTOMYCES</i> ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ХРАНЕНИЯ <i>Антонова Д.Ю.</i> .....	109
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ФИНАНСИРОВАНИЕ ПРОЕКТОВ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ <i>Антонова О.П.</i> .....	112
ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ЯНТАРНОЙ ПУДРЫ, ПРИМЕНЯЕМОЙ В КАЧЕСТВЕ СУБСТРАТА ДЛЯ ИММОБИЛИЗАЦИИ БЕЛКОВЫХ АГЕНТОВ <i>Байбикова А.Н., Васильева Ю.С.</i> .....	117
ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ И ПРЕИМУЩЕСТВА ВАКЦИНАЦИИ В БОРЬБЕ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ <i>Бакланова В.А.</i> .....	121
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ, НАКАПЛИВАЮЩИХСЯ В ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОМ ПРОСТРАНСТВЕ И НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ВИЗУАЛИЗАЦИИ МНОГОМЕРНЫХ СВЯЗЕЙ <i>Барыкина А.А., Янкина П.В.</i> .....	125
ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ ПРЕПАКУЮЩЕЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ – ПРОДУЦЕНТА $\epsilon$ AAV НА ОСНОВЕ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ НЕК293 <i>Баширова Д.А.</i> .....	128
ПОЧВЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ <i>Блинова О.Ю.</i> .....	131

ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОГЕННОСТИ ХИМЕРНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА, СОСТОЯЩЕГО ИЗ ФРАГМЕНТОВ БЕЛКОВ <i>STREPTOCOCCUS PYOGENES</i> <i>Богатырева К.П.</i> .....	136
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЧИСТКИ rAAV ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ <i>Бронских Е.Д.</i> .....	140
РАЗРАБОТКА ЛАБОРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ГЛУБИННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК НА БАЗЕ СУСПЕНЗИОННОЙ КУЛЬТУРЫ <i>GARDENIA JASMINOIDES</i> <i>Бугаев А.С.</i> .....	145
СОЗДАНИЕ ПРОМОТОРОВ С ЗАДАННЫМИ СВОЙСТВАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНИК МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ <i>Булякова А.Д.</i> .....	146
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ОЧИСТКЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЛЕНТИВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ (rLV) <i>Вакулина А.С.</i> .....	150
ВЫБОР КРИТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ВЕДЕНИЯ ПРОЦЕССА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ФИТАЗЫ <i>Валеева М.Е.</i> .....	155
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЯМБЛИОЗА <i>Валууллина А.Р.</i> .....	158
ГАЛОГЕНАЗЫ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И РОЛЬ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ <i>Венедиктова Н.В.</i> .....	162
ПОДБОР УСЛОВИЙ ВЫСОКОПЛОТНОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТОК <i>E. COLI</i> С ЭКСПРЕССИЕЙ РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА CRM <sub>197</sub> <i>Веселова С.Р.</i> .....	166
СКРИНИНГ И ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ВКЛЮЧАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОБРАЗЦЫ <i>Горбушин А.А.</i> .....	171
ОСОБЕННОСТИ МИКРОКЛОНАЛЬНОГО РАЗМНОЖЕНИЯ РАСТЕНИЙ <i>Горюстаева С.В., Калинина А.А.</i> .....	175
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА СРЕДЫ ПРЕДПРИЯТИЙ ПО ПРОИЗВОДСТВУ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ <i>Грицюк Е.А.</i> .....	179
ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОМИКРОБНОГО АГЕНТА – 70 % ИЗОПРОПИЛОВОГО СПИРТА НА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ <i>Дубицкая В.А.</i> .....	183
РАЗРАБОТКА МЕТОДА S+L- ДЛЯ ОЦЕНКИ ИНФИЦИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ РЕТРОВИРУСОВ <i>Зенкова А.К.</i> .....	186
АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПОЛИГУАНИДИНА <i>Ильченко А.С.</i> .....	190
ПРОДУКТЫ БЕЛКОВОЙ ПРИРОДЫ И САХАРА, ВЫДЕЛЯЕМЫЕ ИЗ ОТХОДОВ МОЛОЧНОГО ПРОИЗВОДСТВА <i>Кидяева А.В.</i> .....	194
ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА СЕРИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Ковтун М.М.</i> .....	199

РАСТЕНИЯ РОДА <i>SERRATULA</i> – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ <i>Колесов Д.А.</i> .....	203
СКРИНИНГ РАСТВОРОВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ОТМЫВКИ НА СТАДИИ АФФИННОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ПРИ ОЧИСТКЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСОВ <i>Колосова О.С.</i> .....	207
ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОЙ МУКОЗАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ <i>Комарова А.В.</i> .....	212
ФАКТОРЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ВИРУЛЕНТНОСТИ, ВЫЯВЛЕННЫЕ У БАКТЕРИЙ РОДА <i>LISTERIA</i> <i>Конашова М.А.</i> .....	215
РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ ПО СОЗДАНИЮ ЭФФЕКТИВНЫХ ТКАНЕСПЕЦИФИЧНЫХ ПРОМОТОРОВ <i>Крылова Е.А.</i> .....	219
ТРАНСФЕР И ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА БИОСИНТЕЗА ИМБРИЦИНА В ЛАБОРАТОРНОМ БИОРЕАКТОРЕ SARTORIUS BIOSTAT A <i>Куклин П.А.</i> .....	223
РЕДОКС-АКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ НА ОСНОВЕ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА И МЕДИАТОРОВ БРИЛЛИАНТОВОГО КРЕЗИЛОВОГО СИНЕГО И АЗУРА I <i>Лаврова Т.В.</i> .....	229
МЕТИЛТРАНСФЕРАЗА SET7/9 КАК НОВАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ РАКА <i>Лакомская А.В.</i> .....	230
ФОРМИРОВАНИЕ ПОРИСТОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩЕГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ ОКТЕНИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ В КАЧЕСТВЕ ШАБЛОНОВ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КЛЕТОК <i>Ланцова Е.А.</i> .....	234
ПОЛУЧЕНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ БИОПЛЕНОК В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ <i>Лисица Д.А.</i> .....	239
ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ И СПОСОБЫ ВЛИЯНИЯ НА НИХ В ПРОЦЕССЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ <i>Листратов К.А., Микрюкова А.П.</i> .....	242
ФЕРМЕНТЫ В БИОТЕХНОЛОГИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОКАРБОКСИЛАЗЫ <i>Луценко А.С., Франк М.М., Красовицкая П.А.</i> .....	245
АНАЛИЗ ПАТЕНТНОГО ПОИСКА ВАКЦИН ПРОТИВ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В РАМКАХ СТРАТЕГИИ ВОЗ «ПОБЕДИТЬ МЕНИНГИТЫ К 2030 ГОДУ» <i>Макаров А.С.</i> .....	250
ИЗУЧЕНИЕ СПОСОБОВ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОФИЛЯ ЗАРЯЖЕННЫХ ВАРИАНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ <i>Микрюкова А.П., Листратов К.А.</i> .....	253
АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮКОЗИНОЛАТОВ В КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА BRASSICA: ОПЫТ С КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРОЙ БРОККОЛИ СОРТА RAPINI <i>Мироненков А.П., Вилисова М.А.</i> .....	257
СОДЕРЖАНИЕ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В НЕПРОРОСШИХ СЕМЕНАХ <i>ASTRAGALUS DASYANTHUS</i> <i>Морозова З.Е., Ячшикова Е.А.</i> .....	258

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ: ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ <i>Мостовая К.В.</i> .....	262
КАЗЕИН, КАЗЕИНАТЫ: ВИДЫ, ОСОБЕННОСТИ, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ <i>Мотовилова М.Э.</i> .....	267
БИОРАЗЛАГАЕМЫЙ ПЛАСТИК И СПОСОБЫ ЕГО УТИЛИЗАЦИИ <i>Муслинко А.О.</i> .....	271
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РАСТЕНИЙ РОДА <i>VITEX</i> И ИХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР <i>Мусинская М.А., Некрасова Е.В.</i> .....	274
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ КЛЕТОЧНЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АНТИТЕЛА <i>Овчаренко Д.П.</i> .....	278
ИНФЕКЦИИ ГРУППЫ ГЕРПЕС: СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ НА РАЗВИТИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРКИНСОНА, ДЕМЕНЦИИ. СРАВНЕНИЕ НЕЙРОТРОПНОСТИ ВИРУСА ГЕРПЕСА С COVID-19 <i>Пачаткова Р.С., Ершова К.П., Разяновская В.С.</i> .....	283
РОСТОВЫЕ И БИОСИНТЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАЛЛУСНЫХ КУЛЬТУР КЛЕТОК РАСТЕНИЙ РОДА <i>VITEX</i> L. <i>Платонов А.С., Беспоместная А.А., Некрасова Е.В.</i> .....	288
К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ У ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ ВЫСОКОАФФИННЫХ СОЕДИНЕНИЙ – СИДЕРОФОРОВ, ХЕЛАТИРУЮЩИХ ЖЕЛЕЗО <i>Подвысоцкая Е.Р.</i> .....	292
ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ КУМАРИНА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ <i>Подолько Е.Т.</i> .....	297
АНАЛИЗ СОСТАВА РАСТИТЕЛЬНЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД ДЛЯ ПРОДУКТИВНОСТИ <i>CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM</i> <i>Полякова А.О.</i> .....	300
РАЗРАБОТКА АНАЛИЗА ОТНОСИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРЕПАРАТА AA9-SMN1 ДЛЯ ТЕРАПИИ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ <i>Роденков Е.М.</i> .....	303
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИТРА IGG АНТИТЕЛ К ВИРУСАМ КОРИ И КРАСНУХИ С ПОМОЩЬЮ ИФА ТЕСТ-СИСТЕМ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ <i>Романовская В.А.</i> .....	308
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СВОЙСТВА КИТАЙСКИХ ГРИБОВ И ПЕРСПЕКТИВА ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ <i>Руденко О.П.</i> .....	311
ИССЛЕДОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ КУЛЬТУРЫ ДЖОЗАМИЦИНА К ПРОДУЦИРУЕМОМУ/СОБСТВЕННОМУ АНТИБИОТИКУ <i>Русакова А.В.</i> .....	315
РАЗРАБОТКА НОВОГО СПОСОБА ЭКСТРАКЦИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ КЛЕТОК ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ <i>Савин А.П.</i> .....	320
ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ПРОДУКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ СНО, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ <i>Сергеев А.О.</i> .....	322

ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДИКИ ТРАНСФЕРА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ИНСУЛИНА С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛАБОРАТОРНОГО БИОРЕАКТОРА BIOSTAT A И МОДЕЛЬНОЙ КУЛЬТУРЫ <i>STREPTOMYCES SP</i> <i>Сергеева Е.О., Гостановский Г.С.</i> .....	327
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТ И МЕТАБОЛИТОВ ГЛИКОЛИТИЧЕСКОГО ПУТИ УТИЛИЗАЦИИ ГЛЮКОЗЫ В КАЧЕСТВЕ РЕГУЛЯТОРОВ БИОСИНТЕЗА МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ <i>Симакова М.С.</i> .....	332
ВЛИЯНИЕ ПРОЛИНА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЫ ШАЛФЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ( <i>SALVIA OFFICINALIS</i> ) <i>Степкина Д.М.</i> .....	334
ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ВЫРАЩИВАНИЯ ПОСЕВНОГО МАТЕРИАЛА В ФЕРМЕНТАТОРЕ SARTORIUS BIOSTAT A <i>Гостановский Г.С., Сергеева Е.О.</i> .....	339
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ АБИЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ, ПОЛУЧЕННОЙ ИЗ ОТХОДОВ ЯНТАРНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ <i>Федотова А.А., Шумилова А.А.</i> .....	344
СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ОЦЕНКИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОК <i>Хайруллина С.Н.</i> .....	347
ВЛИЯНИЕ КОСМЕТИЧЕСКИХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ЭФИРНЫЕ МАСЛА, НА ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МИКРОБИОТЫ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА <i>Хейфец Д.К., Марочкина М.А.</i> .....	351
ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОЦЕНТНОГО СОДЕРЖАНИЯ ПУСТЫХ И ПОЛНЫХ КАПСИДОВ В ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ПРЕПАРАТЕ НА ОСНОВЕ АДЕНОАССОЦИИРОВАННОГО ВИРУСНОГО ВЕКТОРА МЕТОДОМ ИОНООБМЕННОЙ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ <i>Холодаева С.В.</i> .....	356
СОЗДАНИЕ СТАБИЛЬНОЙ ПРЕПАКУЮЩЕЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ НЕК293 ДЛЯ НАРАБОТКИ RAAV <i>Шайтанова К.А.</i> .....	364
РАЗРАБОТКА МЕТОДА АНИОНООБМЕННОЙ ВЭЖХ ДЛЯ КОНФОРМАЦИОННОГО АНАЛИЗА ПЛАЗМИДНОЙ ДНК В ПРОИЗВОДСТВЕ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ <i>Шилинг Е.А.</i> .....	368
РАЗРАБОТКА КЛЕТОЧНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ АНАЛИЗА ПРОНИКАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Шмакова Я.В.</i> .....	374
ПОДХОДЫ В ОРГАНИЗАЦИИ ЭКСПРЕССИОННЫХ КАССЕТ С ИНТЕРФЕРИРУЮЩИМИ РНК, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ГЕННОЙ ТЕРАПИИ <i>Шумилова А.А.</i> .....	378
МЕТОДЫ ПРЕДПОСЕВНОЙ ОБРАБОТКИ СЕМЯН: ЛАЗЕРНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ В БИОТЕХНОЛОГИИ <i>Шербинина К.Э.</i> .....	382
СПОСОБ ОЦЕНКИ АССОЦИИРОВАННЫХ СВЯЗЕЙ КАЛЬЦИУРИИ В ИНДИВИДУАЛЬНЫХ НАБЛЮДЕНИЯХ <i>Янкина И.В., Барыкина А.А.</i> .....	386
<b>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ</b>	
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АКОНИТИНА И ВОЗМОЖНОСТЬ МОДЕЛИРОВАНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ <i>Абдуллаев Э.Б.</i> .....	392

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ СИМПТОМАТИЧЕСКОГО БЕШЕНСТВА С ПОМОЩЬЮ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ <i>Адияева А.А., Демченко А.Н.</i> .....	395
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФИТОЭКСТРАКТОВ ЖИВУЧКИ ТУРКЕСТАНСКОЙ И СПАРЖИ КИСТЕВИДНОЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЭРОБНОГО ТРЕНИРОВОЧНОГО РЕЖИМА <i>Алексеева Ю.С., Захлевная Д.А.</i> .....	396
ОЦЕНКА ГЕНОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИРОДНЫХ ИСТОЧНИКОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ <i>CALENDULA OFFICINALIS</i> И <i>MENTHA AQUATICA</i> <i>Власова А.С., Ильясов М.З.</i> .....	401
ПОЛИПИЛЛ: ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ <i>Валченко Д.А., Орехов А.Н.</i> .....	405
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 6 <i>H</i> -1,3,4-ТИАДИАЗИНА СОЕДИНЕНИЯ L-36 НА РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЯХ АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА <i>Гашева М.С., Гришин Г.В., Кучерявенко А.С.</i> .....	407
ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ КИСПЕПТИНОВ КОСТИСТЫХ РЫБ И АНАЛОГОВ КИСПЕПТИНА МЛЕКОПИТАЮЩИХ НА ПОВЕДЕНИЕ <i>DANIO RERIO</i> В ТЕСТЕ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ <i>Гольц В.А.</i> .....	410
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЕПЛОВОЙ ИШЕМИИ ПОЧКИ НА КРЫСАХ <i>Гришина А.Ю.</i> .....	415
ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЭКСТРАКТА ГУСТОГО <i>AJANIA FRUTICULOSA</i> (LEDEB.) POLJAKOV <i>Джакишинов А.М., Кайрбекова А.Н., Калдыбаева А.М.</i> .....	418
ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ ЦИКЛОФОСФАНОВОЙ ТОКСИЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>Евгеньева Е.М., Черномордова А.В.</i> .....	419
ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИЙ МАЛОБЕНА С СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА МОДЕЛЯХ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА, ИНСУЛИНОВОГО ТЕСТА ТОЛЕРАНТНОСТИ И АДРЕНАЛИНОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ <i>Ежова А.О.</i> .....	423
ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИГЛИКИРУЮЩИХ СВОЙСТВ И ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ <i>Жукова К.И., Райберг В.Р.</i> .....	427
ИЗУЧЕНИЕ АНТИАПОПТОТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДИПЕПТИДНОГО МИМЕТИКА NGF ПОСРЕДСТВОМ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ T $\alpha$ K-РЕЦЕПТОРА <i>Плюшина Е.А.</i> .....	428
ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЭКСТРАКТА <i>HEDYSARUM SEMENOWII</i> REGEL & HERDER <i>Келеке А.С., Турусбаева Ж.Ж.</i> .....	430
ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ПРОКОГНИТИВНОГО ЭФФЕКТА СРЕДНЕЦЕПОЧЕЧНЫХ ТРИГЛИЦЕРИДОВ С ИЗМЕНЕНИЕМ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ГЛУТАМАТЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА И СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА КРЫС <i>Ким Е.А., Никитина В.А., Широков Е.А.</i> .....	431
ВЛИЯНИЕ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЖЕНЫШЕНЯ ОБЫКНОВЕННОГО И СЕЛЬДЕРЕЯ ЛИСТОВОГО НА МАССУ ТЕЛА И СОДЕРЖАНИЕ ЖИРА У ЛЕПТИНРЕЗИСТЕНТНЫХ МЫШЕЙ <i>Ковансков В.Е., Вагина Е.М., Сурбеева Е.С.</i> .....	437
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА СПАРЖИ КИСТЕВИДНОЙ НА ФЕРМЕНТЫ МАРКЕРЫ ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ У АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК <i>Колыкова А.Р., Мельникова Ю.Д., Алексеева Ю.С.</i> .....	439

ВЛИЯНИЕ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ НА ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ <i>Корнякова Т.Н.</i> .....	442
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЦИТОФЛАВИНА В КАЧЕСТВЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРА НА ОСНОВЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА <i>Красова Е.К.</i> .....	444
ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ РАНЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ <i>Кузнецов А.О.</i> .....	448
ОПЫТ МОДЕЛИРОВАНИЯ АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА У КРЫС <i>Кульчановская Д.С., Черномордова А.В.</i> .....	450
ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АЛЛИЛМОРФОЛИНА <i>Курмазов Н.С., Фёдорова Е.В., Матузок Т.М., Пучик М.М., Шиц Д.Д.</i> .....	453
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ 6-ГИДРОКСИДОФАМИНА ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПАРКИНСОНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МЫШЕЙ В КАЧЕСТВЕ ИНСТРУМЕНТА ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ <i>Мариевский В.Е., Вишнякова Е.В.</i> .....	455
ВЛИЯНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ У МЫШЕЙ <i>Матузок Т.М.</i> .....	457
ВЛИЯНИЕ АЮГИ ТУРКЕСТАНСКОЙ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У БЕСПОРОДНЫХ ТРЕНИРОВАННЫХ МЫШЕЙ <i>Мельникова Ю.А., Коликова А.Р., Алексеева Ю.С.</i> .....	461
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КУМАРИНОВ <i>IN VITRO</i> И <i>IN VIVO</i> <i>Орлова А.А., Билятдинова Е.К.</i> .....	465
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КЛЕТОК <i>Попков Н.С., Пряников П.Д., Сорокин Д.С.</i> .....	468
СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА С ПОМОЩЬЮ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ <i>Романов Н.К.</i> .....	472
ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ СВОЙСТВ ГМА-3 НА МОДЕЛЯХ ВЫНУЖДЕННОГО ПЛАВАНИЯ ПО ПОРСОЛТУ И ПОДВЕШИВАНИЯ ЗА ХВОСТ <i>Садковский М.С.</i> .....	473
РЕГЕНЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПОЗИЦИИ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА С L-ЛИЗИНОМ <i>IN VIVO</i> <i>Свотин А.А.</i> .....	475
ОЦЕНКА РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ЭФФЕКТА ГИДРОГЕЛЕЙ НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖОГА У ГРЫЗУНОВ <i>Семивеличенко Е.Д., Романовский А.С.</i> .....	479
ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ДЕТСКОЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ <i>Семьнина В.П., Жданов В.А.</i> .....	483
ФАРМАКОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АМИНОЭФИРА ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ <i>Федорова Е.В., Шиц Д.Д., Пучик М.М.</i> .....	487
АНАЛИЗ ТОКСИЧНОСТИ НАФТОХИНОНА МЕТОДАМИ <i>IN SILICO</i> <i>Хренова П.В.</i> .....	490
ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ОСОБЕННОСТЕЙ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ТРЕВОЖНОСТИ У МЫШЕЙ С МОДЕЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В ПАРИЕТАЛЬНОЙ ДОЛЕ <i>Червонецкий С.А., Паймулина А.А.</i> .....	494

АМИНОКИСЛОТЫ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВОСТРЕБОВАННОСТЬ НА РЫНКЕ <i>Чистякова В.П.</i> .....	496
--	-----

ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ И СКОРОСТИ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СУДОРОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ У МЫШЕЙ <i>Шангин С.В.</i> .....	501
--	-----

## **ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ, НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И МАТЕРИАЛЫ**

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ДОЗИРОВКИ АНТИБИОТИКОВ, ИСПОЛЬЗУЯ НАНОЧАСТИЦЫ РАЗЛИЧНЫХ МЕТАЛЛОВ. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОНЪЮГАТОВ. КОЛЛОИДНОЕ ЗОЛОТО-АНТИБИОТИК КОЛИСТИН ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ <i>Барвинская М.Б.</i> .....	505
--	-----

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ MULT TEXT FINDER ДЛЯ ПОИСКА ИНФОРМАЦИИ ОБ АНТИБИОТИКАХ И ГОРМОНАХ В САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВАХ <i>Вилисова М.А., Шпачук А.Ю.</i> .....	510
--	-----

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДСТВА В АКТУАЛИЗИРОВАННЫХ ИНФОРМАЦИОННО-ТЕХНИЧЕСКИХ СПРАВОЧНИКАХ ПО НАИЛУЧШИМ ДОСТУПНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ <i>Горностаева С.В.</i> .....	514
---	-----

АРХИТЕКТУРНЫЙ ПОДХОД ПРИ ЦИФРОВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ УПРАВЛЕНИЯ РЕСУРСАМИ МЕДИЦИНСКОГО ИМУЩЕСТВА <i>Давыдова М.В.</i> .....	518
--	-----

НАИЛУЧШИЕ ДОСТУПНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЯ И УТИЛИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ОТХОДОВ, ПОЛУЧАЕМЫХ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ВАКЦИН <i>Морозова З.Е.</i> .....	526
--	-----

ВКЛАД УЧЕНЫХ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ В СОЗДАНИЕ АВТОРСКИХ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Скуратов А.Ю.</i> .....	529
---	-----

РОЛЬ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) <i>Фролов А.Э.</i> .....	531
--	-----

УПРАВЛЕНИЕ ПРОЦЕССАМИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НА БАЗЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ПЛАТФОРМЫ <i>Хоружая А.А.</i> .....	534
--	-----

ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ <i>Ячникова Е.А.</i> .....	536
--	-----

## **СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

ИЗУЧЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ЧАБЕРА ГОРНОГО <i>Агаев М.М., Ермаченков Р.Э.</i> .....	542
--	-----

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГЕРБИЦИДА ДИКАМБА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В ЛРС ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ <i>Александров М.А.</i> .....	548
---	-----

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ПРЕПАРАТАХ НА ОСНОВЕ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА ВЕЕРОВИДНОГО <i>Андреева Ю.А.</i> .....	552
РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КАЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА СУБСТАНЦИИ 5-БУТИЛ-6-ГИДРОКСИ-2,3- ДИФЕНИЛПИРИМИДИН-4(3H)-ОНА <i>Бондаренко А.П., Сотникова Т.В.</i> .....	553
СПОСОБЫ ХИМИЧЕСКОГО ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ГЕМИГИДРАТА <i>Босая А.А., Михайлова Н.П.</i> .....	558
СОДЕРЖАНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В СЫРЬЕ <i>VASORA MONNIERI</i> ИЗ РАЗНЫХ РЕГИОНОВ <i>Васина А.В., Бубнова У.С., Лаврова О.С.</i> .....	561
ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА НАСТОЕК, РЕАЛИЗУЕМЫХ ЧЕРЕЗ АПТЕЧНУЮ СЕТЬ <i>Галенко М.С.</i> .....	564
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ <i>Галкина Д.А.</i> .....	565
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФТОРИД-ИОНОВ В КОСМЕТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ <i>Двойных Д.А.</i> .....	568
АКТУАЛЬНОСТЬ РАЗРАБОТКИ МЕТОДИК ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ИНТОКСИКАЦИЙ РЯДОМ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ГРУППЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ (обзор) <i>Дегтяренко Б.В., Викман П.С.</i> .....	572
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИДОКАИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТА МОНОЭТИЛГЛИЦИЛ(Н)КСИЛИДИДА В ОБРАЗЦАХ СЫВОРОТКИ КРОВИ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ (ВЭЖХ-МС/МС) <i>Евдокимова Е.А., Медведев А.А.</i> .....	578
ФАРМАКОКИНЕТИКА ТОКСИНОВ МУХОМОРА КРАСНОГО И ПАНТЕРНОГО <i>Евдокимова Е.А., Пшенишкова Д.А.</i> .....	580
АПРОБАЦИЯ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ГЕНИСТЕИНА В АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ И БАД, СОДЕРЖАЩИХ ИЗОФЛАВОНЫ СОИ <i>Ермолов В.К.</i> .....	584
СТАНДАРТИЗАЦИЯ СЛОЖНОГО СУХОГО ФИТОЭКСТРАКТА ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ СОФОРЫ, ЗАМАНИХИ И ДУШИЦЫ <i>Ефимов А.В.</i> .....	588
ФТАЛИДЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: СТРУКТУРА, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА (обзор) <i>Ефремова У.А.</i> .....	593
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ 5 % РАСТВОРА ЭТАНОЛА В 5 %-РАСТВОРЕ ГЛЮКОЗЫ КАК АНТИДОТА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ТОКСИФИЦИРУЮЩИМИ СПИРТАМИ В СРАВНЕНИИ С РЕКОМЕНДОВАННЫМ ПРЕПАРАТОМ <i>Зюкина Д.А.</i> .....	600
ИЗУЧЕНИЕ ЗАГРЯЗНЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ АФЛАТОКСИНАМИ И ОХРАТОКСИНОМ А <i>Иванова У.В.</i> .....	604
К ВОПРОСУ О БИОРЕЛЕВАНТНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ДЕЗИНТЕГРИРУЕМЫХ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ <i>Игнатова Л.Д.</i> .....	607

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА ЖЕВАТЕЛЬНЫХ ПАСТИЛОК С КИСЛОТОЙ АСКОРБИНОВОЙ И РУТОЗИДОМ <i>Исмаилов П.А., Инкин А.А.</i> .....	611
СРАВНИТЕЛЬНОЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИСТЬЕВ РАЗЛИЧНЫХ СОРТОВ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА <i>MENTHA L.</i> <i>Казакова М.А.</i> .....	615
ОСОБЕННОСТИ РАЗРАБОТКИ ВЭЖХ-МС/МС МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭТМАБЕНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ <i>Карнакова Г.К.</i> .....	617
АНАЛИЗ ПОДЛИННОСТИ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТИ ЖИРНЫХ МАСЕЛ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ В АПТЕКАХ ДОНБАССА <i>Козлова Е.В.</i> .....	623
СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕКА ПРОТИВ ГЕПАТИТА В ПО ПОКАЗАТЕЛЮ КАЧЕСТВА «СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ» (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) <i>Коновалова Е.А.</i> .....	624
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ВЭЖХ ДЛЯ АНАЛИЗА ЧИСТОТЫ 1-(ФЕНИЛ(ФЕНИЛИМИНО)МЕТИЛ)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА <i>Коробейникова О.П.</i> .....	628
РАЗРАБОТКА МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ И ОЧИСТКИ ГИБРИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ХАЛКОНА И 1,4-ДИЗАМЕЩЕННОГО 1,2,3-ТРИАЗОЛА <i>Кукнов Д.В., Афанасьева И.С.</i> .....	632
СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ПЕРВИЧНЫХ АМИНОВ И ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ: МИКРОЭКСТРАКЦИЯ ЭНРОФЛОКСАЦИНА <i>Курашов Я.В.</i> .....	634
ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ: ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ МЕТОДА НА ПРИМЕРЕ РОЗМАРИНА ЛЕКАРСТВЕННОГО <i>Марков А.А., Ермаченков Р.Э.</i> .....	637
СКРИНИНГ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК ЭКСПРЕСС-МЕТОД ОЦЕНКИ ПРОТЕКАНИЯ ХИМИЧЕСКОЙ УТИЛИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОТХОДОВ <i>Михайлова Н.П.</i> .....	643
ВЛИЯНИЕ РАЗМЕРНОГО СПЕКТРА НАНОЧАСТИЦ НА СОБСТВЕННОЕ РАДИОТЕПЛОВОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В ПРЕПАРАТАХ ИНТЕРФЕРОНА <i>Назаров А.А.</i> .....	647
ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗОМЕРИЗАЦИИ транс-ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА МЕТОДОМ ВЭЖХ-УФ-МС/МС <i>Панков Д.П., Токарева М.А., Корочкина М.Д.</i> .....	649
ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Рак Е.П.</i> .....	653
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКОТОКСИЧНОСТИ ПРОДУКТОВ ХИМИЧЕСКОЙ ДЕСТРУКЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ НА ПРИМЕРЕ АМОКСИЦИЛЛАИНА ТРИГИДРАТА <i>Рубанкова М.С., Михайлова Н.П.</i> .....	654
АТОМНО-ЭМИССИОННЫЙ СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВИТАМИНОВ <i>Смолина С.А., Мижу П.Е.</i> .....	656

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ АНАЛИЗА ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ <i>Трошкина К.А., Викман П.С.</i> .....	661
СКРИНИНГ РЕАКЦИОННОЙ МАССЫ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ПРОИЗВОДНОГО ГЛУТАРИМИДА МЕТОДОМ ВЭЖХ <i>Труханова Ю.А.</i> .....	666
ИЗУЧЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ ГЕНИСТЕИНА В КРАХМАЛЕ И ТВИН-80 В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ <i>Урванцева Д.А., Ерлин Г.В.</i> .....	669
АНАЛИЗ АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА СЫРЬЯ <i>SAUSSUREA SALICIFOLIA</i> L. <i>Хайдарова К.Н., Хусаинова А.М.</i> .....	673
РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПРОБОПОДГОТОВКИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, СОДЕРЖАЩЕГО КУМАРИНЫ, ДЛЯ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА <i>Шуракова В.С., Сурбеева Е.С.</i> .....	675
<b>ПРИРОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ</b>	
ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МУХОМОРА КРАСНОГО <i>Алиева С.М.</i> .....	680
СПОСОБ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕРАБОТКИ ПЛОДОВ АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ <i>Андреев А.А.</i> .....	682
СТИМУЛЯЦИЯ ПРОРАСТАНИЯ СЕМЯН ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА ЯСНОТКОВЫЕ ( <i>LAMIACEAE</i> L.) БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ <i>Блискунов А.Е.</i> .....	683
ЗНАЧЕНИЕ РАСТЕНИЯ КАПЕРСЫ КОЛОЧИЕ ( <i>CAPPARIS SPINOSA</i> ) В МЕДИЦИНЕ <i>Бурхонова Ситора Рахматилло кизи</i> .....	687
ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ <i>GLYCYRRHIZA GLABRA</i> L. <i>Гришанин Г.В., Оганесян С.В., Петришина А.В.</i> .....	688
ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ <i>Данилин Е.А., Дейнеженко М.А.</i> .....	690
СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА <i>Жданова А.Э.</i> .....	693
ИЗУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ФЕНОЛЬНОЙ ПРИРОДЫ И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛИСТЬЯХ ЕЖЕВИКИ СИЗОЙ ( <i>RUBUS CAESIUS</i> L.) <i>Пльина М.Б.</i> .....	696
СРАВНЕНИЕ ЛИПИДНОГО СОСТАВА БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ <i>Пльиных С.П.</i> .....	698
ФЛАВОНОИДЫ ИЗ ЛИСТЬЕВ ТОПОЛЯ БЕЛОГО <i>Косенко А.А.</i> .....	702
ИЗУЧЕНИЕ АНАТОМО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ВЕРБЕЙНИКА ОБЫКНОВЕННОГО ( <i>LYSIMACHIA VULGARIS</i> L.) <i>Крипак Е.М.</i> .....	703

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАСТЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРОИЗВОДСТВЕ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ОБЛАДАЮЩИЕ РЕГЕНЕРАТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ <i>Луцьева Н.Р.</i> .....	707
СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДНО-СПИРТОВЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛИСТЬЕВ МИРТА ОБЫКНОВЕННОГО ( <i>MYRTUS COMMUNIS L.</i> ) В ОТНОШЕНИИ ШТАММОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ <i>Маслова В.Д.</i> .....	710
КАЛУСНЫЕ КУЛЬТУРЫ АРАЛИИ СЕРДЦЕВИДНОЙ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ <i>Некрасова Д.А.</i> .....	716
ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ОНОСМЫ ПРОСТЕЙШЕЙ <i>Олешко Е.Д.</i> .....	720
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГРЕЦКОГО ОРЕХА В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ <i>Петрова М.А.</i> .....	724
ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ В ВОДНОМ ЭКСТРАКТЕ СТВОРОК ПЛОДОВ ФАСОЛИ ОБЫКНОВЕННОЙ ( <i>VALVAE FRUCTUUM PHASEOLI VULGARIS</i> ) <i>Полубок В.Ч.</i> .....	725
ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА СЫРЬЯ КИЗИЛЬНИКОВ ЧЕРНОПЛОДНОГО И КИЗИЛЬНИКА МНОГОЦВЕТКОВОГО <i>Рахимова Н.А.</i> .....	728
ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КУЛЬТИВИРУЕМЫХ КЛЕТОК <i>LAVANDULA</i> <i>Рожков Н.Е.</i> .....	729
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ И ИХ КОМБИНАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ <i>Романчук А.В.</i> .....	733
МОРСКИЕ ЕЖИ КАК ИСТОЧНИКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ <i>Савкина Э.А.</i> .....	736
ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ШАЛФЕЯ МУСКАТНОГО ( <i>SALVIA SCLAREA L.</i> ) <i>Семенов А.А.</i> .....	737
ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ЗВЕРОБОЯ ШЕРОХОВАТОГО ( <i>HYPERICUM SCABRUM L.</i> ) И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ <i>IN SILICO</i> <i>Симошенко Ю.А.</i> .....	743
ВЫДЕЛЕНИЕ, ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ РУТИНА ИЗ ЦВЕТКОВ КЛЕКАЧКИ ПЕРИСТОЙ <i>Соколова А.Ю., Полуянов А.М.</i> .....	748
ВЫБОР ЭКСТРАГЕНТА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТА КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ <i>Темная Ю.А.</i> .....	751
КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ РАСТЕНИЙ РОДА <i>LAMTUM</i> И ПРИМЕСНЫХ К НИМ ВИДОВ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ <i>Терлецкая В.А.</i> .....	753
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КРАТКОВРЕМЕННОГО ПОВЫШЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ НА АКТИВНОСТЬ АМИЛОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В МЕДЕ <i>Тихомиров В.А., Филатова К.А., Соловьева В.В.</i> .....	757

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ВЬЮНКА ПОЛЕВОГО ( <i>CONVOLVULUS ARVENSIS</i> L.) И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ <i>IN SILICO</i> <i>Федоров А.Е.</i> .....	760
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ВИТЕКСА СВЯЩЕННОГО ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ <i>Цагельник В.П.</i> .....	764
<b>ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b>	
ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ФЛОТИРУЮЩИХ ТАБЛЕТОК, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ПРОЦЕССЕ РАЗРАБОТКИ И ВНУТРИПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ <i>Виноградов В.П., Эльван А.Х.</i> .....	768
ПОДБОР ОПТИМАЛЬНОГО НАПОЛНИТЕЛЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ N-БЕНЗИЛ-N-МЕТИЛ-1-ФЕНИЛПИРРОЛО[1,2- <i>A</i> ]ПИРАЗИН-3-КАРБОКСАМИД <i>Гаврилов Д.П.</i> .....	769
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КВАЛИФИКАЦИИ СИСТЕМЫ ПОДГОТОВКИ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ <i>Зеленина А.А.</i> .....	771
МЕТОДЫ ОБУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ <i>Лихачева М.А.</i> .....	774
ДИСПЕРГИРУЕМЫЕ ТАБЛЕТКИ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОГО НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТА <i>Марченко Е.А.</i> .....	778
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРОФИЛЕЙ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ТРИМЕТАЗИДИНА ГИДРОХЛОРИДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ <i>Мозговой П.Р.</i> .....	780
РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ НА ОСНОВЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ <i>Новиньков А.Г.</i> .....	784
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСМОЛЯЛЬНОСТИ КАК СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ИММУНОГЛОБУЛИНА АНТИРАБИЧЕСКОГО <i>Савенкова А.А.</i> .....	787
АДАПТАЦИЯ МЕТОДА FMEA НА ЭТАПЕ ПЕРВИЧНОЙ ОЦЕНКИ ПОСТАВЩИКА СЫРЬЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ НА ПРЕДПРИЯТИИ <i>Сорока Е.А.</i> .....	789
ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНОЧНОГО ПОКРЫТИЯ НА ПЛОЩАДКЕ GMP ТРЕНИНГ-ЦЕНТРА <i>Сорока С.А.</i> .....	792
РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД ПРИ РАЗРАБОТКЕ РЕЖИМОВ НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКИ <i>Стрелкова А.В.</i> .....	794
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ <i>Фидарова А.А.</i> .....	797

ОБЗОР ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ НА СОВРЕМЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВАХ <i>Шамайлова П.Е.</i> .....	799
--	-----

**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ОБЛАСТИ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,  
КОСМЕТИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ, ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ  
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК**

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ ПРОБИОТИКОВ <i>Андрюшиков П.А., Казарина Т.С.</i> .....	804
--	-----

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИГОДНЫЕ ПОЛИМЕРЫ ДЛЯ 3D ПЕЧАТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ <i>Антюхова П.А.</i> .....	806
--	-----

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЦЕССНОГО ПОДХОДА ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ НЕСООТВЕТСТВУЮЩЕЙ ПРОДУКЦИЕЙ <i>Артюх Т.Н.</i> .....	808
---	-----

ПЛЁНКИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПОЛОСТИ РТА, КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА <i>Архипова Н.О.</i> .....	813
--	-----

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ЭМУЛЬСИИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ НА ОСНОВЕ ДВУХФАЗНОГО ЭКСТРАКТА СЕМЯН ЛЬНА ПОСЕВНОГО <i>Арчекова С.О.</i> .....	816
---	-----

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И ЛЕЧЕБНЫЕ СВОЙСТВА МОНАРДЫ ОБЫКНОВЕННОЙ <i>Байсарова А.С.</i> .....	818
---	-----

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ КАРБОПОЛА И КАРМЕЛОЗЫ НАТРИЯ <i>Балкунова М.Н.</i> .....	820
--	-----

ОДНОРАЗОВЫЙ КАРПУЛЬНЫЙ ИНЪЕКТОР, КАК РЕВОЛЮЦИЯ В СОВРЕМЕННОЙ СТОМАТОЛОГИИ <i>Баурина С.В., Долганова Э.Е.</i> .....	823
--	-----

ТРАВА ПЕТРУШКИ КУДРЯВОЙ КАК ИСТОЧНИК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПАРФЮМЕРНО-КОСМЕТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ <i>Белоштанова Д.С.</i> .....	825
---	-----

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОЦЕССА НАБУХАНИЯ КАПСУЛ ИБУПРОФЕНА РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ <i>Врублевская С.Б., Караганова В.А., Корнелюк Д.А., Гришина А.В., Габдулхакова А.Ф.</i> .....	827
--	-----

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРУЗИИ ГОРЯЧЕГО РАСПЛАВА КВЕРЦЕТИНА С ПОЛИВИНИЛПИРОЛИДОМ ВИНИЛАЦЕТАТОМ <i>Данилова А.А.</i> .....	831
--	-----

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРУЗИИ ГОРЯЧЕГО РАСПЛАВА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ СОЕДИНЕНИЙ ПИРИМИДИНОВОГО РЯДА <i>Домоцкая М.Ю.</i> .....	836
--	-----

СРАВНЕНИЕ АДСОРБЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ГИДРОФИЛЬНОГО И ГИДРОФОБНОГО СОРБЕНТОВ. ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИДРОФИЛЬНОГО СОРБЕНТА КАК АЛЬТЕРНАТИВЫ ТРАДИЦИОННОГО СОРБЕНТА ЛАБОРАТОРНОГО ПРАКТИКУМА <i>Лудина Л.Ю., Коряковская В.В., Аристова Д.А.</i> .....	838
---	-----

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ КРЕМА ДЛЯ ПРОБЛЕМНОЙ КОЖИ НА ОСНОВЕ ВАХТЫ ТРЕХЛИСТНОЙ И МЕЛИССЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ <i>Запольская А.А.</i> .....	842
---	-----

ГЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ С ЭКСТРАКТАМИ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ <i>Злобина А.А.</i> .....	844
---	-----

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ШАМПУНЯ НА ОСНОВЕ БУРОЙ ВОДОРΟΣЛИ АСКОФИЛЛУМА УЗЛОВАТОГО. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТАВОВ <i>Иванова А.В.</i> .....	846
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ <i>Измалеуова Э.Е.</i> .....	848
МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КРИТИЧЕСКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ МИЦЕЛЛООБРАЗОВАНИЯ НА ПРИМЕРЕ ОЛЕАТА НАТРИЯ <i>Казимирова А.В., Селякова А.С.</i> .....	849
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЭКСТРАКЦИИ АРАЛОЗИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИРОДНЫХ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ <i>Калета А.А.</i> .....	852
ОЦЕНКА БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАСТВОРИМОСТИ СУБСТАНЦИИ ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА ФУМАРАТА <i>Кавымов П.Д.</i> .....	857
МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ГЕЛЕЙ <i>Киба А.В.</i> .....	860
РАЗРАБОТКА ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ФИЛАМЕНТОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ ТВЕРДОЙ ДИСПЕРСИЕЙ ФЕБУКСОСТАТА <i>Ковалева А.С.</i> .....	866
РАЗРАБОТКА ЛИПОСОМ КАК ИННОВАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПАЗОПАНИБА <i>Ковалева А.Р., Авдомина Я.В., Грибанов Г.А., Шульченко А.К.</i> .....	870
ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К РАЗРАБОТКЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК <i>Кораблева Д.П.</i> .....	874
ПРИМЕНЕНИЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИСАХАРИДЫ, В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ <i>Макарова Д.Ю.</i> .....	878
ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ И СОДЕРЖАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА НА ПРОЦЕСС ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ <i>Малков С.А., Зарифи К.О.</i> .....	882
ИНТРАНАЗАЛЬНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ <i>Медведева С.С.</i> .....	885
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ВОСТРЕБОВАННОСТЬ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ <i>Медведева М.Д., Фирсова А.А., Фролова А.А.</i> .....	886
РАЗРАБОТКА СТИМУЛОЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ РИБАВИРИНА NOSE-TO-BRAIN <i>Михел П.Б., Петрусевич Д.А.</i> .....	889
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ <i>Мокрецова А.А.</i> .....	892
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СУБСТАНЦИЯ, СУХОЙ ЭКСТРАКТ БОРЩЕВИКА СОСНОВСКОГО, В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ <i>Морозов М.А., Кунакова Л.А.</i> .....	893

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ФИКСИРУЮЩИХ ФИТОПЛЕНОК ПОД ЗУБНЫЕ ПРОТЕЗЫ <i>Перова Д.П.</i> .....	895
ОБЗОР К РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ АКТИВАЦИИ РОСТА ВОЛОСЯНЫХ Фолликул НА ОСНОВЕ ХВОЦА ПОЛЕВОГО <i>Пушкарева А.К.</i> .....	898
ЛИПОСОМЫ КАК СИСТЕМА ДОСТАВКИ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА <i>Пышкина А.П.</i> .....	900
АКТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ БИОДОСТУПНОСТИ ФЕБУКСОСТАТА <i>Речкалов Г.В.</i> .....	903
РАЗРАБОТКА И СБОРКА УСТАНОВКИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОКАПСУЛ КАПЕЛЬНЫМ МЕТОДОМ <i>Речкалов Г.В., Бабурин Д.В.</i> .....	907
ПРОВЕДЕНИЕ СРАВНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ГЕЛЕЙ ПО СТЕПЕНИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ТРИМЕКАИНА <i>Рубцова А.В.</i> .....	909
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ БИОМАССЫ ЛАВАНДЫ УЗКОЛИСТНОЙ <i>Рудомітова М.О.</i> .....	910
ОБЗОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ ЭФИРНЫЕ МАСЛА <i>Сухорукова А.А.</i> .....	915
СИНТЕЗ БИОПОЛИМЕРНОГО ГИДРОГЕЛЯ НА ОСНОВЕ БСА (БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА): СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ <i>Сучкова К.М., Востряков Е.А., Попова А.А.</i> .....	916
ОРАЛЬНО-ДИСПЕРГИРУЕМЫЕ ПЛЕНКИ КАК СИСТЕМА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ <i>Тихонова Д.А.</i> .....	921
АЭРОГЕЛИ – НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ В ФАРМАЦИИ <i>Тихонова Д.А., Ягушанец С.Р.</i> .....	925
ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАКТА НА ОСНОВЕ ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ И КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ <i>Чистякова Е.С.</i> .....	931
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КАРАНДАШИ С ЭКСТРАКТАМИ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ <i>Чувакова В.Д.</i> .....	934
ФИТОПЛЕНКИ С РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЭКСТРАКТАМИ НА ОСНОВЕ ЖЕЛАТИНА С ВВЕДЕНИЕМ СШИВАЮЩЕГО АГЕНТА <i>Шелехов А.Д., Киреева А.Р.</i> .....	935
БИОПОЛИМЕРНЫЕ ГИДРОГЕЛИ НА ОСНОВЕ ПОПЕРЕЧНОСПИТОГО БСА (БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА): СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ <i>Шерстнев В.В., Аликينا Е.П.</i> .....	937
<i>IN VITRO</i> ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ NADES ИЗВЛЕЧЕНИЯ КОРНЕЙ <i>GLUCYRRHIZA GLABRA</i> L. <i>Шикова В.А.</i> .....	940
ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТА, ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И АСКОРБИЛПАЛЬМИТАТА В КАЧЕСТВЕ АНТИОКСИДАНТА В ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ <i>Щеглов С.Д.</i> .....	944

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЭМУЛЬГЕЛЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ <i>Якимов К.Д., Ахремцева А.А., Каява В.А.</i> .....	948
---	-----

## **ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ СИСТЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН <i>Акпаева К.М., Садыков Н.Х., Кайдарова А.Р.</i> .....	953
---	-----

ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ ОСНОВЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ И РАЗМЕЩЕНИЯ РЕКЛАМЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ АКТИВНЫХ ДОБАВОК К ПИЩЕ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН <i>Бабаева Р.Р.</i> .....	957
--	-----

РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КЛАСТЕРА С ВНЕДРЕНИЕМ В ПРАКТИКУ R&D-СИСТЕМ <i>Близняк О.В.</i> .....	958
---	-----

ОСОБЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИОННОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ <i>Блинкова Г.Р.</i> .....	960
--	-----

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ПОЛУЧАТЕЛЯ ЛЬГОТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЕ «БОРЬБА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ» В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Ваганов М.А.</i> .....	965
---	-----

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ <i>Всяких А.В.</i> .....	968
--	-----

АНАЛИЗ ДОСТУПНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В РФ <i>Гацко С.В.</i> .....	973
--	-----

НАДЛЕЖАЩАЯ ДИСТРИБЬЮТОРСКАЯ ПРАКТИКА КАК ФАКТОР ОПТИМИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ТОВАРОДВИЖЕНИЯ <i>Ерденбек П.Б.</i> .....	975
---	-----

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГРАЖДАН, ИМЕЮЩИХ ПРАВО НА ГОСУДАРСТВЕННУЮ ПОДДЕРЖКУ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СТРАНАХ СНГ <i>Жагыттар В.П.</i> .....	977
--	-----

ИССЛЕДОВАНИЕ АСПЕКТОВ ДИСТАНЦИОННОЙ ТОРГОВЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ Г. ВОРОНЕЖА <i>Жарикова У.К.</i> .....	981
--	-----

АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН НА ПРИСУТСТВИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РАСТЕНИЙ <i>CALLIGONUM</i> <i>Жолдасбай А.Ж.</i> .....	983
---	-----

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ: ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ, РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ, РИСКИ В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ <i>Замкина М.А.</i> .....	986
--	-----

ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ (ОРФАННЫХ) ЗАБОЛЕВАНИЙ <i>Зеликова А.А.</i> .....	990
--	-----

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА В СЕГМЕНТЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПЕДИАТРИИ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ПЕРСПЕКТИВ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА <i>Ковалёва Е.А.</i> .....	995
ЦИФРОВАЯ ГРАМОТНОСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ <i>Котова А.А.</i> .....	1000
АНАЛИЗ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ <i>Кривова А.А., Куваев Н.М.</i> .....	1001
ОТНОШЕНИЕ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ К ЦИФРОВОЙ РЕКЛАМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Кримашиевская К.А.</i> .....	1003
КОМПЛЕКСНЫЙ ОБЗОР ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ <i>Кузнецова П.В.</i> .....	1007
ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА В РОЗНИЧНОМ СЕКТОРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА (НА ПРИМЕРЕ ОТДЕЛЬНЫХ СУБЪЕКТОВ РФ) <i>Лазарев А.М.</i> .....	1011
РАЗРАБОТКА ИНСТРУМЕНТАРИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 <i>Майстренко М.А., Камнева Е.А., Кулагина А.В.</i> .....	1018
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФИНАНСОВЫЙ АНАЛИЗ ОПТОВЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ <i>Малкина А.Е.</i> .....	1021
АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ <i>Матросов Е.В.</i> .....	1026
АНАЛИЗ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕРИОД КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН <i>Мотыгуллина А.П.</i> .....	1030
АНАЛИЗ ПРАВОПРИМЕНИТЕЛЬНОЙ ПРАКТИКИ В ОБЛАСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЮДЕЙ, СТРАДАЮЩИХ РЕДКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ <i>Наганяйло А.К.</i> .....	1034
АНАЛИЗ РЕГИОНАЛЬНОГО РЫНКА ФИТОПРЕПАРАТОВ ЭФИРНОМАСЛИЧНЫХ РАСТЕНИЙ <i>Нашиева М.А.</i> .....	1038
АНАЛИЗ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПРОДУКТОВ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИСАХАРИДЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ <i>Неведюк К.С., Сурбеева Е.С., Акамова А.В.</i> .....	1040
ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ РЕЦЕПТОВ В ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ПРОЦЕССАХ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЛЬГОТНЫМ КАТЕГОРИЯМ ГРАЖДАН В АПТЕКЕ № 173 АО «ФАРМАЦИЯ» <i>Онегина Л.В.</i> .....	1045
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ ДНЕВНЫХ И НОЧНЫХ СМЕН В УСЛОВИЯХ КРУГЛОСУТОЧНОГО РЕЖИМА РАБОТЫ <i>Осипова А.В.</i> .....	1049
ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ПОТРЕБНОСТИ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ <i>Пименова Е.Э.</i> .....	1051

СПЕЦИФИКА РАБОТЫ АПТЕК МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ <i>Пиунова О.А.</i> .....	1055
КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ДИАГНОЗОМ COVID-19 (НА ПРИМЕРЕ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН) <i>Ручка В.В., Хуснутдинова М.П., Булатова С.А., Валова Е.В., Бидан Н.М.</i> .....	1057
МНОГОВЕКТОРНАЯ ОЦЕНКА ДОСТУПНОСТИ И КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НА УРОВНЕ СУБЪЕКТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ <i>Черноусова А.А.</i> .....	1061
ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ: ТАЙМ-МЕНЕДЖМЕНТ КАК РУКОВОДСТВО К ДЕЙСТВИЮ <i>Чернышова В.А., Пестова Д.А., Борисова Е.А.</i> .....	1067
ВЫЯВЛЕНИЕ ВАЖНЕЙШИХ ФАКТОРОВ ФРАНЧАЙЗИНГОВОГО ПРЕДЛОЖЕНИЯ В СФЕРЕ РОЗНИЧНОЙ ТОРГОВЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ <i>Шутов А.М.</i> .....	1070
<b>ОБОРУДОВАНИЕ И ПРОЦЕССЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ</b>	
ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ СТАЛИ В ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ЗУБОВ <i>Ахметова Д.Н., Крюкова А.Я.</i> .....	1074
БИОНИЧЕСКИЙ ПРОТЕЗ КАК СРЕДСТВО ПОМОЩИ ЛЮДЯМ С АМПУТАЦИЯМИ, ВИДЫ И МАТЕРИАЛЫ <i>Байкова И.А., Должик К.В.</i> .....	1079
МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДИФИКАЦИЯ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОДОСТУПНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АНИЛИДА 3,5-ДИХЛОРСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ <i>Бельтов М.А., Костюк Ф.Д., Курбанов Д.А.</i> .....	1083
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ 3D МОДЕЛИРОВАНИЯ: SOLID WORKS, КОМПАС 3D, AUTOCAD <i>Васильева Е.Я., Петреченков М.А.</i> .....	1086
ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЧНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕШАЛОК РАЗЛИЧНОГО ТИПА, ИЗГОТОВЛЕННЫХ МЕТОДОМ ПОСЛОЙНОЙ ПЕЧАТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТАЛЛА <i>Вахрамова В.А., Хабазина А.Е.</i> .....	1089
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ УСТАНОВКИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА <i>Горностаева У.А., Глейст В.А.</i> .....	1092
СОЗДАНИЕ ЦИФРОВОЙ МОДЕЛИ И ПРОВЕДЕНИЕ ПРОЧНОСТНОГО АНАЛИЗА ШЕСТИЛОПАСТНОЙ МЕШАЛКИ РЕАКЦИОННОГО АППАРАТА <i>Елизеева М.Е., Бочарова А.А.</i> .....	1099
СОВРЕМЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ <i>Караганова В.А., Врублевская С.Б.</i> .....	1102
РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА СИНТЕЗА НЕОПЕНТИЛГЛИКОЛЯ <i>Корнилова А.Д.</i> .....	1107
РАЗРАБОТКА «ЗЕЛЁНОЙ» ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ОЧИЩЕННОГО ГЕСПЕРИДИНА ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ <i>Коченко Д.В.</i> .....	1111
НАНОМАТЕРИАЛЫ ДЛЯ КОСМЕТИКИ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ <i>Кравченко С.Н., Куц В.С.</i> .....	1115

МЕДИЦИНСКАЯ СТАЛЬ И ИННОВАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ КАК ЕЕ АЛЬТЕРНАТИВА <i>Левшицкая Т.А., Сергеева В.А.</i> .....	1119
ВЫБОР ИННОВАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ И СИЛОВОЙ РАСЧЕТ МЕХАТРОННОГО ПРОТЕЗА КИСТИ <i>Медведева М.С., Иванова О.С., Магомедова В.Р.</i> .....	1123
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МЕТАНОЛЬНОЙ РЕКТИФИКАЦИОННОЙ КОЛОННЫ В СХЕМЕ СИНТЕЗА ДИМЕТИЛОВОГО ЭФИРА ПРИ ПОМОЩИ АНАЛИЗА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ <i>Миронова И.С.</i> .....	1128
ОБОРУДОВАНИЕ И ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ МАЗЕЙ <i>Новикова Д.Д., Разумова О.А.</i> .....	1132
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГРАНУЛИРОВАННОГО ПРОДУКТА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ НА ОСНОВЕ ИЗОЛЯТА БЕЛКА <i>Полещук А.А.</i> .....	1135
ОПИСАНИЕ ПРОЦЕССА ПРОМЫВКИ ОСАДКОВ ПО ДАННЫМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОР ПО РАЗМЕРАМ <i>Полянская В.В.</i> .....	1139
РАЗДЕЛЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ <i>Полянская В.В.</i> .....	1142
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ УСЛОВИЙ ЭКСТРАКЦИИ НА ВЫХОД ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЗ КОРНЕЙ СОЛОДКИ <i>Попов Н.С., Степанов К.С.</i> .....	1146
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОЧИСТКИ БЕЛКОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНЫХ ВАКЦИН <i>Прохорова А.О.</i> .....	1149
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ДИОСМИНА С ПОМОЩЬЮ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ NRTL-SAC <i>Савви К.П.</i> .....	1153
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТА ИЗ ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ <i>Сарычева М.О., Терюханова Е.С.</i> .....	1157
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ К ВЫБОРУ СУШИЛЬНЫХ АППАРАТОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ <i>Светлова Л.А.</i> .....	1162
ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСТВОРИМОСТИ П-КУМАРОВОЙ КИСЛОТЫ КАК МОДЕЛЬНОЙ ПРИМЕСИ В ТЕХНОЛОГИИ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ <i>Степанов К.С.</i> .....	1166
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ ВОДОПОДГОТОВКИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ <i>Суязова О.С.</i> .....	1169
ОБОРОТНОЕ ВОДОСНАБЖЕНИЕ. ГРАДИРНИ <i>Титова Е.К., Михайлова А.А.</i> .....	1172
ТОРЦЕВЫЕ УПЛОТНЕНИЯ В ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ <i>Фомин Н.В., Буденштейн Б.Г.</i> .....	1176
О ДИЗАЙНЕ ПРОТОЧНОГО DIY-МИНИРЕАКТОРА ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ПРОЦЕССОВ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ХЛОРИРОВАНИЯ <i>Фридман Н.А.</i> .....	1181
РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ И ПРОВЕРКА НА ПРОЧНОСТЬ ХИМИЧЕСКОГО АППАРАТА С ПЕРЕМЕШИВАЮЩИМ УСТРОЙСТВОМ В ВИРТУАЛЬНОЙ СРЕДЕ <i>Цветкова Е.О.</i> .....	1184

**ОРГАНИЗАЦИОННО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
РОССИЙСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ**

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ ГРИППОМ, ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ <i>Алексеева А.А.</i> .....	1189
ВЛИЯНИЕ ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОФСЕТНЫХ КОНТРАКТОВ НА КОНКУРЕНТНЫЕ ПОЗИЦИИ РОССИЙСКИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ НА ЛОКАЛЬНОМ РЫНКЕ <i>Алешечкина Ю.А.</i> .....	1192
МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РОССИЙСКОГО РЫНКА ОРФАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Антопенков В.С.</i> .....	1197
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНКУРЕНТНЫХ КОСМЕТИЧЕСКИХ ЭНЗИМНЫХ ПУДР <i>Байбикова А.Н.</i> .....	1205
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНКУРЕНТНЫХ ПРЕИМУЩЕСТВ И ПРОБЛЕМ ПРОИЗВОДСТВА АНТИКОАГУЛЯНТОВ <i>Белова В.А.</i> .....	1209
ОСНОВЫ СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ <i>Ваничева Д.А.</i> .....	1213
ДИНАМИКА РОССИЙСКОГО РЫНКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ В 2018-2022 ГОДАХ <i>Гусинская Е.А.</i> .....	1214
ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ ЦЕНОВОЙ КОНКУРЕНЦИИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ <i>Друян Л.М., Алексеева А.К.</i> .....	1219
СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ РЫНКА ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В РОССИИ <i>Иванова И.А.</i> .....	1222
РИСКИ В ПРОЦЕССЕ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ РОЛЬ В СИСТЕМЕ РИСКОВ, ВОЗНИКАЮЩИХ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ РОССИЙСКИХ И ЗАРУБЕЖНЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ <i>Иванова С.В.</i> .....	1227
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ПРЕДПРИЯТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ НА ОСНОВЕ ОРГАНИЗАЦИОННО-УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ <i>Ильинова Н.А.</i> .....	1232
АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОНЯТИЯ «ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ» НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ <i>Кайбышева М.Р.</i> .....	1237
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ФИНАНСИРОВАНИЯ МАЛЫХ И СРЕДНИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ <i>Каленчук А.А.</i> .....	1243
ПРИНУДИТЕЛЬНОЕ ЛИЦЕНЗИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПОЛЬЗА ИЛИ ВРЕД? <i>Карасева Е.В.</i> .....	1248
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ РИСКОВ ОТЕЧЕСТВЕННЫМИ И ИНОСТРАННЫМИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ КОМПАНИЯМИ <i>Кондратьева В.А.</i> .....	1249

АНАЛИЗ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЕКТА СОЗДАНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДСТВА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ В РАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ <i>Корсаунтя А.А.</i> .....	1257
АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ МАКРОФАКТОРОВ НА ДИНАМИКУ ЦЕН НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В РОССИИ <i>Кривилёва К.Г.</i> .....	1264
ОСОБЕННОСТИ ЭКСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БАД В СТРАНЫ БЛИЖНЕГО ВОСТОКА <i>Маклакова А.А.</i> .....	1268
ВЫЯВЛЕНИЕ НЕКАЧЕСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ И РАЗРАБОТКА РЕКОМЕНДАЦИЙ ДЛЯ ОТДЕЛА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ <i>Малащенко Е.В.</i> .....	1272
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОГО РЫНКА ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Осипова Ю.С.</i> .....	1275
ОСОБАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗОНА НОВООРОЛОВСКАЯ КАК КАТАЛИЗАТОР РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ <i>Потапова К.Э.</i> .....	1277
КЛАССИФИКАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА ПО СТЕПЕНИ ИННОВАЦИОННОСТИ ИХ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ <i>Савинова А.А.</i> .....	1280
КЛАССИФИКАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОГО ОБОРУДОВАНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМОГО В БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ <i>Самочкова А.Н.</i> .....	1285
НОМЕНКЛАТУРА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ РЫНКА <i>Сорокина К.Н.</i> .....	1289
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПОДДЕРЖКА ИНВЕСТИЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ <i>Тодиева В.В.</i> .....	1294
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ПРОТИВ ГРИППА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ <i>Шеховцова М.А.</i> .....	1297
ПРОБЛЕМЫ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ РЕКЛАМЫ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ <i>Щербенко Е.А.</i> .....	1301
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННОМ РЕГУЛИРОВАНИИ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В РОССИИ <i>Янувер Ю.И.</i> .....	1304
<b>СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ УПРАВЛЕНИЯ ТРУДОВЫМИ РЕСУРСАМИ В РОССИЙСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ</b>	
АНАЛИЗ СИСТЕМЫ ОБУЧЕНИЯ И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ <i>Гафрилова А.И.</i> .....	1311
ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА МОТИВАЦИЮ ПЕРСОНАЛА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ <i>Дурманова К.В.</i> .....	1315

ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ОБУЧЕНИЕ ПЕРСОНАЛА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА <i>Ермуханбетова А.А.</i> .....	1317
ОСОБЕННОСТИ УПРАВЛЕНИЯ КАРЬЕРОЙ ПЕРСОНАЛА В БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЯХ <i>Кива А.А.</i> .....	1319
ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАДРОВЫХ РИСКОВ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ <i>Никончук А.В.</i> .....	1324
ЭЛЕМЕНТЫ HR-БРЕНДИНГА, ПРИВЛЕКАТЕЛЬНЫЕ ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ <i>Полякова Д.С.</i> .....	1327
АДАПТАЦИЯ ПЕРСОНАЛА ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ В УСЛОВИЯХ ДИСТАНЦИОННОГО ТРУДА <i>Рогова А.А.</i> .....	1332
ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПЕРСОНАЛОМ НОВОГО ПРОИЗВОДСТВА ГРУППЫ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ <i>Смирнов А.С.</i> .....	1337
СОВРЕМЕННЫЕ ФОРМЫ НАСТАВНИЧЕСТВА КАК МЕТОД АДАПТАЦИИ ПЕРСОНАЛА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ <i>Ушакова Е.А.</i> .....	1342
РИСКИ АВТОМАТИЗАЦИИ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ПЕРСОНАЛОМ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ <i>Шайдулин М.Р.</i> .....	1347
<b>ИСТОРИЧЕСКИЕ И ФИЛОСОФСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЗНАНИЯ И ПРАКТИКИ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ</b>	
САМООЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СПЕЦИАЛИСТА <i>Горшенина А.В.</i> .....	1353
ЭТИЧЕСКИЕ ВЫЗОВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ <i>Данилова А.А.</i> .....	1354
ПРОБЛЕМА АГРЕССИВНОГО МАРКЕТИНГА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С БИОЭТИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ <i>Джуга М.В., Федорова К.И., Жага А.С.</i> .....	1357
Я РУССКИЙ: ОСОБЕННОСТИ САМОИДЕНТИФИКАЦИИ СТУДЕНТОВ СПХФУ <i>Жага А.С., Меркулова Е.А.</i> .....	1363
МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПРОБЛЕМЫ <i>Красова Е.К.</i> .....	1367
СТЕРИН ИОСИФ АФРОИМОВИЧ – ВРАЧ-ФАРМАКОЛОГ <i>Смирнова А.В., Неведюк К.С.</i> .....	1372
ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ МИКРОБИОЛОГИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ <i>Сундеева Д.А.</i> .....	1375

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЛФИ В БЛОКАДНЫЙ ПЕРИОД <i>Труханова Ю.А.</i> .....	1379
ЭВОЛЮЦИЯ ВИРУСОВ: К ИСТОРИИ ВОПРОСА <i>Яматин С.В., Лагонская Е.А.</i> .....	1383
<b>WORLD YOUNG PHARMACY: ENGLISH FOR SPECIAL PURPOSES</b>	
TECHNOLOGIES FOR PROCESSING SHRIMP WASTE TO PRODUCE PRODUCTS FOR USE IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY <i>Aboumou U.C.F.</i> .....	1389
THE ROLE OF THE LATIN LANGUAGE IN THE FORMATION OF TERMINOLOGY IN THE MODERN CHEMICAL INDUSTRY <i>Alekhina U.K.</i> .....	1390
THE POSSIBILITY OF APPLYING BIG DATA IN CHEMICAL TECHNOLOGY <i>Budenshtein B.G., Fomin N.V.</i> .....	1392
THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN DEVELOPING STUDENT'S CROSS-CULTURAL COMMUNICATIVE COMPETENCE: PROS AND CONS <i>Cherepanova A.D., Kim E.A., Baranova A.D.</i> .....	1396
QUALITATIVE ANALYSIS OF THE EXTRACT FROM THE COMPOSITION OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL TO OBTAIN A PHYTOSUBSTANCE WITH IMMUNOMODULATORY ACTIVITY <i>Efimov A.V.</i> .....	1399
USE OF MEDICINAL PLANTS OF SWAMPS IN FOLK AND TRADITIONAL MEDICINE <i>Ergenieva E.M.</i> .....	1402
ANALYSE DER VERWENDUNG VON ORTHOPÄDISCHEN HILFSMITTEL UND ZUSÄTZLICHEN BERATUNGSLEISTUNGEN BEI APOTHEKENBESUCHERN IM GEBIET KALININGRAD UND ST. PETERSBURG <i>Frolow L.E.</i> .....	1403
ANALYSIS OF CURRENT TRENDS IN THE PHARMACEUTICAL MARKET IN RUSSIA <i>Gabdulbakova A.F.</i> .....	1407
SELECTING A PURIFICATION METHOD FOR EXTRACTED MATERIALS FROM FLAVONOID-RICH ORIGANUM VULGARE <i>Gorbunova E.A., Kazarina T.S.</i> .....	1410
THE ROLE OF A FOREIGN LANGUAGE IN THE PROFESSIONAL TRAINING OF A MODERN SPECIALIST <i>Grishina A.V., Kornelyuk D.D.</i> .....	1411
ROLE OF THE ENGLISH LANGUAGE IN THE TRAINING OF PHARMACY SPECIALISTS <i>Gusev E.I.</i> .....	1413
DYNAMICS AND PECULIARITIES OF DEVELOPMENT OF THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL LABOR MARKET <i>Ilkova M.M.</i> .....	1414
THE PROCESS OF OBTAINING AND PURIFYING DRINKING WATER <i>Ivanova M.M., Magomedova V.R.</i> .....	1418
MODELS OF WASTEWATER TREATMENT PROCESSES AT PHARMACEUTICAL ENTERPRISES <i>Kaibysheva M.R.</i> .....	1419
COMPARISON OF THE BIOCHEMICAL COMPOSITION OF THE INTACT LAVANDER PLANT ( <i>LAVANDULA ANGUSTIFOLIA L.</i> ) AND ITS CALLUS CULTURE <i>Khabarov V.A., Ivanov P.A.</i> .....	1424

PROMISING APPLICATIONS OF STREPTOMYCES LEVORIS AND STREPTOMYCES IMBRICATUS BIOSYNTHESIS PRODUCTS AND THE MAIN ASPECTS OF THEIR BIOSYNTHESIS REGULATION <i>Khairullina S.N.</i> .....	1427
MATERIALS FOR CARDIAC PACEMAKERS USED IN ENDOPRISTHETICS <i>Kondrakhina A.M., Vrublevsckaya S.B.</i> .....	1429
THE ROLE OF ENGLISH IN TRAINING A CHEMICAL INDUSTRY SPECIALIST <i>Korchagina D.V., Ageeva A.A.</i> .....	1432
ANTAGONISTIC ACTIVITY ASSESSMENT OF STREPTOMYCES ROBEFUSCUS VARIANTS <i>Krylova E.A.</i> .....	1434
SUBUNIT RECOMBINANT VACCINE FOR THE PREVENTION OF CORONAVIRUS INFECTION CONVACELL. DESCRIPTION OF THE STAGE OF CULTIVATION OF ESCHERICHIA COLI CELLS <i>Kulchanovskaya D.S.</i> .....	1438
PROMISING BIODEGRADABLE MATERIALS AND ITS APPLICATIONS IN MEDICINE <i>Latypova A.V.</i> .....	1439
CONSIDERATION OF METHODS FOR DESALINATION OF NATURAL WATERS AND THEIR EFFECTIVENESS IN INDUSTRIAL APPLICATIONS <i>Magdiev S.H.</i> .....	1441
BIG DATA TECHNOLOGY IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY <i>Mahmedova R.B., Pubhyakova S.V.</i> .....	1444
STUDY OF IMPURITY FORMATION PROCESS IN THE PRODUCTION OF PARACETAMOL <i>Malashchenko E.V.</i> .....	1445
INFLUENCE OF PACKAGE DESIGN ON CONSUMER CHOICE OF DRUGS <i>Marchenko T.V., Malysheva S.A., Molchanova P.G.</i> .....	1449
USE OF NITROGEN IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY <i>Matvienko M.E.</i> .....	1453
THE USE OF BIOTECHNOLOGY IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF DISEASES IN RUSSIA AND ABROAD <i>Mityanina V.A., Karpova A.D.</i> .....	1454
WHEY PROTEINS: PROPERTIES AND METHODS OF ISOLATION <i>Motovilova M.E.</i> .....	1456
INORGANIC SUBSTANCES IN PHARMACEUTICAL PRODUCTS <i>Otarbaeva D.B.</i> .....	1458
INNOVATIVE DIGITAL PLATFORMS IN TEACHING PHARMACEUTICAL ENGLISH: EXPANDING PROFESSIONAL GROWTH OPPORTUNITIES <i>Pachatkova R.S.</i> .....	1459
KINETICS STUDY OF P-AMINOPHENOL ACETYLATION <i>Rakultseva O.A.</i> .....	1461
DIGITAL EDUCATIONAL PLATFORMS IN TEACHING PHARMACEUTICAL ENGLISH: NEW OPPORTUNITIES FOR PROFESSIONAL DEVELOPMENT <i>Razhnovskaya V.S.</i> .....	1466
THE USE OF MEDICINAL HERBS IN COSMETICS <i>Ryabizova A.A.</i> .....	1467

PROMOTING INTERNATIONAL COOPERATION THROUGH INNOVATIONS: SINO-RUSSIAN RELATIONS IN BIOTECHNOLOGY AS A CASE-STUDY <i>Safarova E.V., Mironenkov A.I.</i> .....	1469
ROLE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY DEVELOPMENT <i>Sedelnikova A.V.</i> .....	1475
BUSINESS COMMUNICATION TREND IN THE ASPECT OF LANGUAGE LEARNING <i>Shaginyan R.A.</i> .....	1476
EMPLOYMENT AFTER GRADUATION FROM ST. PETERSBURG CHEMICAL-PHARMACEUTICAL UNIVERSITY (SPCPU) <i>Shchiruk E.I., Zhukova V.P.</i> .....	1478
DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE ISOLATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM AMBER POWDER <i>Shumilova A.A., Fedotova A.A.</i> .....	1481
DEVELOPMENT OF POLYMER MAGNETIC MICROCAPSULES WITH CONTROLLED RELEASE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES <i>Sirotenko S.S.</i> .....	1484
VALIDATION OF THE FILM COATING PROCESS AT THE GMP TRAINING CENTER <i>Soroka S.A.</i> .....	1486
DIFFERENT PERSPECTIVES ON DIGITAL LITERACY MODEL <i>Tarasova A.S.</i> .....	1488
SYNTHESIS OF CARBOXYMETHYLPECTIC ACID <i>Tsaregorodtsev A.M.</i> .....	1492
SPECIFICITY OF HYDROGELS BASED ON BOVINE SERUM ALBUMIN <i>Tukhvatullina E.R., Smolina S.A., Romanenko M.S.</i> .....	1494
SELECTION OF CRITICAL PROCESS PARAMETERS PHYTASE CULTIVATION <i>Valeeva M.E.</i> .....	1498
THE CHINESE LANGUAGE AS A PORTAL TO THE CHEMISTRY OF THE FUTURE <i>Vasihyeva E.Y.</i> .....	1499
CLASSIFICATION OF WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES <i>Zelenina D.D.</i> .....	1502
DEVELOPMENT OF COSMECEUTICALS IN RUSSIA <i>Zvyagin A.I.</i> .....	1503
<b>ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ</b> .....	1508

ISBN 978-5-8085-0576-6



9 785808 505766 >

**XIV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
МОЛОДЕЖНОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА  
«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»**

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ**

**28 марта – 02 апреля 2024 года**

**Зав. издательством *О. Л. Олейник***

**Компьютерная верстка *М. П. Деминой***

**Заказ 2509.**

**Гарнитура «Garamond».**

**Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет  
197022, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров,  
ул. Профессора Попова, д. 14 литера А**