# IV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО–ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ИННОВАЦИИ В ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ»

**NHI**

**IV ALL–RUSSIAN SCIENTIFIC–PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «NATIONAL HEALTHCARE INNOVATIONS»**

**9-10 НОЯБРЯ 2016 ГОДА**



# СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ
# PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE

СПХФА
с 1919 года на службе науке и здоровью нации
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
Северная Звезда Информационное агентство
Life Sciences Invest
МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБЩЕСТВЕННЫЙ ФОНД КУЛЬТУРЫ И ОБРАЗОВАНИЯ

**УДК 615.15+661.12**
**С11**

**С11** **Сборник материалов** IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 9-10 ноября 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – 727 с.

Сборник содержит материалы докладов представителей образовательных и научно-исследовательских организаций (профессорско-преподавательский состав, научные сотрудники, молодые ученые, аспиранты, магистранты, интерны), представленные на IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 9-10 ноября 2016 г.

**УДК 615.15+661.12**

© Санкт-Петербургская государственная
химико-фармацевтическая академия, 2016

## КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ . . . . . 4

СЕКЦИЯ: **ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД В ПОДГОТОВКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ** . . . . . 4

СЕКЦИЯ: **ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ** . . . . . 78

СЕКЦИЯ: **ИННОВАЦИИ В ФАРМАЦИИ** . . . . . 195

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ . . . . . 697

ПОЛНОЕ СОДЕРЖАНИЕ . . . . . 703

# СЕКЦИЯ: ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД В ПОДГОТОВКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

## ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД В ПОДГОТОВКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КАДРОВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «КУЛЬТУРА РУССКОЙ РЕЧИ»

**Аббасова З.Б., Потявина Н.В., Снежко К.М.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В статье анализируются инновационный подход к созданию современных учебников по культуре русской речи для студентов-нефилологов, рассматриваются основные принципы создания учебных пособий по этой дисциплине. Актуальность этой проблемы привела к созданию нового учебного издания на кафедре русского языка СПХФА «Культура русской речи. Учебное пособие для студентов-нефилологов».

***Ключевые слова:*** *статус государственного и мирового языка, единая политика в языковой сфере, роль русского языка, научно-методическая база русского языка, нормы русского литературного языка, языковая личность.*

Начало XXI века ознаменовано новым инновационным подходом к образованию студентов нефилологических вузов: введен в обязательное обучение курс «Культура русской речи». Важным моментом для становления этой дисциплины было появление учебников и учебных пособий «Русский язык и культура речи».[1] В одних учебниках преобладал нормативный аспект культуры речи, в других коммуникативный и этический аспекты. Есть учебники, которые сочетали все три эти аспекта. Сложилось мнение, что учебник по культуре речи должен быть отражением речевых практик общества, охватывать речевые сферы общения и актуальные речевые жанры. Благодаря таким учебникам предмет «Культура речи» учил общаться в современном обществе. За последние 15 лет появились новые разделы в учебниках по этой дисциплине. Произошло разделение деловой сферы на устную (деловая беседа, деловые переговоры) и письменную (служебная документация), устные формы речи также представлены в научной сфере, в разговорной речи (например, научный доклад или лекция по специальности). Необходимость учитывать при обучении письменную и устную форму – один из важнейших принципов построения учебников.

Второй принцип структуры учебников по культуре речи – разграничение книжной и разговорной речи. Однако авторы учебников и ученые-филологи отмечают, что современная картина языкового состояния общества изменилась, происходит взаимодействие стилей, наметилась тенденция экспансии разговорного стиля, появились в научной литературе темы, связанные с ответственностью за нарушение норм публичного общения, речевой агрессией и речевой манипуляцией [2].

В последнее время появляются учебники с анализом актуальных речевых жанров, связанных с использованием современных технических средств информирования (телефакс, факс-модем, сканер, электронная почта, телеконференция и т.д.) [3]. Владея техническими средствами, современные пользователи активно пользуются ими для общения в социальных сетях, а при этом возникают новые жанры (подкасты, блоги и т.д.).

Таким образом, учебник по культуре речи должен отражать современную речевую практику общества и выполнять функцию создания норм речевой практики.

В связи с федеральным законом «О государственном языке Российской Федерации», принятым в 2005 г., перед преподавателями русского языка встала ответственная задача совершенствования научно-методической базы русского языка с целью закрепления его литературных норм. С тех пор, как курс «Русский язык и культура речи» введен в нефилологических вузах, разработано немалое число программ, ориентированных на студентов отдельных профилей. Подобная программа существует и в СПХФА, и она требует своего претворения в жизнь в курсе лекций и практических занятий по культуре русской речи.

Ученые методисты отмечают основные проблемы, которые продолжают волновать преподавателей русского языка и культуры речи последние годы: «удельный вес нормативной части курса»; соотношение профессиональной риторики и общей культуры речи; объект преподавания: есть ли смысл обучать «классическому» русскому языку, на котором «уже никто не говорит»?; целевая группа: ориентация на худший или лучший вариант адресата; место функциональной стилистики: опорная точка – стиль или жанр?; баланс между обучением и развлечением, между строгими знаниями и их контролем, с одной стороны, и научно-популярной мотивацией студентов – с другой» [4].

Преподаватели кафедры русского языка СПХФА включились в обсуждение этих проблем, начиная курс лекций с толкования понятия языковой нормы, объяснения, что такое литературный язык, как он сформировался и в каких отношениях с другими формами существования языка он находится. Возможна дискуссия со студентами: почему нужен литературный язык. Нельзя избежать и вопроса: «Кто и как устанавливает литератур-

ную норму?» И здесь весьма важной является ссылка на авторитетные словари и учебные пособия. Наиболее удачным, на наш взгляд, изданием является учебное пособие «Русский язык и культура речи» под ред. В.Д. Черняк [5]. Однако оно не полностью обеспечивает познавательные потребности студентов фармацевтического профиля. Вот почему потребовалось учебное издание «Культура русской речи. Учебное пособие для студентов-нефилологов», подготовленное авторским коллективом кафедры русского языка СПХФА под ред. З.Б. Аббасовой. Учебное пособие составлено в соответствии с требованиями государственного образовательного стандарта для нефилологических специальностей высших учебных заведений. В пособие включены темы, характеризующие особенности орфоэпических, акцентологических, лексических, морфологических, синтаксических, орфографических и пунктуационных норм современного русского литературного языка, а также типы функциональных стилей речи, среди которых особое внимание уделено научному и официально-деловому стилю речи.

Повышение уровня речевой культуры является важнейшей задачей современного общества. Студенты должны осознавать статус русского языка как государственного и мирового языка, иметь представление о единой политике в языковой сфере. Учебное пособие, подготовленное в СПХФА, призвано внести свой вклад в формирование современной языковой личности студента, который должен характеризоваться такими чертами, как всесторонняя образованность, высокий уровень профессиональной, социокультурной и коммуникативной компетенции. Цель пособия – научить студентов правильному использованию языковых средств в учебно-профессиональной, социокультурной и официально-деловой сферах общения, сформировать у них сознательное отношение к своей и чужой речи. В учебном пособии 10 разделов. После каждого раздела даются вопросы для самоконтроля и задания для самостоятельной работы. В конце пособия приводятся два приложения: акцентологический минимум и список часто употребляемых в последнее время иностранных слов с толкованием.

Важнейшее значение в учебном пособии придается морфологическим нормам. Дается определение морфологических норм и анализируются трудные случаи употребления имен существительных, прилагательных, числительных, местоимений, особенности употребления форм русского глагола, причастия и деепричастия. Так, трудности появляются при использовании существительных, обозначающих лиц по роду деятельности или *профессии*. Существительные мужского рода *врач, инженер, технолог, ассистент, бухгалтер, менеджер*, провизор, фармацевт, коммерсант и др. согласуются с прилагательными в форме мужского рода, а с глагола-

ми – в форме мужского или женского рода (по значению). Например: *Новый врач Иванов принял больного. Новый врач Иванова приняла больного*.

В разговорной речи становится обыденным употребление слова *заведующая кафедрой*, хотя официальный вариант: *заведующий кафедрой Иванова Г.А*. Не образуют форм женского рода: *министр, директор, ректор, доктор наук, кандидат наук, доцент, профессор, бакалавр, магистр, специалист и др.*

В современном русском языке существуют варианты падежных форм. Так, в именительном падеже множественного числа есть вариантные окончания -а/-я, -ы/-и в формах мужского рода. Например: *доктора, профессора, паспорта, но: аптекари, бухгалтеры, инструкторы, инженеры, договоры, ректоры, лекторы и др.*

Имеют нулевые окончания существительные, указывающие на меры и единицы измерения: несколько *ампер, ватт, герц, рентген (но: литров, метров, кулонов, ньютонов)*. В следующих словах в разговорной речи допустимы формы с нулевым окончанием в родительном падеже: *граммов – грамм, килограммов – килограмм, микронов – микрон*.

Окончания винительного падежа совпадают с именительным в названиях некоторых организмов, которые являются неодушевленными: *бактерии, бациллы, микробы, зародыши, эмбрионы. Например: уничтожить микробы, бактерии.*

Характеристику трудных случаев употребления падежей можно было продолжить. Важно не допускать грубых ошибок в речи медика или фармацевта.

Основными ошибками использования сравнительной степени прилагательных являются сочетания слов более и менее с простой сравнительной или превосходной степенью. Недопустимы такие словосочетания, как *более проще, менее простейший*.

Важно знать основные типы склонения числительных и правильно использовать. Собирательные числительные соединяются с существительными мужского и общего рода, названиями лиц: *двое студентов, трое юношей, пятеро мужчин, четверо сирот*. Нельзя сказать: *трое девушек*! Предпочтительнее использовать количественное числительное с существительными мужского рода, называющими лиц по профессии, роду занятий, должности: *три профессора, два инженера, четыре преподавателя и др*. В сочетании с составными числительными, оканчивающимися на два, три, четыре одушевленное существительное имеет форму родительного падежа единственного числа: *направить на завод сорок три молодых специалиста (не специалистов).*

Раздел «Синтаксические нормы» обучает студентов правилам построения синтаксических конструкций (словосочетаний и предложений).

Трудность представляет синтаксическая вариантность, которая является следствием развития языка.

Весь материал учебного пособия «Культура русской речи» служит повышению грамотности речи. Его использование существенно повысит культуру речи студентов фармацевтического профиля.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аббасова З.Б., Снежко К.М., Потявина Н.В., Зеленухина Ю.А., Денисенко Г.И. Культура русской речи. Учебное пособие для студентов-нефилологов / под ред. З.Б. Аббасовой. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016.

2. Ефремов В.А. Виды речевой агрессии // Русская словесность в научном, культурном и образовательном пространстве: материалы докл. и сообщ. XXI междунар. научн.-метод. конф. – СПб.: СПбГУПТД. – С. 88-91.

3. Русский язык и культура речи: учебник / под ред. проф. В.И. Максимова. – М.: Гайдарики, 2000.

4. Сидорова М.Ю. Пять лет спустя: высокие идеалы и суровая реальность курса «Русский язык и культура речи» // Мир русского слова. – 2006; 1: 20-31.

5. Русский язык и культура речи: учебник и практикум для бакалавров. Под общ. ред. В.Д. Черняк. – 2-е изд. – М.: Юрайт, 2014.

## КОММУНИКАТИВНЫЕ ОСНОВАНИЯ «ПЕДАГОГИКИ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ» В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ВУЗЕ

**Воробьева С.А., Завершинская Н.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В статье раскрывается специфика дисциплины «Педагогика высшей школы» и ее место в послевузовской профессиональной подготовке кадров высшей квалификации, ее участие в формировании идентичности преподавателя-исследователя.

***Ключевые слова:*** образовательный процесс, развитие, педагогика, коммуникация, адаптация, компетенция, профессиональная идентичность, педагогическая деятельность, самосовершенствование.

Педагогика высшей школы – относительно молодая дисциплина, входящая в число учебных дисциплин в российских вузах. Она нацелена на эф-

фективную профессиональную подготовку научно-педагогических кадров и их личностное развитие. В соответствии с ФГОС изучение «Педагогики высшей школы» аспирантами, обучающимися в СПХФА по направлениям обучения «Химические науки», «Биологические науки», «Химическая технология», «Промышленная экология, биотехнология», «Фундаментальная медицина» и «Фармация», участвует в формировании у них универсальной компетенции УК-5 (6): «способность планировать и решать задачи собственного профессионального и личностного развития».

Перестройка системы послевузовского профессионального образования (аспирантуры), ориентированная на личностное развитие в сочетании с фундаментальным профессиональным образованием, отражает адаптацию к радикальным изменениям, происходящим в мире, в сферах материального и духовного производства, на рынке труда, в профессиональных структурах, в социальных коммуникациях. Эти изменения проявляются в росте наукоемкой продукции и дематериализации труда, поскольку в современной экономике знания формируют большую часть стоимости товара и услуг. В результате рыночной ориентации меняется не только технология научной деятельности, но и коммуникативные практики научных и научно-педагогических работников в публичной сфере. Вследствие медиатизации социальных процессов информирование о развитии науки приобретает форму научного развлечения в отличие от доминировавших раньше практик научного просвещения общества. Научный шоу-бизнес сегодня обеспечивает признание и публичный успех тех или иных ученых и, соответственно, финансовые ресурсы для научной деятельности. Так, например, еще недавно мало кому известные ученые Северино Антинори (Италия) и Панос Завос (США) стали знаменитостями в 2001 г. благодаря успешной акции в смысле фондрайзинга или старинга (раскрутки научных звезд) и сумели получить миллионные частные инвестиции в результате скандальных заявлений о готовности приступить к клонированию человеческих эмбрионов в репродуктивных целях [1, с. 600-603].

Наряду с медиатизацией интенсивно развивается Интернет, открывающий доступ к огромным массивам информации, хлынувшей на нас, а также создавший виртуальное пространство глобальных Сетей, куда интенсивно перемещаются коммуникации из реального мира.

Таким образом, сегодня происходит возрастание коммуникационных возможностей, предоставляемых научному и научно-педагогическому сообществу как внутри профессионального сообщества, так и с другими заинтересованными группами. В этой связи будущие научно-педагогические кадры должны быть готовы к решению широкого круга вопросов из профессиональной, социальной и личностной сфер. Вклад в их под-

готовку уметь жить и работать в современном обществе, находить взаимопонимание с другими и налаживать с ними общение вносит курс «Педагогика высшей школы». Его антропоцентричные целевые установки реализуются в учебном образовательном процессе на основе технологий сотрудничества, позволяя всем участникам образовательного процесса быть субъектами и выстаивать между собой отношения равенства и партнерства. Благодаря личностно-ориентированным педагогическим технологиям аспиранты могут на занятиях по «Педагогике высшей школы» отрабатывать коммуникативные умения и навыки в диалоговом режиме, а также практиковать их применение при изучении других дисциплин.

В рамках «Педагогики высшей школы» аспиранты формируют мотивацию на единство исследования и преподавания. Овладевая знаниями в области педагогики, аспиранты в соответствии с ФГОС готовят себя к преподавательской деятельности по программам высшего образования, приобретают знания, умения и навыки в области общепрофессиональных компетенций (ОПК-6 (7)).

Подготовка конкуретноспособного специалиста предполагает новую профессиональную идентичность преподавателя. Она складывается из ряда компетенций: предметной (глубоких знаний и высокой научной квалификации, создания информационной основы педагогической деятельности), методической (умения разрабатывать собственные методические и дидактические материалы, принимать педагогические решения, владения современными технологиями развивающего образования и др.), психологической (хорошей стрессоустойчивости, эмпатийности по отношению к студенту, умения создавать условия для позитивной мотивации и самомотивации, ситуаций успешности для обучающихся, развитии эмоциональных составляющих характера и творческих способностей студента и др.), организационной (организации учебной деятельности, выстраивания структуры статусно-ролевых отношений в студенческой группе, а также между преподавателем и студентом и др.), личностной (общей культуры, способности к коммуникации, самоорганизованность, морально-нравственных и эстетических составляющих, направленности на самосовершенствование и др.).

Программа дисциплины «Педагогика высшей школы», предназначенной для будущих преподавателей-исследователей, включает комплекс вопросов, связанных с формированием вышеуказанных компетенций. Так, в разделе «Профессиональное становление преподавателя высшей школы» рассматриваются этапы профессионального развития преподавателя высшей школы: адаптации, профессионального мастерства, профессионализации. Выделяются особенности, проблемы, факторы, способствующие повышению преподавательской квалификации. В связи с этим,

особое внимание уделяется барьерам преподавательской деятельности, сопутствующим профессиональной деятельности преподавателя, и способам их преодоления.

Коммуникативные основы педагогической деятельности в перспективе новой модели образования направлены на формирование творческого потенциала личности обучающегося. В современной педагогике высшей школы все больше уделяется внимание исследованию явления «фасилитации» – феномену межличностного общения, усиливающему продуктивность обучения и воспитания. Стимулирование развития сознания, независимости, свободы выбора человека одинаково необходимо как педагогу, так и студенту [2]. Поэтому одной из центральных тем раздела является анализ фасилитирующих факторов, коррелирующих с индивидуальными и профессиональными особенностями преподавателя.

Необходимость выработки собственного стиля преподавательской деятельности, т.е. некоторой устойчивой системы способов и приемов осуществления, отвечающего личностным и психологическим параметрам будущего педагога – отдельный предмет рассмотрения. Поэтому панорама стилей деятельности в многообразном классификационном спектре представляется весьма целесообразной.

Имеет смысл специально остановиться на проблеме имиджа преподавателя, а также модели его профессионально значимых и востребованных в современной высшей школе качеств.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Философия математики и технических наук / под общей ред. проф. С.А. Лебедева. – М.: Академический Проект, 2015.

2. Тулегенова А.Г. Профессиональная карьера преподавателя высшей школы // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. – 2013. – С. 153-164.

## УИРС В КУРСЕ ФАРМАКОЛОГИИ

**Голдобина Г.В., Болотская Н.В., Филатова Е.В.**
**Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера**
**Пермь, Российская Федерация**

При изучении фармакологии используется методика выполнения заданий учебно-исследовательской работы студентов (УИРС) разной степени сложности, решение ситуационных задач.

***Ключевые слова:*** *лекарственный препарат, УИРС (учебно-исследовательская работа студента), ситуационная задача.*

Основной целью медицинского вуза является формирование у будущего врача комплексов знаний, умений, навыков для возможности решать профессиональные задачи по оказанию медицинской помощи. Фармакология является одной из наиболее быстро развивающихся дисциплин. Появляются новые препараты, устаревают применяемые ранее, поэтому происходит постоянное изменение учебного материала. Для наиболее полного усвоения предмета студентам необходимо иметь достаточно хорошие знания по смежным дисциплинам: анатомии, физиологии, биохимии, микробиологии и другим.

С целью повышения заинтересованности студентов, мотивации их познавательной деятельности внедряются новые методы обучения. Например, на нашей кафедре таковым является выполнение заданий УИРС (учебно-исследовательской работы студентов) во время практических занятий параллельно с устным опросом и разбором изучаемого материала.

Сотрудниками нашей кафедры были разработаны такие задания по всем темам, включенным в курс фармакологии. Они состоят из задач различного уровня сложности. За основу при создании наших УИРСов были взяты материалы из Рабочей тетради по фармакологии [1].

При выполнении заданий студентам предлагается вспомнить ранее изучаемый материал. Это, например, может быть строение вегетативной нервной системы, схема метаболизма арахидоновой кислоты, этапы развития аллергической реакции и др. Очень важным является умение студентов определить групповую принадлежность препаратов, поэтому в каждом наборе заданий обязательно есть вопросы, касающиеся классификации. В России зарегистрировано и применяется достаточно большое количество лекарственных средств, поэтому, для облегчения определения групповой принадлежности, студентам предлагается список всех препаратов, изучаемых в данной теме.

Вопросы классификации не остаются без внимания и при рассмотрении механизмов действия лекарственных препаратов. При определении механизма действия студентам предлагается выбрать верный ответ из нескольких представленных. Также при решении этого вопроса нам представляются актуальными задания, в которых необходимо установить правильную взаимосвязь, расположив утверждения в логической последовательности. Наряду с этим составлен ряд вопросов, в которых студентам предлагается дополнить приведенное утверждение. Такие вопросы могут быть разной степени сложности, так, в одном случае нужно просто выбрать правильное утверждение из приведенных ниже, а в другом – дополнить самостоятельно.

Представляется интересным и использование заданий на сравнение. Так, студентам предлагается определить противоаллергические препараты по направленности их действия при РГНТ и заполнить таблицу. Материалы, представленные в виде таблиц, более наглядны и лучше усваиваются студентами. Заполнение таблиц, например, при изучении химиотерапевтических препаратов помогает сравнить их спектры действия (широкий, узкий, влияние на конкретных возбудителей), пути введения и выведения, длительность действия лекарственных средств.

Использование таблиц кажется нам целесообразным и при изучении показаний и противопоказаний к применению лекарственных препаратов. Студентам предлагается, например, указать возможные лекарственные препараты для лечения инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, мочеполовой системы, кишечных инфекций.

Задания, отображенные в таблицах, могут быть разного типа. В наиболее легких заданиях предлагается узнать препараты по приведенным характеристикам (спектры или направленность действия, механизм, особенности фармакокинетики). В таблицах другого типа предлагается указать правильный ответ, поставив (+) или (-). В более сложных заданиях необходимо указать характер влияния, обозначив, соответственно стрелками повышение (↑),понижение (↓) или отсутствие влияния (0).

Особый интерес у студентов 3 курса вызывает решение ситуационных задач, в которых им предлагается описание реального клинического случая с необходимостью поставить диагноз и назначить правильное лечение. Конечно, обучаясь на младших и средних курсах, они еще не владеют всеми необходимыми для этого знаниями, но такие задания развивают мотивацию к более глубокому изучению дисциплин и помогают в развитии клинического мышления. Решая ситуационные задачи, студенты начинают лучше разбираться в вопросах неотложной помощи в экстренных ситуациях и могут правильно обосновать выбор соответствующей терапии.

В своей работе мы широко пользуемся заданиями, в которых представлена краткая фармакологическая характеристика отдельных препаратов, по которой студентам предлагается их определить. Такие задания помогают конкретизировать полученные знания и лучше запомнить особенности лекарственных препаратов.

Из заданий УИРС студенты могут воспользоваться информацией, необходимой не только для их дальнейшего обучения, но и для практической работы. Нам представляется возможным и полезным использование заданий УИРС для проведения дополнительных занятий со слабоуспевающими студентами. Им можно предложить как самостоятельное решение задач в домашних условиях, так и выполнение заданий под руководством преподавателя в аудитории.

Таким образом, применение заданий УИРС на практических занятиях по фармакологии помогает облегчить усвоение изучаемого материала и делает эти занятия более насыщенными и интересными.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Балабаньян В.Ю., Петров В.Е. Фармакология. Рабочая тетрадь. Пособие для подготовки к занятиям /под ред. Р.Н. Аляутдина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 292 с.

## К ВОПРОСУ О КОМПЕТЕНЦИЯХ СПЕЦИАЛИСТА-ПРОВИЗОРА

**Карева Н.Н., Марченко Н.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Как стать компетентным специалистом-провизором-организатором? Что для этого нужно? Какими профессионально важными качествами следует обладать? Достаточно ли выполнить учебный план?

***Ключевые слова:*** *компетенции провизора, корпоративные компетенции, компетенции личной эффективности.*

В менеджменте в последние годы применяются российские и западные термины. Однако, используя западную терминологию, не нужно забывать российские аналоги.

Компетенции – это знания, умения, навыки, модели поведения и личностные характеристики, при помощи которых достигаются желаемые результаты (например, лидерство, коммуникации и пр.). Считается, что термин «компетенция» был впервые введен Уайтом в 1959 г., который определил компетентность как «эффективное взаимодействие (человека) с окружающей средой». Сегодня существует множество определений компетенций. Разные эксперты создают собственные определения, но большинство из них – это вариации двух основополагающих подходов:

– описание рабочих задач или ожидаемых результатов работы – ведут свое происхождение от национальных систем обучения (National/Scottish Vocational Qualifications и Management Charter Initiative (MCI), компетенции определяются, как «способность менеджера действовать в соответствии со стандартами, принятыми в организации»;

– описание поведения, которое разработали исследователи и консультанты, специализирующиеся в области эффективного управления.

Термин «компетенция» можно заменить российским – «профессионально важное качество».

Как стать компетентным специалистом-провизором-организатором? Что для этого нужно? Какими профессионально важными качествами следует обладать? Достаточно ли выполнить учебный план? Все ли необходимые компетенции изложены в учебном плане?

Изложенная точка зрения может быть рассмотрена в порядке научно-методической дискуссии.

На кафедре управления и экономики фармации СПХФА студенты приобретают профессионально-производственные компетенции по организации фармацевтического дела, по бухгалтерскому учёту, экономике и управлению. Достаточно ли этого для того, чтобы стать компетентным специалистом? На наш взгляд – недостаточно.

Чтобы стать компетентным организатором нужно ещё обладать корпоративными компетенциями и компетенциями личной эффективности (личные компетенции).

Корпоративные компетенции относятся к группе базовых и представляют собой обязательные требования ко всем сотрудникам, с их помощью можно сформировать портрет «идеального работника компании, эти компетенции устанавливаются собственниками и топ-менеджерами в стандартах компании.

Личные компетенции – это внутренние ресурсы сотрудника, которые сформировались под влиянием его характера и личных качеств, а также прочие психологические установки, которые каждый человек несет во внешнюю среду. Этот вид компетенций включает в себя навыки soft skills (что переводится как унифицированные навыки). Обладание ими полезно для представителей всех профессий и возрастов. Причём, чем выше человек идёт по карьерной лестнице, тем большим количеством унифицированных навыков ему приходится пользоваться. Личные компетенции самым непосредственным способом помогают сотрудникам в успешном выполнении задач. Более того, такие личные компетенции как: склонность человека к обучению, быстрому усвоению информации, гибкость и пр., зачастую при поиске работы могут в ряде случаев заменить собой отсутствие опыта, определенных знаний и навыков.

Количество основных корпоративных компетенций для провизора-организатора может составлять 6 позиций:

- командность
- приверженность ценностям, нормам и стандартам аптечной организации
- мотивация на высокие результаты организации в целом и готовность к нагрузкам

- ориентация на пациента
- стрессоустойчивость
- обучаемость

Каждую из перечисленных компетенций можно описать с помощью поведенческого проявления во время производственной практики, в период которой студент и может овладеть корпоративными компетенциями. Условием будет выстраивание своей работы в соответствии с «правилами игры», т.е. кодекса аптечной организации.

Для выпускников, выполняющих дипломные (курсовые) работы овладению корпоративными компетенциями может способствовать выполнение научной работы по заданию аптечной организации, которую будет организация курировать, а в отдельных случаях и финансировать (историческая справка: в 70е-80е годы прошлого столетия дипломные и курсовые работы по кафедре УЭФ выполнялись по заказу Аптечного Управления Исполкома Ленсовета).

Из большого количества компетенций личной эффективности описанных в литературе, мы отобрали две самых важных для провизора-организатора, это самоменеджмент и самоконтроль. Именно эти компетенции больше всего отражают специфику аптечного работника. Овладение этими профессионально важными качествами – большая самостоятельная работа студентов.

В процессе учёбы студентам необходимо научиться и развить следующие навыки:

- планировать своё время
- контролировать свои эмоции
- признавать свои ошибки и не бояться их исправлять
- учитывать критику своих действий
- выражать уверенность в своих суждениях
- уверено выражать свою позицию в конфликтных ситуациях (не отмалчиваться, не прятаться за спину коллег)

Для развития самоменеджмента и с целью накопления личного опыта как успешного, так и неуспешного опыта, можно рекомендовать студентам описание с дальнейшим анализом своей учёбы (работы): «мой удачный день», «мой трудный день», «как я справился с допущенной ошибкой», «моё поведение в стрессовой ситуации» и т.п., что может стать личным тренингом для каждого студента.

Авторы надеются, что вышеизложенное поможет преподавателям скорректировать методические подходы в работе с группами студентов и при разработке методических материалов, а выпускникам – стать компетентными специалистами в области организации фармацевтического дела.

# СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС ОБУЧЕНИЯ ОСНОВАМ КАТЕГОРИЙНОГО МЕНЕДЖМЕНТА В ФАРМАЦИИ

**Каримова А.А., Андрианова Г.Н.**
**Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация**

Авторами разработан симуляционный курс «Категорийный менеджмент в фармации» для интернов и ординаторов, направленный на формирование готовности специалиста принимать организационно-управленческие решения в процессе профессиональной деятельности в аптечных и фармацевтических организациях.

***Ключевые слова:*** *фармацевтическая образование, категорийный менеджмент, симуляционные технологии.*

Сегодня в экономически развитых странах симуляционное образование является ключевым элементом профессионального образования в здравоохранении и основой безопасности пациента [1]. Поэтому важной задачей медицинского и фармацевтического образования является создание условий для развития у обучающихся широкого спектра компетенций. Единственный эффективный и безопасный способ отработки практических умений в настоящее время предоставляют виртуальные технологии. Смоделированные на компьютере ситуации активно реагируют на действия обучающегося и полностью имитируют реальные условия оказания медицинской или фармацевтической помощи [2]. Симуляционные технологии активно используются на всех образовательных этапах, в междисциплинарных тренингах и деловых играх, в сфере формирования профессиональных коммуникаций. Однако до сих пор комплексные экономико-фармацевтические технологии управления работой аптечных организаций не были представлены для апробации в симулированных условиях.

Ранее нами была показана необходимость профильной подготовки специалистов – провизоров-менеджеров, которые будут обладать как фармацевтическими, так и компетенциями на стыке наук в области управления ассортиментом и прогнозирования потребностей в лекарственных препаратах на уровне региональных аптечных сетей [3].

Для реализации данной образовательной концепции было подготовлено учебно-методическое пособие, в котором изложено содержание курса «Категорийный менеджмент в фармации» как важного раздела дисциплины «Управление и экономика фармации». В пособии представлен обобщённый и систематизированный материал, раскрывающий суть категорийного подхода к управлению важнейшими процессами фармацевтической деятельности, показаны особенности построения ассортиментной,

ценовой и закупочной политики аптечных организаций, а также рассмотрены перспективы развития аналитических технологий категорийной методологии в фармации.

Законодательно утверждено, что использование симуляционного обучения обязательно для программ среднего, высшего и послевузовского непрерывного медицинского образования и должно предшествовать практике (Приказы Минздравсоцразвития России от 5 декабря 2011 г. № 1475н и № 1476н). В соответствии с данными нормативными требованиями кафедрой управления и экономики фармации был разработан симуляционный курс «Категорийный менеджмент в фармации» для интернов (в объеме 72 академических часов, 2 зачетные единицы) и ординаторов (108 академических часов, 3 зачетные единицы), который направлен на формирование готовности специалиста принимать организационно-управленческие решения в сфере лекарственного обеспечения.

Задачами курса являются:

- отработка навыков и умений применения организационных технологий в аптечных и фармацевтических организациях;
- отработка навыков и умений принятия управленческих решений в процессе профессиональной деятельности в аптечных и фармацевтических организациях;
- закрепление навыков эффективной коммуникации между менеджерами различного уровня, реализующих задачи фармацевтической деятельности;
- усвоение основных понятий в области категорийного менеджмента;
- проектирование деятельности аптечной организации в контексте целей, задач и принципов категорийного менеджмента;
- навыки определения товарных категорий фармацевтической продукции как объектов категорийного менеджмента, классификация, кодирование, группировка по требуемым признакам;
- навыки управления товарными категориями, характеристика автоматизированных этапов этого процесса, формирование исходных данных, описание результатов, проектирование экспертной системы управления;
- навыки разработки стратегии оптимизации товарных категорий, осуществления оценки сложившейся структуры.

Основной формой проведения симуляционного курса являются интерактивные практические занятия в виде тренингов, ролевых игр. Обучающимся под контролем преподавателя предлагается принимать организационные и управленческие решения с использованием приемов эффективной коммуникации со всеми участниками товародвижения по заданным сценариям производственных ситуаций.

Курс разделен на три дидактические единицы:

1. Методологические основы категорийного менеджмента в фармации.

2. Стратегические аспекты практики категорийного менеджмента в фармации.

3. Категория товара как основа тактического управления ассортиментом. Методы анализа аптечного ассортимента на основе информационных технологий.

Симуляционный курс построен по принципу последовательного выполнения навыков применения организационных технологий (согласно авторскому перечню), используемых в фармацевтических организациях, принятия организационно-распорядительных и управленческих решений, оформления организационно-распорядительной документации.

Впервые данная симуляционная технология была применена в обучении интернов по специальности «Управление и экономика фармации» в 2016 году.

В настоящее время нами развивается новый формат симуляционного обучения, который подразумевает не только отработку навыков в симуляционном классе, но и в деятельности подразделения фармацевтической организации (непосредственно в аналитическом отделе офиса аптечной сети). Это позволяет сократить финансовые затраты на оборудование отдельного рабочего места в симуляционном центре и максимально приблизить симулированные условия к практическим, используя реальные аналитические данные или данные, спрограммированные в логико-математической модели, в целях отработки управленческих навыков. Важным отличием от производственной практики является сама роль обучающегося. При прохождении практики он прикрепляется к ответственному работнику в качестве помощника или стажера, наблюдает за его работой, выполняет отдельные поручения. При прохождении симуляционного курса в образовательном процессе участвуют в равных условиях как представитель практической фармации, так и преподаватель профильной кафедры (кафедра управления и экономики фармации), которые наблюдают и корректируют действия обучающегося, отмечая в чек-листе отработанные навыки. Данный вариант работы позволяет развивать методологическую базу проведения организационно-фармацевтических исследований. Апробированные модели, показавшие свою валидность и релевантность в симулированных условиях, далее были протестированы в условиях реальной практической деятельности и дали хорошие результаты.

В дальнейшем навыки, отработанные на аналитической модели, подтверждаются в максимально приближенных к практике условиях с использованием кейс-метода. Для составления творческих заданий привлекаются представители практической фармации. Обучающемуся предлагается разработать модель исследования и продемонстрировать навыки владения аналитическими методами управления категорийным ассортиментом. Эффективные решения проходят практическую апробацию.

Разработанные методические рекомендации по управлению в условиях аптечной сети оформляются актом о внедрении.

Таким образом, технологии симуляционного обучения провизоров основам категорийного менеджмента способствовали диалектическому развитию образования и практики, отработке и закреплению навыков по принятию управленческих решений на основе комплексного анализа и владения фармако-экономическими знаниями. Нами обозначена траектория развития данных технологий в долгосрочной перспективе.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Кочубей А.В., Кочубей В.В. Организация и финансирование центров симуляционного образования в сфере здравоохранения за рубежом // Современные проблемы науки и образования. – 2014; 2: 304-309.

2. Косаговская И.И., Волчкова Е.В., Пак С.Г. Современные проблемы симуляционного обучения в медицине // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014; 1: 49-61.

3. Каримова А.А., Андрианова Г.Н. Социальные и экономические эффекты управления категорией ЖНВЛП в ассортименте аптечной сети ГУП СО «Фармация» // Материалы VII межрегиональной научно-практической конференции «Фармация и общественное здоровье». – Екатеринбург, 21 декабря 2015 г. – С. 30-37.

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ В РОССИИ: ЛОКАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В УСЛОВИЯХ ГЛОБАЛИЗАЦИИ

**Колесник Н.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,**
**Социологический Институт РАН**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В работе рассматриваются проблемы подготовки кадров для фармацевтической промышленности в современной России. Основное внимание уделено изучению возможностей вуза как образовательного института в условиях глобализации фармацевтического рынка.

***Ключевые слова:*** *подготовка кадров, фармацевтическая промышленность, глобализация.*

Проблема качества подготовки специалистов для фармацевтической промышленности крайне важна не только для стран Европы, Америки,

но и России. Согласно российской государственной программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 годы» воспроизводство кадрового потенциала для фармацевтической промышленности определено как приоритетная задача. Проблема подготовки отраслевых кадров видится актуальной и ввиду специфики развития российской фармацевтической промышленности, которая, по мнению представителей властных групп, развивается сегодня высокими темпами. Так, по мнению Сергея Цыба, «с 2000 года в России было построено 36 предприятий, в том числе с 2009 года, начала реализации программы «Фарма-2020», – 25 новых заводов. Только с 2013 года открыто 19 производственных площадок, из которых семь построены иностранными фармпредприятиями. Это говорит о высокой стабильности российского рынка лекарственных средств и о том, что иностранные партнеры выстраивают стратегию развития на российском рынке вне зависимости от политической конъюнктуры в странах, где располагаются их штаб-квартиры. В целом среди российских производителей модернизировано более 30 производственных площадок, созданы принципиально новые компетенции в различных технологических направлениях [1].

Ключевая роль в подготовке кадров для фармацевтического рынка на региональном, национальном уровнях отводится образовательным институтам. Для решения задачи по развития кадрового потенциала важным видится «разработка новых образовательных программ для высших и средних специальных учебных заведений, программ послевузовского профессионального образования, программ дополнительного профессионального образования, соответствующих практикумов по современным технологиям производства лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения».

Ведущие фармацевтические державы (США, Китай, Индия) среди важных государственных мер поддержки фармацевтической промышленности еще в прошлом веке видели развитие и поддержку образовательных программ в области подготовки преподавателей для профильных вузов, исследователей и менеджеров, систему образовательных грантов, содействие развитию фармацевтических школ (в Китае количество школ возросло с 5 до 240 школ за период с 1952 по 2004 гг.), стимулирование взаимодействия образовательных учреждений с отраслью и исследовательскими организациями.

Несмотря на успешные стратегии ведущих фармацевтических держав, согласно докладу международной организации FIP, фармацевтические практики и фармацевтическое образование в мире претерпевают серьезные трансформации. В условиях же вхождения российского высшего образования на глобальный образовательный рынок, увеличения потребности в специалистах в мировом здравоохранении, формировании

инновационных экономик мира увеличивается спрос не просто на специалистов, а на подготовку и обучение профессионалов на принципиально новой и качественной основе. Это вызвано не только возрастающей ролью фармацевта в современном обществе по сохранению здоровья на общественном и индивидуальном уровне, но стремительным развитием национальных экономик, технологий, фармацевтических кластеров.

В современных условиях к выпускнику фармацевтического высшего учебного заведения предъявляются новые требования. Если в прошлом веке фармацевтическое образование было направлено на подготовку провизоров и фармацевтов, то в современной ситуации происходит сегментация рынка фарминдустрии и каждый из секторов диктует свои требования, формирует профессиональные запросы. Не случайно в российской фарминдустрии остро стоит вопрос о подготовке представителей не только традиционных групп (фармацевтов, провизоров), но и аналитиков, технологов, управленцев, специалистов права.

При этом, обращает внимание появление на российском рынке труда феномена «переизбытка профессионалов». Данные эмпирического исследования RLMS-HSE (по России) показывают, что в условиях заметного превышения предложений на рынке труда над потребностями экономики в квалифицированной рабочей силе, около 60% работников, до трети которых имеют высшее и среднее профессиональное образование, выполняют работу, которая не требует высокой квалификации [2. С. 306]. Подобные ситуации оцениваются как переинвестирование в человеческий капитал. Более того, 44,8% занятых вообще работают по другой специальности и 19,5% по близкой к той специальности, которую получили в учебном учреждении [2. С. 307].

Европейские и российские эмпирические исследования образования как социального ресурса показывают важность образовательного капитала в адаптации индивида, влияние его на социальный статус специалиста и позицию на рынке труда. В этой связи закономерно, что в условиях переходных, трансформирующихся экономик, спрос на качественное профессиональное образование возрастает и фармацевтическое образование не является исключением. Однако при этом возникает закономерный вопрос о том, что такое качественное фармацевтическое образование и какие образовательные программы должны разрабатываться и применяться для того, чтобы сформировать у студентов определенный набор профессиональных компетенций, который предъявляет современный фармацевтический рынок?

## ЛИТЕРАТУРА

1. «Фарма-2020»: госпрограмма, которая работает. Интервью с замминистра промышленности и торговли Сергеем Цыбой. URL/http://

minpromtorg.gov.ru/press-centre/news/#!farma2020_gosprogramma_kotoraya_rabotaet (режим доступа 15.09.2016).

2. Козырева П.М. Образование и трудоустройство: возможности и реальность / Ежегодник. – 2015.

## АККРЕДИТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**Маркова В.А., Марченко Н.В., Ладутько Ю.М.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведен анализ нормативных правовых документов, регламентирующих формирование системы аккредитации специалистов, а также изучен первый опыт российской практики оценки специалистов фармацевтического профиля.

***Ключевые слова**: аккредитация специалистов, фармацевтическое образование, непрерывное медицинское образование.*

Одной из отличительных особенностей фармацевтического рынка является социальная значимость представляемых на нем лекарственных средств и медицинских изделий. От безопасности данных категорий товаров зависит качество жизни людей, а наличие высококвалифицированных специалистов фармацевтической отрасли – необходимая составляющая обеспечения качества обращения лекарственных средств и медицинских изделий.

В развитии современного фармацевтического образования можно выделить две новые тенденции – внедрение системы непрерывного медицинского и фармацевтического образования, а также появление с 2016 года совершенно новой процедуры – аккредитации специалистов.

На основании статьи 69 федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», право на осуществление фармацевтической деятельности в России будет предоставлено только лицам, отвечающим в обязательном порядке двум требованиям:

– получившими фармацевтическое образование в Российской Федерации в соответствии с утвержденными федеральными государственными образовательными стандартами;

– имеющими свидетельство об аккредитации специалиста.

До настоящего времени аккредитация специалистов не была предусмотрена законодательством Российской Федерации – указанный пре-

цедент является совершенно новым подходом к процессу организации фармацевтической деятельности, и естественно, затрагивает систему фармацевтического образования.

Федеральный закон № 323-ФЗ трактует аккредитацию, как «процедуру определения соответствия готовности лица, получившего высшее или среднее медицинское или фармацевтическое образование, к осуществлению медицинской деятельности по определенной медицинской специальности либо фармацевтической деятельности». Закон также определяет общий порядок: аккредитация производится после окончания освоения специалистом профессиональных образовательных программ фармацевтического образования, один раз в пять лет, в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. До начала 2016 года кроме федерального закона № 323-ФЗ, не было других нормативных документов, определяющих порядок проведения аккредитации специалистов. То есть была определена лишь общая стратегия, а механизмы системы аккредитации формировались и внедрялись в практику в условиях достаточно ограниченного времени. В первую очередь необходимо было решить такие вопросы, как:

– разработка и утверждение нормативных документов, регламентирующих порядок проведения аккредитации фармацевтических специалистов;

– определение статуса, полномочий и требований, предъявляемых к организациям, осуществляющим аккредитацию специалистов;

– создание аккредитационных инструментов для оценки квалификации;

– определение порядка прохождения аккредитации;

– создание единой правовой, методической и материально-технической базы системы аккредитации специалистов.

В соответствии с приказом Минздрава России от 02.06.2016 № 334 «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов» определены следующие виды аккредитации:

1. Первичная аккредитация выпускников вузов проводится в отношении выпускников высших и средних образовательных учреждений медицинского и фармацевтического профиля;

2. Первичная специализированная аккредитация (аккредитация специалистов, освоивших программу ординатуры, освоивших новую квалификацию или получивших новый навык в рамках своей квалификации, специальности);

3. Повторная (периодическая) аккредитация, осуществляемая в общей системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования на базе первичной аккредитации выпускника или первичной специализированной аккредитации.

У каждого из представленных видов аккредитации существуют свои специфические цели и задачи, для каждого из которых необходимо подготовить комплект организационно-методических документов. Учитывая, что аккредитация специалистов начала осуществляться с 01.01.2016 года поэтапно, первоочередной задачей стало формирование подсистемы первичной аккредитации выпускников вузов.

Приказом Минздрава России от 25.02.2016 г. № 127н определены сроки прохождения аккредитации специалистами медицинского и фармацевтического профиля. С 01.01.2016 г. первичную аккредитацию проходят лица, получившие после 01.01.2016 г. высшее образование по специальностям «Фармация» и «Стоматология». С 01.01.2017 г. первичную аккредитацию начнут проходить выпускники вузов по всем медицинским специальностям.

В Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии процедура первичной аккредитации для 138 выпускников фармацевтического факультета была проведена с 27.06 по 05.07.2016 г. Все аккредитуемые успешно прошли 3 этапа – тестирование, проверку практических навыков и собеседование (70% и более правильных ответов и действий) и были признаны аккредитационной комиссией прошедшими процедуру аккредитации. В течение трех дней после окончания процедуры каждому аккредитованному была выдана выписка из итогового протокола заседания аккредитационной комиссии.

В ходе проведенного исследования сделаны следующие выводы:

1. Включение всех фармацевтических и медицинских работников в систему аккредитации позволит создать единую базу данных (регистр специалистов), содержащую данные по уровням профессиональной компетентности медицинских и фармацевтических работников, а также получить достоверную информацию об обеспеченности кадрами учреждений сферы здравоохранения.

2. В отличие от сертификации преимущество аккредитации специалиста состоит в том, что до 2016 года выпускник вуза с дипломом провизора мог занимать только должность «фармацевта» (специалист со средним фармацевтическим образованием). Для получения права занимать должность «провизора» (специалист с высшим фармацевтическим образованием) выпускник вуза должен был пройти обучение в интернатуре, после чего он получал сертификат специалиста. Новация аккредитации заключается в том, что выпускник вуза, имеющий свидетельство об аккредитации, может сразу занимать должность провизора.

3. Данные регистра специалистов, сформированного в рамках системы аккредитации, позволят строить достоверные прогнозы перспективной потребности в кадрах с расчетом затрат на их обучение, в результате чего управление кадровыми ресурсами отрасли станет более эффективным.

4. Создание системы аккредитации позволит повысить мотивацию работников к поддержанию и повышению уровня своей квалификации. Выпускник вуза, получивший диплом провизора, будет иметь право занимать рядовые должности в фармацевтических организациях. Чтобы иметь возможность в перспективе занять должность руководителя аптечной организации или работать в центрах контроля качества лекарственных средств, в научно-исследовательских организациях, в системе судебно-медицинской экспертизы, выпускники должны будут пройти обучение в ординатуре. В ближайшее время необходимо законодательно закрепить возможность занимать определенные должности в зависимости от уровня полученного образования.

5. Повышение мотивации к совершенствованию своих профессиональных навыков может быть достигнуто и за счет изменения системы учета и выбора конкретных образовательных модулей: мастер-классов, тренингов, семинаров и вебинаров. В системе непрерывного медицинского образования будут учтены образовательные циклы с использованием дистанционных интерактивных технологий, позволяющих оперативно доносить до работников информацию по актуальным изменениям, происходящим в сфере обращения лекарственных средств.

6. Критерии аккредитации разработаны на основе профессионального стандарта «Провизор» и едины для всех вузов, осуществляющих подготовку специалистов фармацевтического профиля (вузы Минздрава, классические и региональные университеты, негосударственные вузы), что позволит осуществлять объективную оценку компетенций специалистов.

В целом, аккредитация специалистов отличается от сертификации более специализированной направленностью, является прозрачной процедурой допуска специалистов к фармацевтической деятельности, и в совокупности с практикоориентированным образованием, в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами, позволит обеспечивать отрасль профессиональными специалистами, владеющими актуальными компетенциями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2011. – № 48. – Ст. 6724.

2. Об утверждении Положения об аккредитации специалистов: Приказ Минздрава России от 02.06.2016 г. № 334н.

3. Неволина Е.В. Свидетельство об аккредитации – это допуск в профессию // Новая аптека. – 2016; 8: 10-12.

# РОЛЬ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ И УЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ В ПОДГОТОВКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КАДРОВ

**Меликсетян А.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведён сравнительный анализ производственной и учебной практики в Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии. Проанализировано количество зачётных единиц трудоёмкости, приходящихся на отдельные виды производственной и учебной практики.

***Ключевые слова:*** *производственная практика, учебная практика, зачётные единицы трудоёмкости.*

Путь к познанию любых предметов и явлений лежит через практику. В значительной мере это относится к подготовке молодых специалистов в высших и средних учебных заведениях, где только производственная практика дает первое представление о сущности и особенностях той специальности, которой совсем еще молодые люди хотят посвятить свою жизнь. В идеальном случае каждое учебное заведение должно иметь возможность обеспечить студентам познание азов профессии на конкретном профильном производстве [1].




Рисунок 1.

На данной диаграмме (рис. 1) представлено количество зачётных единиц трудоёмкости (ЗЕТ), которое приходится на производственные практики в соответствии с учебным планом, утверждённым в 2015-м году.

Наибольшее количество ЗЕТ приходится на практику по управлению и экономике аптечных организаций – 56. Меньше всего на практику по заготовке и приёмке лекарственного сырья – 8. На практики по фармацевтической технологии и контролю качества лекарственных средств по 24 ЗЕТ. Всего на производственную практику приходится 112 ЗЕТ.




Рисунок 2.

На диаграмме (рис. 2) представлено количество зачётных единиц трудоёмкости (ЗЕТ), которое приходится на учебные практики в соответствии с учебным планом, утверждённым в 2015 году. Наибольшее количество ЗЕТ приходится на практику по фармакогнозии – 20. Меньше всего на фармацевтическую пропедевтическую практику и медицинскую ознакомительную практику по 4. На полевую практику по ботанике – 12 ЗЕТ, на практику по общей фармацевтической технологии – 8 ЗЕТ. Всего на учебную практику приходится 48 ЗЕТ.

На диаграмме (рис. 3) представлена динамика изменения количества зачётов у студентов 1-5 курсов фармацевтического факультета Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии (СПХФА), в период с 2010 по 2015 год. Согласно учебному плану, утверждённому в 2010 году, больше всего зачётов сдают на 1-ом и 3-ем курсе по 10. Меньше всего на 5 курсе – 5 зачётов. На 2 и 4 курсах по 6 зачётов.

На диаграмме (рис. 4) представлено количество зачётов, согласно учебным планам, утверждённым в 2010-м, 2011-м, 2012-м, 2014-м и 2015-м году. Можно заметить тенденцию снижения общего числа зачётов. Если в 2010-м году запланировано 39, то в 2015-м уже 32 на семь меньше. В частности по философии остался только экзамен, в 2010-м году был и

зачёт и экзамен. По иностранному языку в 2015-м году к зачёту добавили экзамен. Экзамен по высшей математике и биологии был заменён на зачёт. Экзамен по физике убрали из программы в 2012-м году. Так же сократили зачёты по физиологии с основами анатомии, микробиологии, патологии, биологической химии, клинической фармакологии, фармакогнозии. По фармацевтической химии сократили количество зачётов и экзаменов. Зачёт по биотехнологии заменили экзаменом.

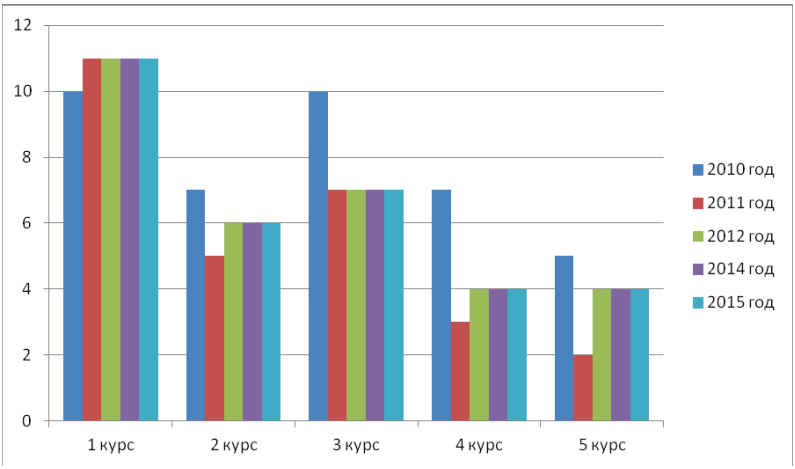



Рисунок 3. Общее количество зачетов.




Рисунок 4. Общее количество зачетов
на фармацевтическом факультете СПХФА.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Шафронов О.Д. Связь с производством – важное звено в подготовке специалистов / О.Д. Шафронов, Е.А. Крымова, Н.А. Большова // Агрохимический вестник. – 2011; 2: 39-40.

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА В САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ АКАДЕМИИ

**Меликсетян А.А., Маркова В.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В статье проанализировано количество учебных дисциплин, представленных на фармацевтическом факультете Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, в период с 2010-го по 2015-й год. Также представлено общее количество академических часов, приходящихся на блоки дисциплин.

***Ключевые слова:*** *профессиональный цикл, блок дисциплин, количество дисциплин, естественнонаучный цикл.*

Инновации в образовании – это актуально значимые и системно самоорганизующиеся нововведения, возникающие на основе разнообразия инициатив и новшеств, которые становятся перспективными для эволюции образования, позитивно влияют на развитие всех форм и методов обучения [1].

На современном этапе глобальные изменения задач и содержания высшего профессионального образования ориентированы на выработку качественно новой модели подготовки специалистов к жизни и деятельности в условиях постиндустриального, информационного общества, а также формирования у них совершенно новых, необходимых для этих условий личных качеств и навыков [2].

Разработка стратегии устойчивого развития на основе совершенствования высшего профессионального образования в аспекте международного сотрудничества в процессе согласования перспективных интересов субъектов экономических отношений выступает в качестве важнейшей задачи, успешное осуществление которой определяет более высокий качественный уровень социально-экономического развития России в перспективе и ее место среди развитых рыночных стран. Сфера высшего

профессионального образования является ведущей отраслью производства человеческого и инновационного капитала, главным вектором развития, который обеспечивает его интенсивный количественный и качественный экономический рост в долгосрочной перспективе [3].

На диаграмме (рис. 1) представлено количество дисциплин, входящих в гуманитарный, социальный и экономический цикл, математический и естественнонаучный цикл и профессиональный цикл, в соответствии с учебными планами, утверждёнными в 2010, 2011 и 2014 годах в Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии (СПХФА) на фармацевтическом факультете. На диаграмме видно, что в рассматриваемый период уменьшилось количество дисциплин по гуманитарному, социальному и экономическому циклу, а также увеличилось количество дисциплин по математическому и естественнонаучному циклу и профессиональному циклу.

На диаграмме (рис. 2) представлено количество часов, приходящихся на гуманитарный, социальный и экономический цикл, математический и естественнонаучный цикл и профессиональный цикл в соответствии с учебными планами, утверждёнными в 2010, 2011 и 2014 годах в СПХФА на фармацевтическом факультете. На диаграмме видно, что в рассматриваемый период уменьшилось количество часов по гуманитарному, социальному и экономическому циклу, а также увеличилось количество дисциплин по математическому и естественнонаучному циклу и профессиональному циклу.

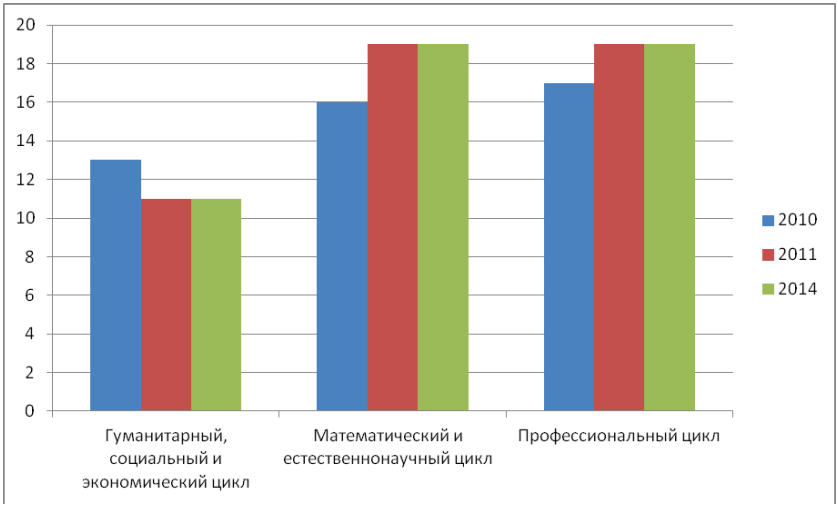



Рисунок 1. Количество учебных дисциплин на фармацевтическом факультете.

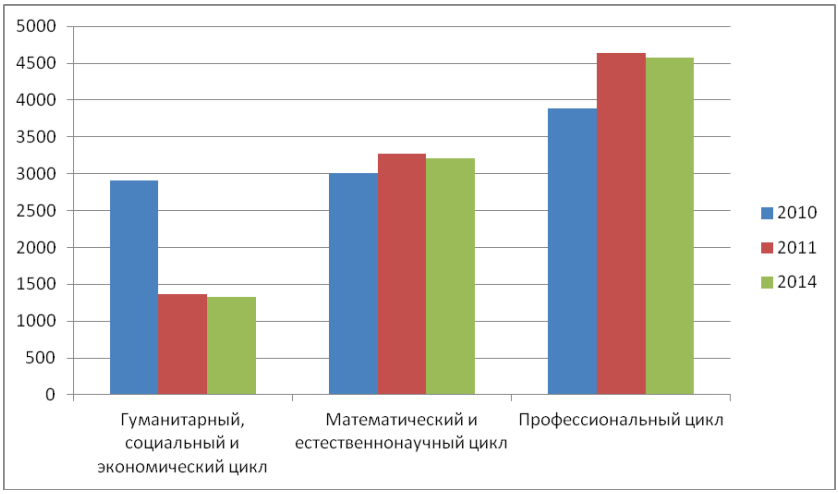



Рисунок 2. Общее количество академических часов, приходящихся на блоки дисциплин.

Можно сделать вывод, что за исследуемый период увеличилось количество учебных дисциплин на фармацевтическом факультете в каждом из трёх циклов. Также возросло количество академических часов, приходящихся на блоки дисциплин. Наибольшему увеличению подверглись математический и естественнонаучный цикл и профессиональный цикл.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Панкратова М.Е. Государственная политика в сфере высшего профессионального образования и совершенствование её качества через систему поддержки инновационной деятельности / М.Е. Панкратова, Н.Ю. Рашева // Современное право. – 2013; 5: 34-39.

2. Чхутиашвили Л.В. Роль инновационного юридического образования на современном этапе развития России / Л.В. Чхутиашвили // Юридическое образование и наука. – 2011; 1: 22.

3. Растеряева Т.В. Совершенствование высшего профессионального образования в аспекте международного сотрудничества в процессе согласования перспективных экономических интересов / Т.В. Растеряева // Современные наукоёмкие технологии. – 2008; 5: 18-19.

# ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ В РАБОТЕ ПРОВИЗОРА

**Моисеева А.М., Лукашов Р.И., Веремчук О.А., Моисеев Д.В.**
**Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь**

Рассмотрены факторы, определяющие роль фармацевтической биотехнологии в работе провизора на фоне развития биотехнологического сектора в мировой науке и экономике.

***Ключевые слова**: фармацевтическая биотехнология, преподавание, провизор.*

Биотехнология – это отрасль знаний, изучающая и разрабатывающая методы получения биологически активных веществ и, в частности, лекарственных средств, при помощи биологических объектов: микроорганизмов, клеток животных и растений. Биотехнология прошла длинный путь в своем развитии, и, несомненно, открывающиеся перспективы этой науки ещё более впечатляющи. В XXI веке биологические технологии становятся наиболее интенсивно развивающимися отраслями мировой науки, меняющими обычные подходы в медицине и фармакологии. Согласно данным исследовательской компании Gartner, по итогам 2014 года годовой объем мирового рынка биотехнологий оценивался в 270 млрд. долларов. Он растет на 10–12% в год и по прогнозам к 2020 году достигнет 600 млрд. долларов. Эта сумма сопоставима с общей стоимостью всех компьютерных устройств – ноутбуков, планшетов, телефонов, – проданных в мире в 2014 году [1].

Биотехнология обеспечивает производство многих лекарственных средств: антибиотиков, витаминов, ферментов, аминокислот, сывороток, вакцин; дает возможность создания трансгенных микроорганизмов. Успехи биотехнологии используются в генной инженерии при создании векторных конструкций для генодиагностики и терапии заболеваний. В настоящее время в фармации как минимум третья часть лекарственных средств от общего объема производимых лекарств получена с использованием биотехнологических методов. Около половины всех разрабатываемых в мире препаратов – это биотехнологические лекарственные средства. Первое место в мире по выпуску биотехнологической продукции занимает США, которая ежегодно выделяет 3 млрд. долларов на поддержку фундаментальных исследований в области медицины, из которых 2,5 млрд. долларов относится к области биотехнологии. Второй страной по выпуску биотехнологической продукции является Япония, третье место – за Израилем [2].

Российский фармацевтический рынок ежегодно демонстрирует двузначные темпы роста в денежном выражении. По данным аналитического агенства DSM Group, в 2013 году его объем увеличился на 14% и превысил 1 трлн. рублей (32,8 млрд. долларов). На долю биотехнологических препаратов приходится 8,5% или 2,8 млрд. долларов. При этом на мировом фармацевтическом рынке на долю биопрепартов приходится свыше 20%. Ожидается, что к 2018 году объем продаж увеличится на 80% и составит 5,1 млрд. долларов, что эквивалентно 2% от мирового рынка [3].

В последние годы в странах ЕврАзЭС задействован ряд инструментов поддержки развития биотехнологий. Наряду с информационными и нанотехнологиями, биотехнологии были определены в качестве ключевых направлений инновационного развития российской, белорусской, казахстанской экономики. С целью выработки долгосрочной государственной стратегии в сфере биотехнологий были утверждены «Комплексная программа развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года» и федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Развитие биотехнологического сектора экономики в Беларуси началось с 2007 года, когда в стране был принят ряд концептуальных документов, направленных на освоение производства биоматериалов и внедрение их в различные сферы жизнедеятельности страны. В целях стимулирования развития биотехнологической отрасли была утверждена «Концепция развития фармацевтической и биотехнологической промышленности Республики Беларусь на 2011–2015 годы и на период до 2020 года».

Современный провизор должен знать биотехнологию в рамках своей профессии, работая на отечественном рынке лекарственных средств, тесно интегрированном с мировым производством лекарственных препаратов. Сегодня бизнес в области лекарственных средств, чтобы выстоять в конкуренции огромного числа производителей, предполагает знания специалиста в области не только применения, но и получения медицинских препаратов на основе как тонкой химической технологии, так и биотехнологии [2].

Кроме этого, с каждым годом увеличивается количество биотехнологических предприятий, и их потребность в компетентных специалистах с высшим фармацевтическим образованием. Это требует усиления кооперации «производство-наука-образование» и поддерживается на государственном уровне путём создания региональных кластеров и содействие реализации региональных программ развития биотехнологий.

Тем не менее, количество специалистов, способных работать в биотехнологических лабораториях, на сегодняшний день крайне ограничен-

но. Молодые выпускники зачастую не обладают практическими навыками и не умеют работать самостоятельно, по этой причине приходится расходовать дополнительные средства на их переобучение.

Изучение дисциплины «фармацевтическая биотехнология» на фармацевтическом факультете дает провизору знание основ получения биотехнологическими методами таких широко применяемых в медицине групп лекарственных средств, как антибиотики, витамины, ферменты и др. Студент должен также получить определенные знания о процессах и аппаратах биотехнологического производства данных лекарственных средств. Кроме этого, при изучении курса «фармацевтическая биотехнология» предусматривается получение студентами умений и навыков по биотехнологическим способам производства, биосинтезе, выделении и очистке лекарственных средств, а также контролю их качества. Необходимость дисциплины «фармацевтическая биотехнология» обусловлена подготовкой современного провизора, ориентирующегося в области фармацевтического анализа лекарственных средств биотехнологического происхождения.

Кроме того, работа современных биотехнологических предприятий характеризуется строгой регламентацией и планированием производства. Поэтому большое значение приобретает умение выпускников-провизоров при работе на биотехнологическом производстве разрабатывать технологические регламенты на конкретные лекарственные препараты. Все технологические процессы производства лекарственных средств проводятся в определенных стандартных условиях, предусмотренных правилами GMP и типовыми технологическими регламентами. Знание основных нормативных документов, касающихся производства, контроля качества и хранения лекарственных препаратов, умение использовать эти знания при составлении нормативной документации позволяет будущему специалисту участвовать в разработке и выпуске высококачественного готового продукта [4].

Важным фактором, определяющим роль биотехнологии в медицинском обеспечении а, следовательно, в работе провизора, становится возрастающее применение биопрепаратов в медицине, включение их в схемы лечения широкого перечня заболеваний [5]. Растущее число хирургических вмешательств, а также успехи трансплантологии определяют рост спроса на медицинские изделия из биосовместимых и биоразлагаемых материалов. Расширение национального календаря прививок стимулирует рост рынка вакцин, а фокус на превентивную медицину способствует расширению сегмента лабораторной диагностики, включая создание новых диагностических систем, поиск новых биомаркеров.

Все перечисленные факторы наряду с государственным финансированием программ импортозамещения, а также кластерной политикой,

способствующей привлечению инвестиций, определяют дальнейший прогресс рынка биотехнологических лекарственных средств, делая знание биотехнологии обязательным для успешной работы специалиста-провизора.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Будник О. На пути к биоэкономике [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://vc.ru/p/generations-biotech.

2. Сазыкин Ю.О., Орехов С.Н., Чакалева И.И., под ред. Катлинского А.В. Биотехнология. – М.: Академия, 2008. – 256 с.

3. ОАО «РВК»: Обзор рынка биотехнологий в России и оценка перспектив его развития [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://www.rusventure.ru/

4. Панкрушева Т.А., Чекмарева М.С., Маравина И.Н. Организация внеаудиторной самостоятельной работы по биотехнологии // «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ»: материалы 4-й всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармобразование 2010». Часть I. «Методологические подходы к совершенствованию фармацевтического образования». – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2010. – 178 с.

5. Моисеева А.М., Моисеев Д.В., Веремчук О.А. и соавт. Препараты моноклональных антител в Республике Беларусь // Вестник ВГМУ. – 2016; 1: 85-92.

## ПЕРСПЕКТИВЫ КАФЕДРЫ ИММУНОБИОТЕХНОЛОГИИ ФГБОУ ВО СПХФА МИНЗДРАВА РОССИИ В ПОДГОТОВКЕ КАДРОВ ДЛЯ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

**Наркевич И.А., Красильников И.В., Басакина И.И.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В статье рассматривается опыт Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии в подготовке кадров для работы на предприятиях биотехнологической отрасли, в частности представлен вектор деятельности нового структурного подразделения – кафедры иммунобиотехнологии на базе ФГУП «Санкт-Петербургский научно-иссле-

довательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактерийных препаратов» ФМБА России.

***Ключевые слова:*** *биотехнология, фармацевтическое образование.*

На протяжении последних десятилетий биофармацевтическая отрасль считается одной из наиболее быстро развивающихся сфер, как в Российской Федерации, так и за рубежом, а специалисты биотехнологического профиля в настоящее время занимают ведущие места среди специальностей, которые являются наиболее востребованными и перспективными [1-3].

Уровень инновации и динамизма в современной биофармацевтической науке и промышленности очень высок. Возрастающий объем информации требует развития у студентов не только навыков работы с инновационными материалами, оборудованием и технологиями, но и творческих способностей и критических навыков мышления, позволяющих принимать собственные решения на основании полученных ими знаний по биотехнологии. Поэтому основная задача – подготовка специалистов с пониманием характера проблем, связанных с высокотехнологичной биофармацевтической промышленностью. В этом отношении следует делать акцент не просто на передачу знаний, но и на ориентации и умения, а также способность использования и переработки знаний для практического применения и развитие навыков самостоятельно решать вопросы в процессе будущей трудовой деятельности [4].

В условиях стремительно развивающейся медицинской биотехнологии подготовка будущего специалиста должна быть основана на постоянном взаимодействии высшего учебного заведения, науки и современных биофармацевтических предприятий [1].

Учитывая вышеизложенное, роль высших учебных заведений медицинского профиля увеличивается, при этом обращает на себя внимание то обстоятельство, что среди ведущих кафедр этого направления – кафедра биотехнологии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, кафедра биотехнологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, кафедра медицинских нанобиотехнологий Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова [1].

Важно отметить, что Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия постоянно ведет работу по сотрудничеству с зарубежными и отечественными производителями, реализуя ряд проектов в рамках партнерских соглашений, в т.ч. с такими компаниями как Pfizer и «Биокад».

В июле 2016 года с целью подготовки обучающихся по актуальным направлениям науки и техники в области биотехнологии Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего

образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава России) реализован проект по созданию и обеспечению деятельности базовой кафедры иммунобиотехнологии, являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава России и осуществляющей свою деятельность на базе Федерального государственного унитарного предприятия «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактерийных препаратов» Федерального медико-биологического агентства России (ФГУП СПбНИИВС ФМБА России).

Ключевой задачей базовой кафедры является практическая подготовка обучающихся по образовательным программам, путем выполнения части образовательной программы соответствующего профиля, направленной на формирование, закрепление и развитие умений и компетенций с учетом требований рынка труда и включающей возможность проведения всех видов учебных занятий и осуществления научной деятельности. Обучение на кафедре позволит получить глубокие знания в области создания современных иммунобиопрепаратов, организации производства иммунобиологических лекарственных средств, технологий получения препаратов различной номенклатуры и методов контроля качества сырья, промежуточных продуктов и готовой продукции.

На сегодняшний день на факультете промышленной технологии лекарств СПХФА уже обучаются 15 студентов по направлению от ФМБА России, в том числе и от СПбНИИВС, осуществляя, таким образом, целевую подготовку специалистов для фармацевтических предприятий.

Базовая кафедра обеспечивает учебный процесс по следующим специальностям/направлениям подготовки: 19.00.00 «Биотехнология», 33.00.00 «Фармация».

Подготовка обучающихся на кафедре иммунобиотехнологии предусматривает освоение ими в соответствии с учебным планом основной образовательной программы учебных дисциплин, прохождение практик, выполнение научно-исследовательской работы.

ФГУП СПбНИИВС ФМБА России обеспечивает предоставление помещения и содействует в доступе к научно-экспериментальному, исследовательскому и вспомогательному оборудованию лабораторий, необходимых для проведения на высоком учебно-методическом и научном уровне занятий, выполнения НИР, выпускных квалификационных работ со студентами и магистрантами, а также квалификационных работ на соискание ученой степени.

На кафедре активно идет работа по реализации магистерских программ «Производство иммунобиологических препаратов» и «Технология

парентеральных лекарственных средств» по направлению подготовки 19.04.01 Биотехнология. Это позволяет магистранту выполнить выпускную квалификационную работу на тему в рамках основных научных программ СПбНИИВС и дает возможность быть вовлеченным в практическую деятельность предприятия.

В заключении следует отметить, что проект по созданию базовой кафедры способен не только осуществлять подготовку специалистов, позволяющую углубить профессиональные знания и совершенствовать специфические навыки в области биотехнологических новаций, необходимые для современной фармацевтической промышленности России, но и содействовать трудоустройству выпускников в ФГУП СПбНИИВС ФМБА России и другие профильные организации.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Григорьева Е. Я б в биотехнологи пошел // Фармперсонал. – 2013; 10 (251) май 28, 2013 г. URL: http://pharmpersonal.ru/publs/statji/novaja-rynok-truda/ja-b-v-biotexnologi-poshel.html (дата обращения 30.09.2016).

2. Stoimenova A., Savova A., Manova M. et al. Pharmaceutical biotechnology in pharmacy education: USA pharmacy schools // Biotechnol. & biotechnol. eq. – 2011; 25(3): 2533-2537.

3. Savova A., Mitov K., Stoimenova A. et al. Pharmaceutical biotechnology education in the pharmacy curriculum at European universities // Biotechnol. & biotechnol. eq. – 2012; 26(4): 3187-3191.

4. В Петербургском институте вакцин и сывороток создана кафедра иммунобиотехнологии URL: http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/v-peterburgskom-institute-vaktsin-i-syvorotok-sozdana-kafedra-immunobiotexnologii.html#.V_GDTMbrGIU (дата обращения 30.09.2016).

## ГУМАНИТАРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗНАНИЙ

**Неронов А.В., Неронова М.Ю.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Рассматривается роль гуманитарных знаний в процессе подготовки квалифицированного специалиста, способного эффективно адаптироваться к условиям современной профессиональной деятельности, при этом профессиональная деятельность понимается как разновидность социокультурной деятельности.

***Ключевые слова:*** *компетентность, компетенции, образовательные требования, социализация, социальные институты, профессиональные требования, адаптация к социальной среде и профессиональным требованиям.*

Роль гуманитарной компоненты в формировании профессиональных знаний слишком значительна, и её не возможно полностью раскрыть не только в рамках кратких тезисов, но и в формате статьи. Здесь мы хотим коснуться роли гуманитарных знаний в процессе подготовки выпускников ВУЗа к профессиональной деятельности. Понятно, что каждый специалист обязан обладать знаниями, умениями и навыками в рамках избранной профессии. И здесь принято использовать соответствующие понятия: «компетенции» и «компетентность». В современной вузовской педагогике уже давно ведется дискуссия по поводу компетенций и компетентности. Под компетенциями обычно понимают отдельные качества, необходимые любому современному специалисту для успешной профессиональной деятельности. Под компетентностью понимается такое свойство личности, которое гарантирует высокий профессионализм. Компетентность можно рассматривать как систему, элементами которой являются компетенции, а сами компетенции представляют собой совокупность знаний и навыков, которые усвоены человеком [1].

Если рассмотреть выделенный вопрос шире, то речь идет о том, как в процессе высшего образования одновременно выполнить основные образовательные требования государства и профессиональные требования работодателей, например, руководителей аптек, представителей фармацевтических предприятий и т.д. Отметим, что главным заказчиком в области образования выступает государство, которое формирует основные принципы образовательной политики [2]. Требования государства носят общий характер, и они отражены в общекультурных или универсальных компетенциях. Это связано с тем, что государству, прежде всего, нужны не рабочие, инженеры или провизоры, а успешно социализированные граждане, способные эффективно выполнять социальные роли рабочих, инженеров и провизоров. На основании требований предприятий, заинтересованных именно в функциональных возможностях будущего специалиста, формируются общепрофессиональные и профессиональные компетенции.

Всякая человеческая деятельность есть деятельность социокультурная. Никакой другой значимой личной и общественной деятельности люди не совершают, если не рассматривать состояний сна или нарушений психической деятельности. Процессы образования и процессы профессиональной работы людей после завершения образования это раз-

ные виды социокультурной деятельности. Одной из задач современной системы высшего образования является подготовка выпускника ВУЗа к профессиональной деятельности на профильном предприятии. Отметим, что все организованные виды социальной деятельности, включая образование, представляет собой социальные институты. В социокультурном поле любого общества существуют институты семьи, государства, науки, права, религии, идеологии и даже гостеприимства. То есть, социальная деятельность как целое состоит из отдельных социальных институтов, в рамках которых осуществляется та или иная *конкретная* социальная деятельность. Социализация, формируя личность, готовит индивида к жизни в границах социальных институтов, в ходе чего люди осваивают социальные роли и обучаются выполнять институциональные требования, что позволяет им в дальнейшем успешно адаптироваться к изменениям социальной среды.

Отметим, что современный специалист проводит на предприятии только половину своей сознательной жизни. Вторая её половина связана с реализацией личных потребностей в общении, дружбе, любви, увлечениях, физической культуре, в удовлетворении бытовых потребностей и т. д. При этом значительная, если не наибольшая, часть жизненных мотиваций современного человека лежит именно в той сфере жизни, что расположена за пределами профессиональной деятельности. И с этим ничего нельзя поделать. Предположим, что у специалиста имеются проблемы с жильем, личной жизнью, со здоровьем или с самоидентичностью. В подобных случаях ждать от такого работника хороших результатов его труда не приходится. Это как «фронт без надлежащего тыла». Понятно, что для успешного построения указанного «тыла» человеку также нужны соответствующие знания, умения и навыки, за формирование которых в процессе образования, прежде всего, отвечают гуманитарные дисциплины, поскольку науки естественные и специальные в первую очередь настроены на разработку «производственного фронта». Отсюда становится ясной необходимость роста гуманитарной составляющей образования в негуманитарных ВУЗах, как со стороны количества, так и со стороны качества, преподаваемых дисциплин. Выходя во взрослую жизнь, молодые люди должны обладать не только профессиональной, но и социальной компетентностью, без которой их профессиональные знания, умения и навыки могут оказаться не востребованными или нереализованными в полной мере. Сегодня специалисту, помимо профессиональных знаний, необходимы знания национальной истории, религии, политики, философских учений, этики и эстетики, научной психологии, культурных особенностей других народов, владение навыками этикета и межличностного общения, а также презентации результатов своей деятельности, так как

именно они являются залогом успешной адаптации к современной социальной среде. Только через формирование развитого и упорядоченного мировоззрения, можно получить полноценную личность, способную реализовать свою профессиональную компетентность.

Еще одним аргументом в пользу гуманитарного знания, является необходимость профессиональной адаптации выпускника к условиям трудовой деятельности. Согласно основателям социологии знания П. Бергеру и Т. Лукману [3], социальные институты, представляют особые своеобразные подмиры внутри социальной реальности со своими специфическими правилами, установками, оценками, дресс кодами и т.д., а студент, завершая обучение и начиная трудовую деятельность, переходит из институционального подмира высшего учебного заведения в новый институциональный подмир своей профессиональной деятельности. Отсюда следует, что ВУЗ не сможет в полной мере воссоздать те условия, с которыми выпускник столкнется в своей профессиональной деятельности, а, следовательно, специальные дисциплины, могут только заложить основу для формирования профессиональных компетенций, которые будет приобретать сам выпускник на основе практический опыта. Что же касается общекультурных компетенций, то их осознанное целенаправленное формирование возможно только в процессе образования, и прежде всего, в ходе освоения гуманитарных дисциплин.

Если же мы хотим подготовить студентов к профессиональной деятельности, нужно обучить их быстрому и эффективному приспособлению к условиям и требованиям работы на профильных предприятиях. Здесь мы снова возвращаемся к терминам компетенций и компетентности. Как упоминалось выше, невозможно в ходе процесса вузовского образования адекватно передать все необходимые для последующей работы компетенции. Зато можно построить учебный процесс таким образом, чтобы он, в определенной мере, учитывал характер будущей профессии. Для этого необходимо знать основной перечень требований к молодому специалисту со стороны работодателей. Притом, все эти требования должны быть адаптированы к условиям возможностей образовательного учреждения. Например: молодому специалисту необходимо обладать дисциплинированностью в сочетании с инициативой. А также – умением продуктивного делового общения. Кроме этого – способностью решать задачи от постановки проблемы до ее полного разрешения. И так далее. В этом случае можно формировать лекционную и семинарскую работу с учетом формирования у студентов выделенных качеств, которые помогут им в будущем быстро приспособиться к условиям и требованиям производственного социального института.

Обратим внимание, что речь идет не столько о создании неких конкретных профессиональных компетенций, сколько о формировании

определенных качеств и способностей, благодаря которым можно легко и быстро освоить профессию, в которой требуется наличие именно таких качеств и способностей. Для сравнения можно взять спорт. Если человек решил заняться футболом, то ему надо обладать хорошим здоровьем, уметь быстро бегать, обладать выносливостью, хорошо взаимодействовать с коллективом таких же игроков и так далее. Все это еще далеко от таких «футбольных компетенций» как техника ведения мяча, техника паса, удара по воротам и тому подобное, но все это будет быстро освоено на базе уже имеющихся качеств и способностей, о которых сказано выше. С другой стороны, вопрос о том, какие именно свойства и качества необходимы для овладения той или иной профессией в рамках определенного предприятия как институционального подмира, до сих пор остается открытым. Решить эту проблему можно только в тесном сотрудничестве между ВУЗом и профильными предприятиями, поскольку формирование необходимого списка качеств и способностей возможно лишь как результат взаимного компромисса, тем более пока не существует общепринятой институциональной формы такого рода взаимоотношений. И потому работодатели нередко волюнтаристски формулируют свое видение того что нужно молодому специалисту, игнорируя серьезное объективное изучение этого вопроса, а работники ВУЗов растерянно мечутся между необходимостью выполнять требования государственной программы и желанием учитывать запросы со стороны профильных предприятий, работающих в условиях рыночных отношений. Исходя из сказанного, можно сделать заключение, что постановка такой задачи уже назрела, а также и то, что ее решение возможно путем проведения серьезных социологических исследований, к которым должны быть привлечены заинтересованные и компетентные эксперты как со стороны профильных организаций, так им со стороны профильного для них ВУЗа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Неронова М.Ю. Формирование мотивационного компонента научно-исследовательских компетенций при изучении курса «Поиск научной информации» // Сборник материалов III учебно-методической конференции «Инновации в подготовке кадров для фармацевтической отрасли», Санкт-Петербург, 25 марта 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – С. 132-136.

2. Скоркин О.А. Конструирование гуманитарной компоненты образования в технических ВУЗАХ // Вопросы социальной теории. – 2013-2014; том VII; вып.1-2: 271-278.

3. Бергер П., Лукман Т. Социальное конструирование реальности. Трактат по социологии знания. – М.: «Медиум», 1995. – 323 с.

# НОВАЯ ТРАЕКТОРИЯ ОБУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ НА КАФЕДРЕ ОРГАНИЗАЦИИ И ЭКОНОМИКИ ФАРМАЦИИ

**Пашанова О.В., Лопатина Н.Б., Кривошеев С.А.**
**Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация**

Предложены основные направления совершенствования образовательного процесса преподавания дисциплины «Управление и экономика фармации».

***Ключевые слова:*** *инновации, образовательные технологии, фармацевтическое образование, управление и экономика фармации.*

В 2015 году Первый МГМУ имени И.М. Сеченова вошел в программу государственной поддержки ведущих университетов страны в целях повышения их конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров. Цель «Проекта 5-100» – максимизация конкурентной позиции группы ведущих российских университетов на глобальном рынке образовательных услуг и исследовательских программ. В настоящее время университет становится прототипом федеральной системы непрерывного медицинского и фармацевтического образования, позволяющей готовить специалистов самого высокого класса. Для достижения этой стратегической цели формируется инновационная инфраструктура университета, в рамках существующих академических единиц создаются принципиально новые научно-образовательные подразделения, которые будут работать в условиях государственной поддержки «Проекта 5-100». Помимо научно-исследовательских задач, показателей публикационной активности, институты призваны создавать новые образовательные программы, в том числе совместные с международными университетами.

В связи с поддержанной Международным советом Министерства образования и науки России инициативой совершенствования фармацевтического и биомедицинского образования, кардинальная трансформация коснулась и фармацевтического факультета. Факультет преобразован в департамент образования Института фармации и трансляционной медицины, в состав которого будут также входить научно-образовательные лаборатории.

Перед учебными подразделениями департамента стоит задача разработать принципиально новую модель высшего фармацевтического образования международного уровня, обеспечить реализацию качественно

новых образовательных дисциплин и модулей, чтобы сформировать профиль специалиста нового типа – провизора-исследователя.

Содержание образовательного процесса определяется характером и условиями будущей деятельности провизора, т.е. запросами отрасли. Управление образовательным процессом можно представить в виде модели, где цели обучения определяют весь образовательный процесс, что в свою очередь формирует комплекс приемов, организационных форм, методов и средств обучения [1].

Основную цель подготовки специалистов нового типа кафедра организации и экономики фармации рассматривает как формирование у выпускников способности к активной деятельности, к творческому профессиональному труду, к использованию инновационных технологий. Разработка инноваций выполняется на разных этапах различными экономическими агентами, со своей мотивацией и спецификой деятельности. Связь между ними требует развития специфических «трансфертных» наук, обеспечивающих интеграцию между теоретическими знаниями и решением конкретных практических проблем.

Инновации требуют обучения. Важнейшую роль здесь играет образование, где ключевые вопросы обучения являются частью общего развития и использования новых технологий. Гибкость в освоении нового знания опирается на традиции старой структуры, предыдущего опыта и способствует адаптации к структурным изменениям. Способность поглощать и использовать новые технологии является важнейшим показателем конкурентоспособности как фирм, так и вузов.

Ключевым этапом процесса обучения студентов на кафедре является накопление знаний, умений, навыков и компетенций. Сегодня, когда знания быстро устаревают, важнейшим навыком является поиск достоверной научной и практической информации и умение дифференцировать стремительно растущие потоки информации.

Следующим ключевым процессом является обучение в период практики. Производственная практика по курсу организации фармацевтического дела впервые была введена на кафедре в 1948 году. Проводилась она в течение 3 недель при 4-летнем сроке обучения. Бюджет времени по дисциплине и в том числе по практике увеличивался. Сегодня практическим навыкам уделяется повышенное внимание. Расширение возможностей применения теоретических знаний в практической деятельности студентов непосредственно в процессе обучения требует, в первую очередь, создания таких условий учебно-практической деятельности, когда обучающимся необходимо активно применять имеющиеся теоретические знания для решения конкретных практических задач. Вместе с тем, теоретическая часть зачастую превалирует над практической. Такой подход

к обучению не позволяет обучающимся осмысливать саму информацию с критических позиций, а, следовательно, не развивает в них самостоятельность в работе, способность к творчеству. При этом обучение слабо профилировано на будущую профессию.

Развитие путей повышения качества «производимых» знаний и соответствия их современному уровню развития науки и технологий, внедрения инновационных методов обучения ориентировано на стимулирование интеграции образования и бизнеса. В этих условиях нами были выделены три основных направления совершенствования образовательного процесса преподавания дисциплины «Управление и экономика фармации»:

- развитие специфических «трансфертных образовательных технологий», обеспечивающих интеграцию между бизнесом и образованием;

- улучшение ассимиляции знаний через оптимизацию самостоятельной работы обучающихся, привлечение их к исследованиям, проводимым на кафедре, формирование специалиста нового типа – провизора-исследователя;

- повышение уровня компетенций студентов и интернов в области новых информационных технологий [2, 3].

В настоящее время возрастает роль отечественных специалистов, имеющих опыт практической работы, которые могли бы передать свой опыт в процессе преподавания. Инновационные формы организации подготовки кадров, обеспечивающие новое качество образования, соответствующее современному уровню, возможны только с привлечением в образовательный процесс бизнеса, как заинтересованного звена. При этом к образовательному процессу должны привлекаться лидеры отрасли, достигшие в своем бизнесе значительных результатов, использующие современные инновационные технологии организации и управления предприятиями, способные осуществлять диффузию знаний через различные коммуникационные каналы [1, 2, 4].

Однако объективную независимую оценку качества нашей работы по подготовке кадрового резерва для практической фармации могут осуществить только практические работники, профессионалы высокого уровня. На базе нашего университета открыт Федеральный центр аккредитации медицинских специалистов. Профессорско-преподавательский состав кафедры принимал активное участие в разработке базы контрольно-измерительных материалов для тестирования и аттестации. В 2016 году первые выпускники фармацевтического факультета успешно прошли процедуру первичной аккредитации, их знания и профессиональные компетенции были высоко оценены практиче-

скими работниками – директорами аптек, которые выступили в роли независимых экспертов. Формирование в университете этой инфраструктуры позволит обеспечить единые стандарты, преемственность и независимость оценки профессиональных квалификаций специалистов для всей России.

Новые формы подготовки фармацевтических кадров, обеспечивающие наивысшее качество образования, развитие творческого потенциала обучающихся стали возможны благодаря симбиозу образования и бизнеса, научной теории и современной практики. Комплексный подход к образовательному процессу, ориентированный на заказ общества и обеспечивающий развитие комплекса навыков во время учебы позволит подготовить эффективных специалистов, способных решать сложные задачи, поставленные перед ними современным фармацевтическим рынком.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Лопатина Н.Б., Пашанова О.В., Кривошеев С.А. Современные тренды в совершенствовании фармацевтического образования по дисциплине «Управление и экономика фармации» // Сборник тезисов конференции «Медицинское образование-2015», М., 2015, локальное электронное издание, № Госрегистрации 0321501205, С. 236-237.

2. Кривошеев С.А., Лопатина Н.Б., Пашанова О.В. Инновационные образовательные технологии в подготовке интернов на кафедре организации и экономики фармации // Материалы конференции «Развитие систем фармацевтического обеспечения нужд российского здравоохранения (в рамках XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 23-27 апреля 2012 года). – М.: ЭкООнис, 2012. – С. 63-67.

3. Лопатина Н.Б., Пашанова О.В. Организационные аспекты «производства знаний» в образовательной подсистеме фармацевтической помощи // Вестник развития науки и образования. – 2012; 5: 77-81.

4. Кривошеев С.А., Лопатина Н.Б., Пашанова О.В. Интеграция образования и бизнеса в подготовке интернов на кафедре организации и экономики фармации // Фармация. – 2012; 5: 49-51.

5. Кривошеев С.А., Захарова О.В., Пашанова О.В., Лопатина Н.Б. Пути совершенствования практической подготовки фармацевтических специалистов – интеграция образования и бизнеса // IV Общероссийская конференция с международным участием «Медицинское образование – 2013» / Сборник тезисов конференции (4-5 апреля 2013 года, г. Москва). – М.: Издательство Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, 2013. – С. 263-265.

# ЗНАЧЕНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ В ИЗУЧЕНИИ ДИСЦИПЛИНЫ ПАХТ

**Рубцова Л.Н., Сорокин В.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В статье рассматриваются различные формы самостоятельной работы студентов. Классификация самостоятельной работы, рассмотрены пути повышения эффективности самостоятельной работы.

***Ключевые слова:*** *самостоятельная работа студентов, повышение эффективности самостоятельной работы.*

Согласно новому образовательному подходу, независимо от специализации и характера будущей работы, начинающий специалист наряду с фундаментальными знаниями, профессиональными умениями и навыками деятельности по своему профилю, должен обладать опытом творческой и исследовательской деятельности по решению новых проблем. Именно эта составляющая образования формируется в процессе самостоятельной работы. Ведущая задача педагога состоит в формировании творческой личности специалиста, способного к самообразованию, саморазвитию, инновационной деятельности. В связи с этим стоит задача перевести студента из пассивного потребителя знаний по предмету в активного участника учебного процесса, умеющего формулировать цели поставленной задачи, проанализировать пути ее решения, рассмотреть все возможные методы расчетов и найти оптимальный результат. Самостоятельная работа студентов является не только важной частью образовательного процесса, а прочной основой, которую человек заложил самостоятельно, и которая по истечении времени будет прочным его достоянием.

Основные исследования данного вопроса ведутся по следующим направлениям: изучаются методы и формы активизации самостоятельной работы; анализируется объем и структура внеаудиторной самостоятельной работы; разрабатываются и анализируются способы планирования, управления, и организации внеаудиторной работы в бюджетном времени студентов; изучаются физиологические и гигиенические основы научной организации такой работы; рассматриваются классификация и сущность самостоятельной работы [1]. Понятие «самостоятельная работа» имеет несколько аспектов: это поиск необходимой информации, приобретение знаний, их использование для решения учебных, научных и профессиональных задач. Самостоятельную работу можно представить, как дея-

тельность, состоящую из нескольких частей: творческого восприятия и осмысления учебного материала в ходе лекции, подготовки к занятиям, лабораторным работам, зачетам, коллоквиумам, экзаменам, курсовым работам. Другой аспект – это разнообразные виды групповой, индивидуальной познавательной деятельности студентов на занятиях или во внеаудиторное время без непосредственного руководства, но под наблюдением преподавателя [2].

Самостоятельная работа рассматривается, с одной стороны, как вид деятельности, развивающий активность, самостоятельность, познавательный интерес, и как основа самообразования, стимул к дальнейшему повышению квалификации, а с другой стороны в качестве системы мероприятий или педагогических условий, обеспечивающих руководство самостоятельной деятельностью в учебном процессе. Существует ещё один аспект рассмотрения понятия «самостоятельная работа студентов» как специфическое педагогическое средство организации и управления самостоятельной деятельностью в учебном процессе [3]. В качестве такой работы можно считать выполнение учебного задания, предлагаемое студенту преподавателем, как средство усвоения системы профессиональных знаний, способов познавательной и профессиональной деятельности. Сущность самостоятельной работы предлагается рассматривать с двух сторон: организационной (внешней) и содержательной (внутренней). Самостоятельная работа может выполняться без прямого участия преподавателя, но по его заданию и в специально предоставленное для этого время. Студент при этом сознательно стремится достигнуть поставленной цели, проявляя свои усилия и выражая результаты своих умственных действий, также допускается прямое руководство преподавателем самостоятельной работой. К примеру, студенту даются задания, и руководство к ним, работа проводится без участия преподавателя, но под его непосредственным руководством, и выполнение работы требует от учащегося умственного напряжения. Таким образом, раскрытие характерных признаков самостоятельной работы возможно только при едином анализе ее внешней и внутренней стороны, внешняя обуславливается обучающими функциями преподавателя, а внутренняя – познавательными функциями студента. Исходя из анализа процессов обучения и усвоения знаний, в специальной педагогической литературе выделяются определенные совокупности групп признаков самостоятельной работы: организационные, дидактические, психологические, физиологические и т.д. Отсюда одни ученые характеризуют самостоятельную работу как вид деятельности, другие как метод обучения, третьи как средства обучения, а четвертые как форму организации познавательной деятельности.

Проблемы организации и структуры самостоятельной работы тесно связаны с вопросом ее классификации. В основе существующих классификаций лежат различные признаки: например, самостоятельная работа студентов может быть разделена на обязательную и дополнительную, к обязательной относятся все работы и задания, выполняемые в соответствии с учебным планом, например домашние задачи, выдаваемые для расчета в течение семестра, и контрольные работы. Дополнительная самостоятельная работа подразумевает выполнение индивидуальных заданий. По способу выполнения различают письменную, устную, практическую и комбинированную; с точки зрения организации самостоятельную работу можно рассматривать как групповую и индивидуальную. В зависимости от места выполнения она может быть аудиторной и внеаудиторной, именно первая имеет наибольшее значение, так как она предполагает наличие специальных методических указаний преподавателя, следуя которым студент систематизирует и совершенствует свои знания, умения и навыки, накапливает опыт практической деятельности. В зависимости от того, какой форме занятий предшествует самостоятельная работа, она предполагает работу над лекциями, подготовку к семинарским и лабораторным занятиям, коллоквиумам, зачетам, экзаменам. Согласно виду деятельности студентов, самостоятельная работа может быть учебной, научной, общественной. Все перечисленные классификации базируются на внешней стороне самостоятельной работы. По внутреннему содержанию деятельности ее систематизируют по главным звеньям учебного процесса согласно следующей классификации: по приобретению новых знаний, по образованию умений и навыков деятельности, по применению знаний, на повторение и проверку знаний, умений и навыков. Таким образом, самостоятельная работа может рассматриваться как один из видов познавательной деятельности, направленной на общеобразовательную и специальную подготовку студентов под управлением преподавателя.

Таким образом, можно сделать вывод, что самостоятельная работа студента играет важную роль в процессе обучения и должна стать основой подготовки современных специалистов к их дальнейшей профессиональной деятельности. Для повышения эффективности самостоятельной работы студентов необходимо во-первых разработать значительное число индивидуальных заданий и задач; во-вторых организовать постоянные часы консультаций; в-третьих, создать учебно-методические пособия для самостоятельной работы и рабочие тетради, облегчающие самостоятельное решение задач и подготовку к практическим и лабораторным занятиям; в-четвертых, обеспечить доступность лаборатории и компьютерного класса для самостоятельного выполнения лабораторного практикума; в-пятых, использовать в качестве мотивирующего фактора рейтинговые оценки.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Галицких Е. Организация самостоятельной работы студентов // Высшее образование в России. – 2004; 6: 18 – 22.

2. Пидкасистый П.И. Психолого-дидактический справочник преподавателя высшей школы / П.И. Пидкасистый, Л.М. Фридман, М.Г. Гарунов. – М.: Педагогическое общество России, 1999. – 354 с.

3. Петухова Т.П., Глотова М.И. Самостоятельная работа как средство развития информационной компетенции // Высшее образование в России. – 2008; 12: 121-126.

## КАДРОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

**Сидоров К.О., Марченко Н.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Процесс локализации производства мировых фармацевтических компаний в Российской Федерации предъявляет требования к высококвалифицированным кадрам, занятым на таких производственных площадках. Проведен анализ кадрового состава фармацевтических компаний, локализовавших производство на территории России.

***Ключевые слова:*** *локализация, лекарственные препараты, фармацевтические производители.*

Локализация фармацевтического производства является одной из важных составляющих процесса импортозамещения, рост которого отмечается сейчас на отечественном фармацевтическом рынке. В последние годы зарубежные фармацевтические компании проявляют большой интерес к отечественному рынку лекарственных препаратов, о чем свидетельствует позитивный опыт локализации ряда предприятий на территории Российской Федерации. Политика импортозамещения в фармацевтической отрасли имеет свои особенности, связанные с высокими требованиями к научно-техническому обеспечению производства, а значит и высокому уровню образования и квалификации сотрудников. Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013 – 2020 годы» [1] ставит перед собой цель развить инновационную фармацевтическую и медицинскую промышленность, довести ее до мирового уровня. Для решения поставленных задач и модернизации фармацевтической промышленности по инновационному пути развития так же

необходимы кадры, обладающие необходимым уровнем компетенций и способные решать широкий спектр поставленных перед ними задач.

Одной из проблем, из-за которой возникает кадровый дефицит в отрасли, является географическое несоответствие между регионами, где готовят специалистов и регионами, где им придется работать. В настоящее время основные высшие профессиональные учебные заведения, которые готовят кадры для фармацевтической промышленности, находятся в Москве, Санкт-Петербурге, Казани, Перми и других крупных городах [2]. Стоит отметить, что в данных крупных городах фармацевтических предприятий либо нет, либо их совсем немного. Основные предприятия данной отрасли расположены в Московской, Нижегородской, Калужской, Курской, Ярославской областях, Республике Башкортостан [3]. В связи с этим большая часть специалистов, подготовленных для фармацевтической отрасли, уходит работать в другие отрасли.

Согласно анализу, проведенному на основании информации, предоставленной на официальных сайтах фармацевтических компаний, в российских представительствах компаний в среднем работает около 1071 человека (рис. 1). К ним относятся специалисты с высшим профильным фармацевтическим и медицинским образованием. На количество сотрудников в компании влияет как размер самой компании, так и тип локализации, по которому она осваивает российский фармацевтический рынок. У предприятий, которые локализовали свое производство путем строительства завода или приобретением уже существующих производственных площадок, количество сотрудников гораздо выше, чем у тех предприятий, которые локализовали производство путем заключения контрактов с отечественными предприятиями.

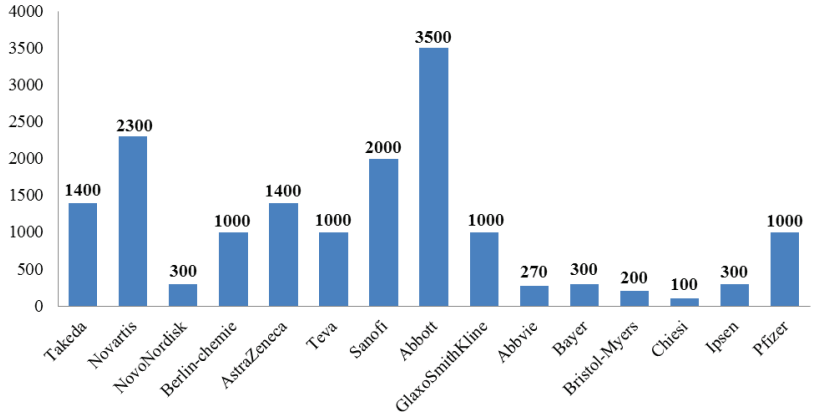



Рисунок 1. Количество сотрудников в представительствах компаний в России.

Таким образом, при локализации фармацевтического производства происходит активное потребление кадровых ресурсов, которые должны обладать необходимым уровнем знаний и умений. Без кадров с необходимым уровнем подготовки функционирование производственных мощностей невозможно, а значит, для успешной реализации стратегии импортозамещения, прежде всего, необходимы квалифицированные специалисты.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Постановление Правительства РФ от 17.02.2011 г. № 91 «О федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

2. Наркевич И.А., Трофимова Е.О., Дельвиг-Каменская Т.Ю. Проблема подготовки кадров для российской фармацевтической отрасли и пути ее преодоления. // Инновации. – 2013; 7: 177.

3. Сидоров К.О., Басакина И.И. Аналитический обзор современного состояния фармацевтического производства на территории Российской Федерации. Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – С. 836-839.

## ПРОЕКТ ФАКУЛЬТАТИВНОГО ОБОБЩАЮЩЕГО КУРСА ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ВУЗа К ПЕРВОМУ ЭТАПУ АККРЕДИТАЦИИ

**Старикова А.А., Демакова Е.С.**
**ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»**
**Минздрава России,**
**Астрахань, Российская Федерация**

Предложено авторское видение проекта факультативного обобщающего курса по фармацевтической химии, направленного на подготовку студентов фармацевтического ВУЗа не только к прохождению итоговой аттестации, но и тестового компонента, составляющего основу первого этапа аккредитации.

***Ключевые слова:*** *аккредитация, экспресс-курс, обобщение и систематизация знаний.*

Сфера медицинского образования в нынешнем году претерпела большие реформационные изменения. Аккредитация выпускников фармацевтических ВУЗов в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» стала одним из приоритетных и ключевых моментов таких преобразований. Как всякое нововведение она вызывает массу споров и дискуссий, однако преимущества ее очевидны.

Фармацевтическая химия, являясь профилирующей дисциплиной для будущего фармацевта-провизора, также легла в основу разработанной системы оценки качества профессиональной подготовленности выпускаемых специалистов в виде этапа тестирования.

Нами неоднократно отмечалось, что являясь прикладной наукой, данная дисциплина не лишена требований целостного теоретического восприятия множества химических дисциплин, составляющих ее основу, что весьма осложняет ее изучение студентом [1]. По этой причине только лишь небольшая часть выпускников имеет профессиональный навык анализа фармацевтического объекта, базирующийся на глубоком теоретическом осознании выполняемого умения.

Насыщенность данного предмета и в количестве изучаемого материала и в весьма большом временном периоде его постижения диктует необходимость разработки экспресс-курса, имеющего целью обобщить и систематизировать полученные знания и умения с целью подготовки студента и к итоговой аттестации по окончании ВУЗа и к аккредитации его как претендента на должность в соответствии с получаемым дипломом выпускника.

В соответствии с выше изложенным нами предлагается проект факультативного курса для подготовки студентов – выпускников фармацевтического факультета к тестовому контролю как элементу аккредитационной системы учета профессиональных знаний и умений [2].

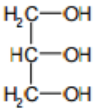
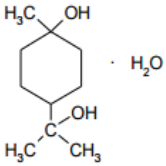
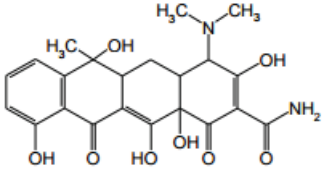
Проект данного курса строился нами в соответствии с требованиями тестовой части, составляющей основу первого этапа первичной аккредитации в 2016 году. Рассчитан он на 6 месяцев учебного года и предлагается к проведению на 5 курсе в 10 семестре. Основные разделы в соответствии с тестовыми заданиями приведены в таблице 1.

При обобщении общетеоретических вопросов студентам рекомендуется, используя нормативную документацию (НД) [5, 6, 7] на лекарственное вещество, согласно списку лекарственных субстанций, заложенных в программу дисциплины «Фармацевтическая химия» описать изучаемую характеристику для конкретного вещества, составив на него паспорт, предусматривающий химическую формулу, химическое название, класс согласно химической классификации веществ, а также методы его стандартизации.Контроль за обобщением и систематизацией полученных

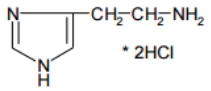
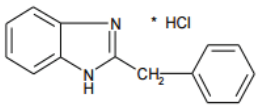
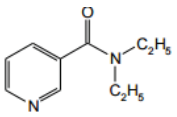
знаний и умений можно проводить в форме тестирования, составив тестовые тренажеры, основанные на типовых вопросах, предлагаемых выпускнику при прохождении первого этапа аккредитации.

Таблица 1.

Основные разделы и наименования тем факультативного курса по фармацевтической химии для подготовки студентов фармацевтических ВУЗов к итоговой аттестации и аккредитации

| № | Наименование раздела фармацевтической химии | Пример тестового задания |
|---|---|---|
| 1 | Основы химической классификации лекарственных органических веществ | Лекарственное средство, выраженное формулой:  По химической классификации относится к: А) спиртам Б) альдегидам В) фенолам Г) углеводам [3,4] |
| 2 | Основные функциональные группы органических лекарственных веществ | В структурной формуле лекарственного средства  содержится: А) спиртовый гидроксил Б) карбоксильная группа В) фенольный гидроксил Г) кетонная группа [3,4] |
| 3 | Химические свойства органических и неорганических лекарственных веществ | Основные свойства лекарственного средства  обусловлены наличием в структуре: А) диметиламиногруппы Б) спиртового гидроксила В) енольного гидроксила Г) фенольного гидроксила [3,4] |

| № | Наименование раздела фармацевтической химии | Пример тестового задания |
|---|---|---|
| 4 | Источники и способы получения лекарственных веществ | Из сырья, содержащего сахар или крахмал, путем брожжения получают:<br>А) этанол<br>Б) глицерол<br>В) галотан<br>Г) формальдегид [3,4] |
| 5 | Физические характеристики лекарственных веществ, способы анализа и хранения, обусловленные ими | При хранении меди сульфата наряду с синими кристаллами появились белые вкрапления вследствие:<br>А) выветривания кристаллизационной воды<br>Б) взаимодействия с диоксидом углерода воздуха<br>В) поглощения влаги<br>Г) восстановление иона меди на свету [3,4] |
| 6 | Физические и физико-химические методы качественного анализа лекарственных веществ (идентификации) | Величину pH инъекционных растворов определяют методом:<br>А) ионометрии<br>Б) поляриметрии<br>В) хроматогрфии<br>Г) рефрактометрии [3,4] |
| 7 | Физические и физико-химические методы определения примесей в лекарственных веществах | Для определения посторонних примесей в фармацевтических субстанциях используют метод<br>А) высокоэффективной жидкостной хроматографии Б) рефрактометрии<br>В) спектрометрии в инфракрасной области<br>Г) поляриметрии [3,4] |
| 8 | Физические и физико-химические методы количественного определения лекарственных веществ | При количественном определении лекарственных средств в растворах методом рефрактометрии расчет концентрации проводят по величине<br>А) показателя преломления испытуемого раствора<br>Б) угла вращения испытуемого раствора<br>В) площадей основных пиков у испытуемого и стандартного растворов<br>Г) оптической плотности испытуемого раствора [3,4] |
| 9 | Химические методы идентификации лекарственных веществ | Раствор натрия сульфида используют как реактив для подтверждения подлинности<br>А) висмута нитрата основного<br>Б) кальция хлорида<br>В) натрия бромида<br>Г) калия хлорида [3,4] |
| 10 | Химические методы установления примесей в лекарственных веществах | Примесь сульфат-ионов в фармацевтических субстанциях обнаруживают с раствора<br>А) бария хлорида<br>Б) серебра нитрата<br>В) аммония оксалата<br>Г) сульфосалициловой кислоты [3,4] |

| № | Наименование раздела фармацевтической химии | Пример тестового задания |
|---|---|---|
| 11 | Химические методы количественного определения лекарственных веществ | Количественное определение натрия хлорида проводят методом<br>А) аргентометрии по Мору<br>Б) ацидиметрии<br>В) комплексонометрии<br>Г) алкалиметрии [3,4] |
| 12 | Химические свойства лекарственных веществ – конкурентов, используемые при их анализе в лекарственной форме (ЛФ) | Метод аргентометрии по Фольгардуможно использовать для количественного определения<br>  <br>А<br>  <br>Б<br>  <br>В<br>А) лекарственных средств Б и В<br>Б) лекарственных средств А и В<br>В) лекарственных средств А и Б<br>Г) только лекарственного средства А [3,4] |

В случае изменения структуры аккредитационной системы учета профессиональных знаний и умений, сотрудниками кафедры будет проведена работа по дополнению программы предлагаемого электива согласно требованиям, предлагаемым к фармацевту-провизору, претендующему на получение сертификата специалиста.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Старикова А.А. Элементы самостоятельной работы в курсе фармацевтической химии // Социально-гуманитарный вестник Прикаспия. – 2014; 1: 87–90.

2. http: //www.rosminzdrav.ru

3. http://www.fmza.ru

4. http: //www.ffos.ru

5. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 1. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.

6. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 2. – М.: Медицина, 1990. – 400 с.

7. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ и СР РФ,-ФА по здрав. и СР, Фед. служба по надзору в сфере здрав. и СР,ФГУ "НЦ эксперт. средств мед. применения "Росздравнадзора" XII издания. – М.: НЦ эксперт. средств мед. применения, 2008. – 696 с.

## КОМПЕТЕНТНОСТНЫЙ ПОДХОД ПРИ ИЗУЧЕНИИ КУРСА «КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

**Сютова Е.А.[1], Мухамедова Н.А.[2], Шиняева Л.Л.[2]**
**[1]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России**
**[2] ГБУ «ПОО «Астраханский базовый медицинский колледж»**
**Астрахань, Российская Федерация**

При изучении междисциплинарного курса «Контроль качества лекарственных средств» реализуется освоение ряда профессиональный компетенций, посредством выполнения ситуационных задач разного уровня сложности, построения блок-схем и общего алгоритма проведения качественного и количественного анализа лекарственных средств.

***Ключевые слова*:** профессиональные компетенции, междисциплинарный курс, самостоятельная работа.

Согласно ФГОС СПО при подготовке по специальности «Фармация», в один из профессиональных модулей (ПМ 02) «Изготовление лекарственных форм и проведение обязательных видов внутриаптечного контроля» входит междисциплинарный курс (МДК) «Контроль качества лекарственных средств». Программа подготовки по МДК и разнообразные виды учебной деятельности дают хорошие возможности для реализации компетентностного подхода в обучении. Наличие практических занятий, прикладных аспектов, интеграция химических и фармацевтических (медико-биологических) дисциплин, помогают определить и сформировать у студентов разнообразные компетенции как общие, так и профессиональные.

Освоению МДК предшествует изучение дисциплин математического и общего естественнонаучного учебного цикла, а так же общепрофессиональных дисциплин. Изучению химических дисциплин отводится большой объем учебного времени. Общей задачей является изучение взаимосвязи химических процессов и физических явлений, которые их сопро-

вождают, установление закономерностей между химическим составом, строением веществ и их свойствами, исследование механизма и скорости химических реакций в зависимости от условий их протекания. Конечной целью изучения базовых химических дисциплин является подготовка к сознательному восприятию профильных дисциплин. Например, в курсе органической химии подробно изучаются строение и свойства органических веществ, рассматриваются вопросы прогнозирования реакционной активности химических соединений во взаимосвязи с функциональными группами. Приобретаются навыки химического эксперимента. При проведении занятий по аналитической химии большое внимание уделяется изучению качественного и количественного анализа, так как все фармакопейные статьи в своей основе используют данные сведения. Важным моментом является практическая подготовка. На младших курсах – это лабораторный практикум, который закладывает основы знаний свойств, реакционной активности химических соединений, составляющих основу лекарственных препаратов. Выполнение лабораторных работ позволяет студентам закрепить теоретические знания. Во время практических занятий студенты овладевают техникой химического эксперимента, учатся правильно формулировать цель анализа, выбирать оптимальную методику анализа и выполнять анализ. По результатам проделанной работы делать объективные выводы.

Изучение междисциплинарного курса «Контроль качества лекарственных средств» включает получение практического опыта проведения обязательных видов внутриаптечного контроля лекарственных средств и оформление их к отпуску. Для формирования профессиональных компетенций студент должен знать: физико-химические свойства веществ, взаимосвязь между химическим строением и свойствами веществ, методы анализа лекарственных средств, виды внутриаптечного контроля и правила оформления лекарственных средств к отпуску.

В процессе изучения междисциплинарного курса «Контроль качества лекарственных средств» реализуется освоение ряда профессиональный компетенций:

«Соблюдение правила санитарно-гигиенического режима, охраны труда, техники безопасности противопожарной безопасности» формируется на теоретических и практических занятиях, активном участии в работе малых групп, проведении деловых игр и при выполнении самостоятельной работы.

«Оформление документов первичного учета» вырабатывается при работе с нормативными актами, законами, сертификатами (документами) на всех этап работы, являющимися основными объектами деятельности выпускников.

«Владение обязательными видами внутриаптечного контроля лекарственных средств», приобретается при выполнении практических заданий на уроках, включающих проведение анализа веществ по видам внутриаптечного контроля, последовательностью распределения этапов по времени, решении ситуационных задач, участии в деловых играх, дискуссиях и окончательно сформировывается при прохождении практики по профессиональному модулю.

Формирование профессиональных компетенций происходит в процессе практической деятельности. Практическая подготовка позволяет студентам применять свои знания в конкретной ситуации, что способствует формированию практических умений и навыков. Следовательно, существенно возрастает роль образовательных технологий, форм и способов активного обучения (деловых игр, дискуссий, проектов). Проблему внедрения компетентностного подхода можно сформулировать как необходимость разработки и внедрения нового учебно-методического комплекса, направленного на формирование профессиональных знаний, умений, навыков в области химии лекарственных средств. Методический комплекс должен состоять из взаимосвязанных учебных пособий, компьютерных тренажеров, методических рекомендации по их использованию.

Выпускники должны обладать такими профессиональными компетенциями: как способность и готовность к изготовлению лекарственных средств по рецептам врачей в условиях производственных аптек, включая выбор технологического процесса, с учетом физических и химических свойств ингредиентов; способность и умение проводить анализ лекарственных средств с помощью химических, биологических и инструментальных методов анализа в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи. Отсюда следует, что выпускники должны не только обладать углубленными знаниями химических дисциплин, но и уметь их комплексно использовать в решении практических задач.

Для комплексной оценки компетентности студентов при изучении междисциплинарного курса «Контроль качества лекарственных средств» разработаны и используются в учебном процессе: разноуровневые тесты, ситуационные задачи разного уровня сложности, построение блок-схем общего алгоритма проведения качественного и количественного анализа лекарственных средств. Применяемые методы контроля обеспечивают: всестороннюю проверку усвоения основных компонентов знаний, проверку умений и навыков познавательного и практического характера, выявляют оперативности и своевременность, устанавливают уровни подготовки и эффективность примененных методов обучения. Контроль результатов позволяет студентам быть максимально активными в образовательном процессе, способствует развитию учебной мотивации и фор-

мированию необходимых профессиональных и общекультурных компетенций. Особая роль отводится самостоятельной работе, которая позволяет повысить активность студента, сконцентрировать их на получении конечного результата, а также отработать и закрепить профессиональные компетенции. Кроме того, самостоятельная работа направлена на развитие творческой инициативы студентов и на формирование связи теоретических знаний с практической направленностью.

Компетенций обеспечивают подготовку к видам деятельности по специальности. Они вырабатываются путем сочетания разных форм обучения: когда услышанное на теоретических занятиях, затем разбирается и отрабатывается на практике, конкретизируется в ходе самостоятельной работы, проверяется в процессе текущего контроля успеваемости. При этом студенты не только приобретают опыт применения полученных знаний, но и лучше понимают важность изучаемого курса для будущей профессиональной деятельности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Грачева Е.Л., Сухорукова Л.Н. Методика формирования компетентности студентов в области биохимии // Ярославский педагогический вестник. – 2012; 2: 168–172.

2. Короткова А.В. Формирование компетентности студентов в области биохимии // Всероссийская научно-методическая конференция с международным участием, посвященная 95-летию Иркутского государственного медицинского университета «Инновационные технологии в фармации» (9-10 июня 2014 г., Иркутск); 36-37.

## ВЗАИМООТНОШЕНИЯ «ПРЕПОДАВАТЕЛЬ – СТУДЕНТ» КАК ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ АКТИВНОСТИ СТУДЕНТОВ В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ

**Танкаян Н.Г., Ображей Л.М., Скорых В.А., Воднева Л.Ю., Алфёрова Л.И.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Рассматриваются вопросы активизации процесса обучения студентов через создание нового стиля взаимоотношений «преподаватель-студент». Рекомендуется сосредоточить внимание на отборе материалов курсов при усилении методической грамотности излагаемого материала.

***Ключевые слова**: активизация процесса обучения, формирование компетенций.*

В представленной статье авторы сосредоточили внимание на вопросах активизации процесса обучения, связанных с достижением уровня компетенций в модульных рабочих программах, что должно поднять на новый уровень общения «преподаватель – студент».

Вопросы экономической независимости и укрепление экономической стабильности государства напрямую связаны с уровнем подготовки инженерных и технологических кадров страны. Высокий уровень подготовки указанных специалистов во всех областях промышленности в России подтверждён неоднократно, в том числе и специалистами, покинувшими страну. Широкая базовая подготовка и глубокий уровень инженерных знаний позволили им реализовать себя не только в узкой профессии, но и в смежных областях. Вместе с тем, внедрение новых подходов не исключает необходимости обучения по существующим методам.

К сожалению, отсутствие инициативы особенно чувствуется у студентов младших курсов, которых ЕГЭ начисто лишило самостоятельности мышления.

Система образования, основанная на компетенциях, поставила перед преподавателями, с учетом нашей действительности, ряд задач. Само понятие компетенции трактуются авторами различных статей и в литературе неоднозначно. Авторы статьи на основании изученного понимают компетенции как знания в определенной области (областях) и, что самое важное, умение их интегрировать в различные знания и умения. Это придает термину «компетенции» более широкое и глубокое значение и поднимает уровень знаний обучаемого на более высокий уровень.

Задача достижения уровня «компетенций» в модулях – непростая в учебном процессе. Резко возрастают требования к квалификации преподавателя, к широте его кругозора и глубине владения вопросами, доводимыми до учащихся.

В связи с новыми требованиями к уровню знаний и умений учащихся возникают и новые технологии обучения.

Активному поведению студентов в учебном процессе, как и всему в учебе, необходимо учить, создавать традиции, всячески стимулировать проявление инициативы в учебном процессе. Для решения поставленных задач и в связи с уменьшением сроков образования потребовалось перераспределение времени учащегося между видами обучения: лекциями, практическими занятиями, лабораторными работами и самостоятельной работой. При новом подходе часть обучающей деятельности

отводится учащимся, но это не освобождает преподавателя от его основной функции – учить.

В связи со сказанным на первый план выступает ответственность преподавателя об отборе материала в изучаемых курсах. Для формирования у учащихся компетенций, заложенных в программу обучения, преподаватель должен сам обладать широким кругом компетенций по излагаемым вопросам. Внедрение этой программы потребовало также создания новых учебников, отвечающих требованиям сегодняшних научных исследований.

Для узких специализаций условием ведения учебного процесса с учётом увеличения времени на самостоятельную работу является необходимость создания большого числа методических пособий.

При создании методической литературы для студентов, в свете повышения интереса и активности самого учебного процесса желательно строить рассуждения и доказательства, приводимые в методических пособиях, таким образом, чтобы студент мог самостоятельно совершать свои маленькие открытия. Тем самым вырабатывать свое отношение к изучаемому материалу.

Построенное таким образом методическое пособие существенно активизирует работу студента, приносит ему удовлетворение, повышает самооценку и стимулирует дополнительное общение с преподавателем на консультациях, проводимых еженедельно каждым преподавателем.

В продолжение сказанного роль Научного Студенческого Общества переоценить невозможно.

В связи с важностью общения преподаватель – студент хотелось бы высказать пожелания. Никоим образом не претендуя на основы учебного плана, дать большую свободу в распределении часов между дисциплинами и их разделами внутри одной кафедры. Особенно это относится к таким кафедрам как «Техническая механика и инженерная графика», объединяющим подчас не совсем родственные дисциплины.

И второе пожелание – при составлении учебного плана учитывать необходимые методические требования и, в частности, не допускать при чтении лекций и проведении практических и лабораторных занятий разрывов по темам больше, чем на неделю.

Хочется верить, что совместные усилия и высокая грамотность, заинтересованность всех участвующих в учебном процессе приведет только к положительным результатам. Несомненно, это потребует значительной активизации деятельности всех, участвующих в учебном процессе.

В заключение следует отметить, что авторы статьи коснулись только одного аспекта проекта – формирование компетенций в модульных программах.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Педагогика и психология высшей школы // Учебное пособие. – М.: Высшая школа, 1990. – 207 с.

2. Ображей Л.М. Применение новых методов обучения на кафедре технической механики и инженерной графики // Инновации в подготовке кадров для фармацевтической отрасли. Материалы учебно-методической конференции. – СПб., Изд-во СПХФА, 2014. – С. 130-134.

3. Муравьева А.А., Кузнецова Ю.Н., Червякова Т.Н. Организация модульного обучения, основанного на компетенциях // Пособие для преподавателей. – М.: «Альфа – Н», 2005.

4. Олейникова О.Н., Муравьева А.А., Коновалова Ю.В. Разработка модульных программ, основанных на компетенциях. – М.: «Альфа – Н», 2005.

5. Полнер Е.Д. Основы современных технологий обучения. – СПб., 2005.

## ВОПРОСЫ ИЗМЕРЕНИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЯ СПРОСА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ТОВАРЫ И МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ

**Трушникова И.О., Кириллова Е.Н., Ильинова Ю.Г.**
**Санкт-Петербургский государственный экономический университет,**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Рынок фармацевтических товаров и медицинских изделий отличается своей спецификой, в том числе и проблематикой измерения и моделирования спроса на такие специфические товары. При изучении и прогнозировании спроса на данном рынке могут применяться разнообразные методы, в зависимости от характеристик и особенностей каналов сбыта.

Исследование спроса в первую очередь предполагает изучение факторов, влияющих на спрос и потребностей субъектов рынка, применяя как качественные, так и количественные методы исследований. Потребности на рынке фармацевтических товаров и медицинских изделий образуют собой специфические особенности, так как это зависит от типов потребителей и разнообразия каналов сбыта. Если дистрибьюторская компания осуществляет сбыт таких товаров для медицинских учреждений, то потребности будут существенно отличаться, так же как и методы прогнозирования спроса и продаж. В этом случае могут использоваться методы экономико-математической оптимизации спроса, математического моделирования и прогнозирования, имитационное моделирование.

При наличие аптечной сети в качестве канала сбыта, возможно применение более широкого спектра методов изучения и моделирования спроса.

В рамках оптимизации спроса и структуры потребностей целесообразно проводить XYZ анализ, экономико-математическую оптимизацию (оптимизация целевых функций). При прогнозировании спроса и потребностей лучше применять как формализованные, так и интуитивные методы (экстраполяция, динамический ряд, экпоненциальное сглаживание, временные ряды).

На этапе моделирования обычно используются методы имитационного моделирования (Монте-Карло, цепи Маркова и другие), методы динамического моделирования, агентного моделирования и моделирования структурными уравнениями.

Особый интерес представляет метод моделирования структурными уравнениями. В России такой метод является достаточно инновационным, тем более для его использования в отношении исследования и моделирования спроса на фармацевтические товары и медицинские изделия. Данный метод относится к методам причинно-следственного моделирования, позволяя также установить взаимосвязь между факторами, оказывающими влияние на характер спроса. Допустимо использование в модели одновременно как количественных данных, так и качественных.

Структурное моделирование, а точнее моделирование структурными уравнениями – дедуктивный метод проверки априорных гипотез на их соответствие эмпирическим данным. Гипотезы формулируются в терминах направленных (причинно-следственных) и/или ненаправленных (корреляционных) связей между переменными. Переменные могут быть явными (измеренными) и латентными (гипотетическими). Переменные и связи между ними изображаются графически в виде блок-схемы, которая при помощи программных средств трансформируется в систему линейных регрессионных уравнений. Данное моделирование осуществляется на базе программного обеспечения MS AMOS. Программа позволяет оценить степень соответствия модели исходным данным и параметры этой модели, такие, как например регрессионные и корреляционные коэффициенты. Модель признается состоятельной (подтверждающей исходные гипотезы), если она по заданным критериям соответствует исходным данным, а параметры модели являются статистически достоверными.

AMOS (Analysis of Moment Structures – анализ структур моментов), с одной стороны является самостоятельной программой, которая может работать с данными других форматов, например Excel, с другой – при установке интегрируется в оболочку предварительно установленной программы IBM SPSS как один из ее модулей. Этот модуль реализует особую методологию анализа данных, которая называется SEM (Structural

Equation Modeling – моделирование структурными уравнениями), также известную как структурное моделирование, анализ ковариационных структур или казуальное моделирование.

Специфика метода заключается в априорности структурных моделей, преобладании дедуктивного подхода (конфирмативного, подтверждающего). Применение SEM начинается с построения модели в соответствии с исходными гипотезами исследования. Модель проверяется на соответствие исходным данным. Также производится оценка параметров модели: регрессионных коэффициентов, ковариаций, дисперсий – с оценкой их статистической значимости. Однако обычно структурная модель не соответствует эмпирическим данным, что требует коррекции модели и, соответственно, гипотез, на которых она основана.

*Варианты моделей SEM.*

Модель путей представляет собой гипотетическую систему направленных (причинно-следственных) и ненаправленных (ковариационных) связей между явными переменными. В модели путей, как правило, несколько зависимых и несколько независимых переменных, также допускается, чтобы некоторые переменные выступали одновременно в качестве зависимых от одних переменных и независимых – от других.

Графическое изображение модели представлено на примере процесса формирования формирования лояльности потребителя к новому торговому бренду (рис. 1).

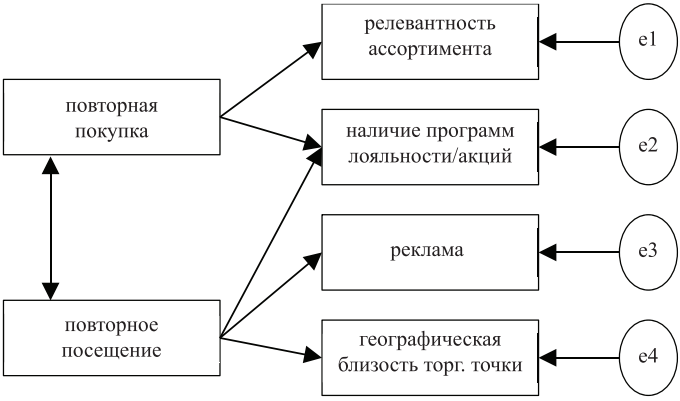



Рисунок 1. Модель путей.

Измерительная модель или конфирматорный факторный анализ основан на предположении о том, что взаимосвязь между несколькими явными переменными обусловлена общей причиной их совместной

изменчивости: фактором как латентной переменной. Каждая из таких явных переменных измерена, представлена в исходных данных и рассматривается в качестве индикатора некоторого гипотетического латентного конструкта, непосредственно не поддающегося измерению. Измерительная модель позволяет проверить предположение о том, что данного набора индикаторов достаточно для измерения латентного конструкта, и определить, какой именно вклад вносит каждый индикатор в его оценку. Корректировка модели заключается в исключении несостоятельных индикаторов (явных переменных) и/или латентных переменных (факторов), и/или включении индикаторов одних латентных переменных в состав других латентных переменных. Измерительная модель позволяет также проверять гипотезы о состоятельности вторичных факторов.

Изображение измерительной модели представлено на примере формирования определенного восприятия бренда, где восприятие и опыт – латентные переменные (рис. 2).

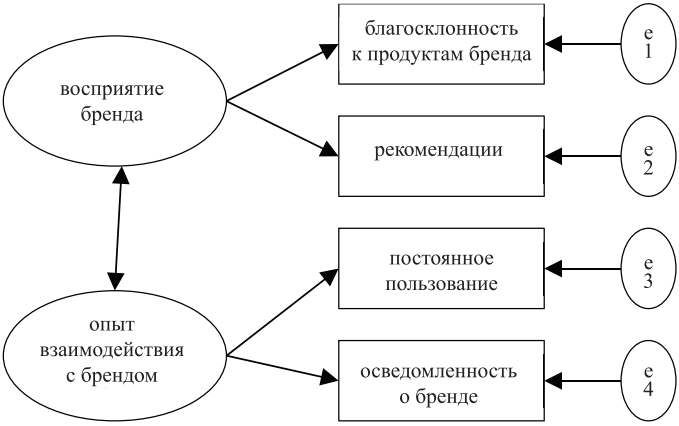



Рисунок 2. Измерительная модель.

Структурная модель включает в себя измерительную составляющую и модель путей. Как правило, такие модели формируются пошагово. Сначала измерительные составляющие модели проверяются на соответствие исходным данным и в случае необходимости корректируются. Затем к ним добавляется структурная составляющая, после чего вся модель проверяется на соответствие исходным данным. На рисунке 3 представлено графическое изображение данной модели на примере процесса формирования позитивного восприятия бренда у потребителей.

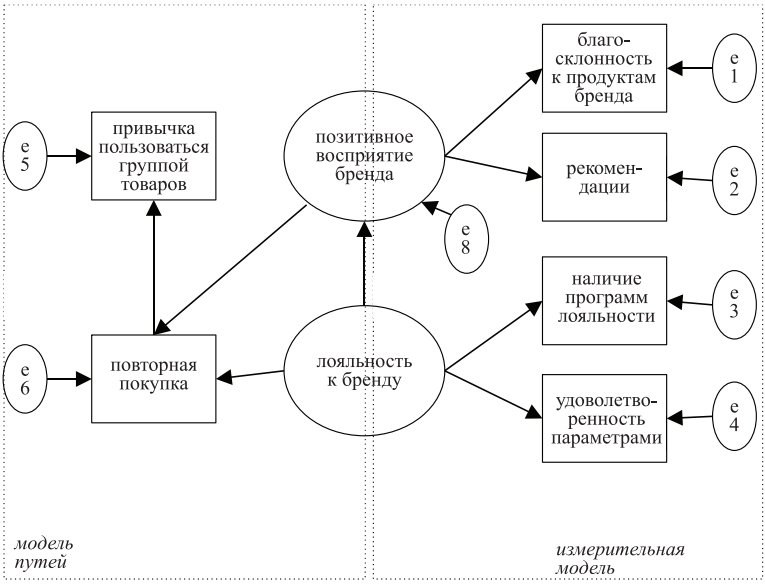



Рисунок 3. Структурная модель.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Наследов А. IBM SPSS Statistics и AMOS. Профессиональный анализ статистических данных / А. Наследов. – М.: Питер, 2013.

2. Bian H. Structural Equation Modeling with AMOS [pdf] / Office of Faculty Excellence. – 2011.

3. James L. Arbuckle, IBM SPSS Amos 23 User's Guide. – 2014.

4. Ауфрайтер Н., Элзинга Д., Гордон Д. Новый брэндинг [Электронный ресурс] / Вестник McKinsey. Режим доступа: http:// qps.ru/3rcRB, свободный.

5. Трушникова И.О., Юняева М.А. Маркетинговое исследование рынка товаров промышленного назначения. Учебное пособие. – СПб.: Изд-во СПБГУЭФ, 2011.

# ПРОБЛЕМЫ ОСВОЕНИЯ ИНОСТРАННОГО ЯЗЫКА СТУДЕНТАМИ МЛАДШИХ КУРСОВ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ВУЗА

**Христолюбова Т.П.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В данной статье приводится анализ способностей студентов Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии к изучению иностранного языка. Исследование подкрепляется данными анкетного опроса студентов 1 и 2 курсов.

***Ключевые слова**: иностранный язык как учебная дисциплина, преподавание иностранного языка в неязыковом вузе, студенты 1 и 2 курсов, освоение иностранного языка, трудности в выполнении заданий по иностранному языку.*

Владение иностранным языком является основополагающим для специалисток и специалистов в любой сфере. Многие преподаватели высшей школы в связи с этим говорят о необходимости повышения эффективности и качества обучения иностранным языкам в вузах неязыковых специальностей. Г.А. Краснощекова и И.А. Цатурова отмечают генетическую природу языковых способностей, что позволяет одним людям быть более способными к языковому обучению, чем другим [1, С. 59]. Однако, по их мнению, студенты технических вузов, «обладающие аналитическим складом ума, развивают хорошо структурированное, основанное на правилах представление о языке» [1, С. 60]. Н.Е. Евдоксина полагает, что студенты технических вузов «знают и осваивают языки плохо из-за такого психологического момента, как сугубо технический склад ума, и отсутствия языкового чутья, без которого сложно воспринимать чисто языковые реалии» [2, С. 273]. По мнению исследовательницы, «для студентов инженерных специальностей характерна низкая культура речи, неумение четко, грамотно сформулировать свои мысли, работать с научной литературой, слабо развита способность к самокритике, потребность в самообразовании и самовоспитании», что, в свою очередь, затрудняет изучение иностранного языка[2, С. 273].

М.Р. Ибляминова замечает, что студенты первых курсов неязыковых вузов «объективно имеют неодинаковый уровень знаний школьной программы по различным причинам»[3, С. 133]. Из этого исследовательница делает справедливый вывод о том, что студентам требуется «форсированное преподавание одновременно всех разделов языка – фонетики, лексики, грамматики» [3, С. 133].

Важным в этом отношении представляется выяснить, насколько подготовленными приходят студенты в вуз и как сами оценивают свои знания. С этой целью на кафедре иностранных языков СПХФА в 2014 и 2016 гг. было проведено анонимное анкетирование студентов 1 и 2 курсов Фармацевтического факультета и Факультета промышленной технологии лекарств (см. таблицу 1).

Студентам предлагалось оценить, насколько легко им дается изучение иностранного языка. Среди возможных вариантов ответов были представлены следующие: «очень легко», «легко», «скорее легко», «скорее трудно», «трудно», «очень трудно». При сравнении ответов от 2014 года с ответами студентов в 2016 году можно говорить о некоторой положительной тенденции. Так, например, если в 2014 году свои способности к изучению иностранного языка в целом положительно охарактеризовали 46,8% участников опроса (сумма ответов «очень легко», «легко», «скорее легко»), то в 2016 году это количество увеличилось до 58,43% (т.е. более чем половины опрошенных). Отрицательная же характеристика способностей к изучению иностранного языка, наоборот, проявила тенденцию к снижению: от 53,2% в 2014 году (сумма ответов «скорее трудно», «трудно», «очень трудно») до 41,57% в 2016 году.

В рамках данного анкетирования нам показалось необходимым выяснить, какое количество студентов ранее прибегало к дополнительному изучению иностранного языка помимо курса общеобразовательной школьной программы. В 2014 году 22,1% ответили положительно на вопрос «Было ли в Вашей школе углубленное изучение иностранного языка?», в то время как в 2016 году это количество увеличилось до 26,63 %. Оставшиеся же 77,9% в 2014 году и 73,37% в 2016 году ответили, что в их школе не было углубленного изучения иностранного языка, однако 12,6 % (2014) и 15,22 % (2016) отметили, что изучали иностранный язык сами дополнительно. Таким образом, общее количество студентов, обучавшихся в школе с углубленным изучением иностранного языка, а также изучавших иностранный язык дополнительно к общеобразовательной школьной программе составило 34,7% в 2014 году и 41,85% в 2016 году. Это может указывать на тенденцию к повышению мотивации студентов к овладению иностранным языком.

В рамках данного анкетирования студентам был задан еще один вопрос: «Испытываете ли Вы трудности в выполнении заданий по иностранному языку?» При ответе на него студентам предлагалось самостоятельно оценить свои способности. Утвердительно на этот вопрос в 2014 году ответили 33,2% опрошенных, в то время как в 2016 году это количество снизилось до 21,47 %. В том, что не испытывают трудностей признались 44,0 % в 2014 году и 55,98 % в 2016. Количество затруднившихся с ответом

в обоих случаях оказалось примерно одинаковым: 22,8 % (2014) и 22,55 % (2016). Эти данные также могут свидетельствовать о повышении интереса студентов к изучению иностранного языка.

Таблица 1.

Сопоставление ответов студентов 1 и 2 курсов СПХФА

| | **2014 год (430 человек)** | **2016 год (368 человек)** |
|---|---|---|
| **Насколько легко дается изучение иностранного языка?** | | |
| Очень легко | 23 (5,4 %) | 27 (7,34 %) |
| Легко | 54 (12,6 %) | 63 (17,12 %) |
| Скорее легко | 124 (28,8 %) | 125 (33,97 %) |
| Скорее трудно | 164 (38,1 %) | 118 (32,06 %) |
| Трудно | 46 (10,7 %) | 27 (7,34 %) |
| Очень трудно | 19 (4,4 %) | 8 (2,17 %) |
| **Было ли в Вашей школе углубленное изучение иностранного языка?** | | |
| ДА | 95 (22,1%) | 98 (26,63 %) |
| НЕТ | 281 (65,3 %) | 214 (58,15 %) |
| Изучал(а) сам(а) дополнительно | 54 (12,6 %) | 56 (15,22 %) |
| **Испытываете ли Вы трудности в выполнении заданий по иностранному языку?** | | |
| ДА | 143 (33,2%) | 79 (21,47 %) |
| НЕТ | 189 (44,0 %) | 206 (55,98 %) |
| Затрудняюсь ответить | 98 (22,8 %) | 83 (22,55 %) |

В таблице 2 представлено сопоставление ответов обучающихся женского и мужского пола 1 и 2 курсов СПХФА, данные за 2016 год. Этот срез был необходим для того, чтобы рассмотреть особенности гендерного аспекта при мотивации к изучению иностранного языка. Стоит, однако, отметить, что количество обучающихся женского пола в СПХФА значительно превалирует. Поэтому данные ответов мужской группы могут оказаться менее точными в статистическом отношении.

Из данных, приведенных в таблице 2, видно, что ответы принимавших участие в анкетировании студенток и студентов разнятся незначительно. Так, например, в целом положительно свои способности к изучению иностранного языка оценивают 58,04% женщин и 59,75% мужчин. В трудностях, связанных с этим процессом признаются 41,96% женщин и 40,25% мужчин соответственно.

Углубленное изучение иностранного языка в школе было у анкетируемых из обеих гендерных групп в практически равном соотношении (у 26,57 % женщин и 26,83 % мужчин). Однако изучавших самостоятельно иностранный язык студенток оказалось почти вдвое меньшим по сравнению с данными мужской группы (12,94 % и 23,17 % соответственно).

Тем не менее, об наличии трудностей, связанных с выполнением заданий по иностранному языку сообщили 21,68 % женщин и 20,73 % мужчин, т.е. приблизительно равное количество. Отрицают наличие трудностей 56,99 % студенток и 52,44 % студентов. Затруднились с ответом на данный вопрос 21,33 % женщин и 26,83 % мужчин.

На основе приведенных выше данных можно сделать интересный вывод. Количество женщин, признавшихся в том, что не испытывают трудностей в связи с выполнением заданий по иностранному языку (56,99 %) оказалось приблизительно эквивалентным количеству женщин, в целом положительно оценивших свои способности к изучению иностранного языка (58,04%). Однако данные показатели у мужчин не совпали. Так, например, о том, что не испытывают трудностей в выполнении заданий по иностранному языку сообщили 52,44 % опрошенных из данной гендерной группы, а в целом положительно свои способности к изучению иностранного языка характеризовали 59,75%. Таким образом, можно сделать вывод о том, что для анкетируемых мужского пола свойственно (под влиянием тех или иных внешних факторов) завышать оценку своих знаний.

Таблица 2.

Сопоставление ответов студентов женского и мужского пола 1 и 2 курсов СПХФА (2016 год, 368 человек)

| | **Женщины (286 человек)** | **Мужчины (82 человека)** |
|---|---|---|
| **Насколько легко дается изучение иностранного языка?** | | |
| Очень легко<br>Легко<br>Скорее легко<br>Скорее трудно<br>Трудно<br>Очень трудно | 19 (6,64 %)<br>50 (17,48 %)<br>97 (33,92 %)<br>94 (32,87 %)<br>19 (6,64 %)<br>7 (2,45 %) | 8 (9,76 %)<br>13 (15,85 %)<br>28 (34,14 %)<br>24 (29,27 %)<br>8 (9,76 %)<br>1 (1,22 %) |
| **Было ли в Вашей школе углубленное изучение иностранного языка?** | | |
| ДА<br>НЕТ<br>Изучал(а) сам(а) дополнительно | 76 (26,57 %)<br>173 (60,49 %)<br>37 (12,94 %) | 22 (26,83 %)<br>41 (50 %)<br>19 (23,17 %) |
| **Испытываете ли Вы трудности в выполнении заданий по иностранному языку?** | | |
| ДА<br>НЕТ<br>Затрудняюсь ответить | 62 (21,68 %)<br>163 (56,99 %)<br>61 (21,33 %) | 17 (20,73 %)<br>43 (52,44 %)<br>22 (26,83 %) |

Данный опрос был проведен для того, чтобы оценить приблизительный уровень подготовки студентов младших курсов по дисциплине «иностранный язык», выявить тенденции в мотивации студентов к обучению и в даль-

нейшем найти к ним нужный подход. В целом анализ приведенных выше данных показал наличие положительной тенденции к повышению мотивации студентов химико-фармацевтического вуза к изучению иностранного языка. Сравнительный анализ ответов мужской и женской групп показал, что в целом студентки и студенты СПХФА оценивают свои знания иностранного языка и способности к изучению данного предмета в равной мере.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Краснощекова Г.А., Цатурова И.А. Факторы, оказывающие влияние на успешное овладение иностранным языком студентами технических вузов // Известия Южного федерального университета. Технические науки. – 2013; 10: 58-63.

2. Евдоксина Н.В. Психологические особенности изучения иностранного языка студентами технических вузов // Вестник Астраханского государственного технического университета. – 2007; 2: 273-279.

3. Ибляминова М.Р. Иностранный язык в высшей школе: эффективное изучение // Вестник Астраханского государственного технического университета. – 2007; 5: 133-136.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРЕПОДАВАНИЮ ФАРМАКОЛОГИИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ СО СРЕДНИМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ

**Чистякова Е.Ю., Бельгова Л.Д., Лисицкий Д.С.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,**
**Фармацевтический техникум,**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Фармацевтический техникум является структурным подразделением ГБОУ ВПО СПХФА с 2012 года. Осуществляет подготовку специалистов среднего профессионального образования. Фармакология преподаётся с 1920 года. Авторами анализируется многолетний опыт и современные подходы к преподаванию фармакологии будущим фармацевтам.

***Ключевые слова:*** фармакология, среднее фармацевтическое образование, федеральный государственный образовательный стандарт.

Фармакология – это динамично развивающаяся наука, преподавание которой требует формирования у студентов системных знаний, логического мышления с опорой на межпредметные связи [1].

В соответствии с требованиями федерального государственного образовательного стандарта (ФГОС) по специальности 33.02.01 «Фармация» среднего профессионального образования используется компетентностный подход на основе внедрения инновационных методов, включающих активные формы обучения.

Компетенции рассматриваются как динамичная комбинация знаний, умений, навыков, используемых специалистами на рабочем месте для выполнения поставленных задач. Обучающиеся должны овладеть общими и профессиональными компетенциями.

Сложность содержания предмета, большой теоретический материал, постоянно меняющаяся номенклатура лекарственных средств обязывает использовать оптимальные пути преподавания, организацию аудиторной и внеаудиторной работы.

Для повышения качества образования в образовательный процесс внедрены модульные технологии. Фармакология включена в профессиональный модуль (ПМ 01) «Реализация лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента».

Предмет изучается на III и IV курсах. Метод – лекционно-семинарско-практический.

Лекционно-тематический план включает 60 тем. Все лекции читаются в 100% мультимедийном сопровождении. Использование мультимедийных слайдов, презентаций активирует восприятие, даёт наглядное представление, сопровождается чёткой подачей материала. На лекциях используется объяснительно-иллюстративный и проблемный методы. Календарно-тематическим планом предусмотрены встречи с представителями фармацевтических компаний (Takeda, Pfizer, Gedeon Richter, Abbott, Sanofi и др.), на которых студенты знакомятся с современным ассортиментным портфелем этих компаний, преимуществами выпускаемых ими препаратов, их отличительными особенностями.

Была разработана общая концепция создания и обеспечения студентов обучающими материалами: это методические указания к практическим занятиям, изданное типографским способом методическое пособие «Классификации лекарственных средств в схемах», расписание лекций и практическо-семинарских занятий, список вопросов и перечень препаратов, выносимых на экзамен, демонстрационный материал в виде образцов современных лекарственных средств, наиболее часто встречающихся в аптеках.

На практических занятиях используются:

– информационно-рецептивный метод (таблицы, рисунки, схемы);

– репродуктивный или творчески-репродуктивный метод (решение фармакологических, фармакодинамических и ситуационных задач);

– частично-поисковый метод (подготовка к конкурсам и конференциям, выполнение курсовых и дипломных работ).

Работа студентов на практических занятиях малыми группами создаёт условия для обмена мнениями и накопленным опытом.

Структура практического занятия включает: просмотр учебных экспериментальных фильмов по теме, проведение входного контроля (в форме графического диктанта), самостоятельную работу (написание выводов к опытам и решение практических заданий), устный опрос, совмещённый с проверкой выполненных заданий и обсуждением экспериментальной работы (табл. 1), а также совместное с преподавателем решение ситуационных задач. Для некоторых тем (выборочно) проводится выходной тестовый контроль.

Таблица 1.

Образец заполнения практической тетради по итогам просмотра видеофильмов с экспериментальной работой

| Содержание опыта | Результаты опыта | Выводы |
|---|---|---|
| Краткое описание хода проведения эксперимента (студенты записывают в тетради до занятия) | Отражают результаты, полученные при проведении опыта (студенты записывают в тетради при просмотре видеофильма) | Объясняют полученные результаты, делают выводы по данному эксперименту (оформляются после просмотра видеофильма) |

Активно используется демонстрационный материал. Все образцы дифференцированы по фармакологическим группам и собраны в наборы, которые соответствуют темам практических занятий (например, «Средства, влияющие на афферентную нервную систему», «Антигипертензивные средства» и др.). Систематически осуществляется изъятие старых и обновление образцов лекарственных средств. Регулярно проводится работа студентов с аннотациями, рекламными брошюрами и другими информационными материалами на лекарственные средства.

Оценка студента на практическом занятии складывается из: входного (выходного) контроля, самостоятельной работы и устного ответа (для активных студентов).

В ходе практических занятий достигаются следующие цели: образовательные, развивающие, воспитательные. Образовательная значимость заключается в закреплении знаний студентов по общей и частной фармакологии. Развивающие задачи решаются путём развития логического мышления, умения обобщать и делать выводы путём привлечения видеоматериалов, ситуационных и графических заданий. Воспитательные цели подразумевают воспитание ответственности, умения студентов работать в коллективе.

Помимо семинаров учебным планом предусмотрены 3 контрольные работы: «Средства, влияющие на ЦНС», «Средства, влияющие на ЖКТ», «Химиотерапевтические средства» в VI, VII и VIII семестре соответственно.

На самостоятельное изучение отведены темы: «Антиоксиданты», «Антигипоксанты», «Хондропротекторы», «Биогенные стимуляторы», «Средства для лечения эректильной дисфункции».

Семинарские занятия предполагают оценку знаний студентов по пройденным темам. Оценка студента на семинарском занятии полностью складывается из устного ответа. Установлены критерии оценки ответов студентов. В таблице 2 для примера приведена дифференцировка вопросов по фармакодинамике при оценке знаний студента на семинаре по теме «Общая фармакология».

Таблица 2.

Критерии оценки ответа студента по разделу «Фармакодинамика»

| «Удовлетворительно» | «Хорошо» | «Отлично» |
|---|---|---|
| Студент:<br>– Даёт определение, называет основные составляющие | Студент:<br>– Приводит примеры видов действия лекарственных средств (ЛС)<br>– Называет факторы, влияющие на действие ЛС, значение возраста для биотрансформации и экскреции ЛС<br>– Приводит общие механизмы действия лекарственных средств<br>– Даёт понятие доза, называет виды | Студент:<br>– Выделяет виды действия ЛС: по особенностям фармакотерапевтического эффекта, по особенностям взаимодействия с рецепторами, по локализации действия, по механизму действия, даёт примеры и характеристику<br>– Даёт понятие биодоступности и изменение параметра биодоступности при энтеральных и парентеральных путях введения<br>– Даёт определение терапевтической широте, её значению<br>– Даёт понятие о рецепторе, агонистах и антагонистах |

В процессе обучения формируются следующие блоки универсальных учебных действий (УУД) [2]:

а) Личностные УУД: внутренняя позиция студентов (осознание важности и социальной значимости будущей профессии);

б) Познавательные УУД: поиск и выделение необходимой информации;

в) Коммуникативные УУД: умение строить фразы, отвечать на поставленные вопросы, аргументировать свой ответ;

г) Регулятивные УУД: контроль в форме сличения способа действия и его результата с эталоном, коррекция.

По итогам первого года изучения фармакологии сдаётся переводной экзамен, который включает вопросы по общей фармакологии и ряд тем частной фармакологии (средства, влияющие на нервную систему, иммунные процессы, дыхание, сердечно-сосудистую и выделительную систему).

Курс фармакологии завершается сдачей профессионального модуля (ПМ 01) и по выбору – защитой дипломной работы, выполняемой в VIII семестре под руководством преподавателей техникума.

Выпускник фармацевтического техникума по окончании обучения должен:

1) Самостоятельно работать с учебной и справочной литературой;

2) Знать базовую и практически оценивать новую информацию;

3) Контролировать выписанные рецепты;

4) Давать консультации о рациональных способах приёма лекарственных средств;

5) Решать задачи по выбору (для первого стола) и замене лекарственных средств.

Таким образом, образовательный процесс обеспечивает всестороннюю подготовку специалистов со средним фармацевтическим образованием в контексте современного состояния фармакологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник для студентов медицинских ВУЗов / Д.А. Харкевич. – М.: Изд. ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 14-15.

2. Турчен Д.Н. Концепция формирования универсальных учебных действий в современном российском образовании / Д.Н. Турчен // Науковедение. – 2014; 1: 1-9.

## СЕКЦИЯ: ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ

### АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

**Ажибеков Н.О.**
**Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Городская клиническая больница №4»**

Актуальность исследования связана с ростом смертности от инсульта по всем регионам РК. В четырех инсультных центрах г. Алматы применяются как хирургические, так и консервативные методы лечения при геморрагическом инсульте. ВОЗ определила для нейрохирургических стационаров больничную летальность как целевой критерий, который не должен превышать 15%. В отношении геморрагического инсульта до сих пор нет чётко установленных стандартов или же алгоритмов действий хирургических вмешательств.

***Ключевые слова:*** *геморрагический инсульт, целевой показатель стационара, летальность, хирургические вмешательства.*

По данным имеющихся исследований в мире научно не доказана эффективность хирургического метода или же консервативного лечения. Исходя из вышеизложенного целью исследования явилось: проведение оценки деятельности нейрохирургических центров г. Алматы на основе анализа летальности оперированных и не оперированных больных с геморрагическим инсультом для разработки практических рекомендаций по снижению больничной летальности.

Материал и методы исследования: Работа основана на статистическом анализе результатов комплексного обследования и лечения 567 больных с геморрагическим инсультом. Проведен стандартизированный анализ показателя летальности оперированных и не оперированных пациентов по инсультным центрам. Проведен социологический опрос пациентов для определения мнения пациентов о методах лечения и факторах риска повторного инсульта.

Обсуждение результатов – показатель летальности оперированных больных составил по ГКБ 7 21,2%, по ГКБ 4 – 26,6%, по БСНП – 14,2%, по ЦГКБ – 13,8%, в то же время показатель летальности пролеченных консервативным путем составил в среднем по г. Алматы – 30,9%, по ЦГКБ 7 – 27,9%, по ГКБ 4 – 33,3%, по БСНП – 33,9%, по ЦГКБ – 32,1%. Необходимо более детальное исследование полученных показателей, с учетом сложности оперативных вмешательств, наличия современного оборудования для проведения операций.

Выводы: Показатель больничной летальности по инсультным центрам г Алматы высокий (29,7%), превышает рекомендации Европейского бюро ВОЗ и Европейского совета по инсульту в два раза (рекомендации ВОЗ – летальность не выше 15%). Летальность при консервативном лечении выше (30,9%), чем при хирургических методах лечения геморрагического инсульта (21,8%), но необходимо проведение дополнительных рандомизированных научных исследований.

Актуальность исследования связана с распространенностью и высокой смертностью от геморрагического инсульта во всем мире. В РК в структуре смертности населения смертность от БСК составляет 33,0%, от инсульта – 33,0%, от других причин – 34,0%. Рост смертности от БСК и инсульта наблюдается по 15 регионам Казахстана за 2014-2015 годы [1]. В настоящее время проводится лечение пациентов с геморрагическим инсультом (ГИ) не только терапевтическими методами, но и с проведением хирургических вмешательств. Проведенный нами обзор научных исследований показал, нет достаточных оснований для оценки хирургических вмешательств, эффективности краниотомической, стереотаксической либо эндоскопической эвакуации супратенториальной внутримозговой гематомы [2]. К тому же не существует стандартов лечения больных с гематомами, предлагаются только рекомендации, и принципы ведения пациентов, которые во многом определяются лечебными учреждениями [3-4].

Согласно рекомендациям Европейского бюро ВОЗ и Европейского совета по инсульту (совещание в Хельсингборге (Швеция), 2006 г.) к целевым показателям качества стационарной помощи больным с ОНМК отнесены: летальность в острой стадии заболевания (в первые 28 дней), летальность не должна превышать 15%, а летальность к двум годам с момента развития мозгового инсульта – 20%; независимость в повседневной жизни (через 3 месяца от начала заболевания) у более 70% перенесших мозговой инсульт; количество повторных инсультов не должно быть более 10% [5]. Поэтому анализ показателя летальности, как целевого показателя качества стационарной помощи при ГИ и его сравнение с данными других исследований является одним из основных аналитических источников для принятия организационных и клинических решений.

Однако при сравнении уровня показателя летальности от геморрагического инсульта в нескольких совокупностях (сравнение показателей летальности по четырем инсультным центрам г. Алматы) встречаются определенные трудности. Игнорирование факта влияния неоднородности сравниваемых групп на общие показатели ведет к искажению ожидаемого эффекта в стационарах. При анализе показателей летальности группы сравнения должны быть максимально однородными по возрасту, тяжести заболевания, течению патологического процесса. Но специальный подбор

групп для сравнения конечных результатов часто невозможен. В практике здравоохранения приходится пользоваться фактическими данными.

Статистический метод, позволяющий получить показатели, пригодные для сравнения в двух или нескольких совокупностях, неоднородных по своему составу, называется методом стандартизации [5]. В результате проведения этого метода получаются стандартизованные показатели. Стандартизованные показатели – условные, то есть показатели, которые могли бы быть при условии одинакового состава среды (состава больных). Стандартизованные показатели не отменяют фактические интенсивные показатели и отдельно не используются, а являются лишь дополнением к фактическим показателям для их более глубокого анализа.

Анализ результатов исследования. По ЦГКБ № 7 было пролечено 268 пациентов с геморрагическим инсультом (85 – с применением хирургического вмешательства, 183 – без операции). В ГКБ № 4 – 102 пациента (30- оперативно, 72 – без операции). По БСНП – 132 пациента с геморрагическим инсультом (23 – оперативно, 109 – без операции). По ЦГКБ – 65 пациентов с ГИ (9 – оперативно, 56 – терапевтически). Для уточнения диагноза были использованы клинические методы исследования (клинико-лабораторные, компьютерная томография, ультразвуковая диагностика сосудов головного мозга и шеи, МРТ, ЭКГ, рентгенография, УЗИ внутренних органов). Наиболее широко применялись открытые методы удаления внутримозговой гематомы – их было 97. Клипирование шейки аневризм было произведено 8 пациентам. Эндоскопических операций было 16, эндоваскулярных вмешательств – 42, применение безрамной нейронавигации использовались у 26 пациентов. Последние четыре метода применялись только в ГКБ №7, что было связано с наличием соответствующей аппаратуры.

Статистический анализ летальности. Поскольку половозрастной состав и количество больных в группах разные, для анализа нами использован прямой метод стандартизации. Применяя метод стандартизации мы исключаем при анализе влияние таких факторов как возрастно-половой состав и нивелируем влияние различного количества пациентов в сравниваемых группах.

Таблица 1

Данные по летальности больных с ГИ, 2015 г

| Методы лечения | ГКБ 7 | | ГКБ 4 | | БСНП | | ЦГКБ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N\n | Л% | N\n | Л% | N\n | Л % | N\n | Л% |
| Оперированные | 85\18 | 21,2 | 30\8 | 26,7 | 23\4 | 17,4 | 9\2 | 22,2 |
| Не оперированные | 183 | 27,9 | 72 | 33,3 | 109 | 33,9 | 56 | 32,1 |
| | 268 | 25,7 | 102 | 31,3 | 132 | 31,1 | 65 | 30,8 |

Примечание: N – пациентов; n – число умерших пациентов. Л – летальность в %; ГИ – геморрагический инсульт.

Таблица 2

Стандартизация показателей летальности больных с ГИ

| Методы лечения | ГКБ 7 | ЦГКБ 4 | БСНП | ЦГКБ | Стандарт (N\%0 | Стандартизированные показатели летальности | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Л% | Л% | Л % | Л% | N\в % | ГКБ 7 | ГКБ4 | БСНП | ЦГКБ |
| Оперированные | 21,2 | 26,7 | 17,4 | 22,2 | 147\26 | 5,5 | 6,9 | 4,5 | 5,7 |
| Не оперированные | 27,9 | 33,3 | 33,9 | 32,1 | 420\74 | 20,6 | 24,6 | 25,1 | 23,7 |
| | 25,7 | 31,3 | 31,1 | 30,8 | 567\100 | 26,1 | 31,5 | 29,6 | 29,4 |

Примечание: N – число пациентов; n – число умерших пациентов. Л – летальность в %.

Расчет стандартизированных показателей проводился в несколько этапов.

**I этап.** Вычисление по групповых показателей – в данном случае вычисляются показатели летальности для каждой группы больных отдельно по больницам. Показатель летальности не оперированных пациентов с диагнозом геморрагический инсульт в БСНП составил 33,9%, более низкий показатель – в ГКБ №7 (27,9%), в ЦГКБ летальность не оперированных по поводу геморрагического инсульта составила 32,1%, в ЦГКБ № 4 – 33,3% (таблица 2). Показатель летальности оперированных больных с ГИ был ниже, чем показатель летальности больных, пролеченных терапевтическим методом. Общий показатель летальности не оперированных пациентов по всем четырем больницам составил 29,7% по г Алматы.

**II этап.** Вычисление или выбор стандартов. В таблице 2 показано, что за стандарт была принята сумма пациентов ГКБ №7, ГКБ №4, БСНП, ЦГКБ (420 для не оперированных пациентов; и стандарт для оперированных пациентов -147).

**III этап.** Вычисление «ожидаемого» числа больных и ожидаемого числа умерших в стандарте (таблица 2).

**IV этап.** Определение стандартизованного показателя летальности оперированных пациентов при геморрагическом инсульте. Так, в ГКБ №7 среди стандартного числа (147 оперированных пациентов) летальность составила 5,5%,в ГКБ №4 – 6,9%, в БСНП – 4,5%, в ЦГКБ – 5,7%. Таким образом, при одинаковом составе пациентов по возрасту и полу, летальность наименьшая в БСНП (4,5%), и выше в ГКБ №4 (6,9%), чем в других стационарах. Среди не оперированных пациентов с геморрагическим инсультом стандартизированный показатель летальности выше в БСНП (25,1%), тогда как в ГКБ №7 20,6%, в ГКБ №4 24,6%, в ЦГКБ – 23,7% (рис. 1).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная программа развития здравоохранения РК «Денсаулык» 2016-2020 гг.

2. Prasad K., Shrivastava A. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage (Cochrane Review). In: TheCochraneLibrary, Issue 4, 2002. Oxford: UpdateSoftware.

3. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Буров С.А., Петриков С.С. Хирургия геморрагического инсульта. М.,2012. – 336 с.

4. Ишмухаметов Р.Ш. Тактика хирургического лечения нетравматических внутричерепных гематом // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2008. – №1. – С. 6-12.1.

5. Suslina ZA, VarakinYuYa, Vereshchagin NV. Clinic and Epidemiological Researches as a Perspective Direction of Cerebral Pathology Study (the First Report).*Annalynevrologii* 2009;(3): 4-11 (in Russian).

## ЛЕЧЕНИЕ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ МЫШЦ ЖИВОТА

**Алмабаев Ы.А., Жаксалыкова А.К., Фахрадиев И.Р., Сембаева С.М.**
**КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, Казакстан г. Алматы**

Разработана методика биоэлектрической стимуляции мышц живота в раннем послеоперационном периоде направленной на профилактику спаечной болезни.

***Ключевые слова:*** *Биоэлектрическая стимуляция, спаечная болезнь*.

Согласно современным представлениям, спаечная болезнь – это отдельная нозологическая форма заболевания, характеризующаяся наличием внутрибрюшинных сращений и в большинстве случаев проявляющаяся эпизодами рецидивирующей спаечной кишечной непроходимости [1,2].

Спаечный процесс рассматривается как естественное следствие хирургической травмы и процессов репарации. Классические представления о патогенезе спаечного процесса выделяют несколько локальных причин формирования спаек, таких как травмирование тканей любого происхождения (механическое, термическое, инфекционный процесс, ионизирующее излучение, реакция на чужеродное тело и т.д.) [3,4,5,6].

За последние десятилетия предложено множество способов профилактики образования сращений в брюшной полости, однако до сих

пор хирурги не имеют доступного средства предотвращения спаечного процесса.

**Цель исследования**

Профилактика спаечной болезни, посредством применения в раннем послеоперационном периоде пролонгированной биоэлектрической стимуляции мышц передней брюшной стенки

**Материалы и методы**

Экспериментальная часть работы выполнена на лабораторных животных кроликах. Кролики в количестве 20 гол, возраст – 12-18 месяцев, массой 4-5 кг, из вивария НИИ им Б. Атчабарова со стандартным рационом питания и ухода.

Способ пролонгированной биоэлектрической стимуляции мышц живота заключается в наложение двух асептических пластинчатых электродов размером 4×4 см наложенных на кожу передней брюшной стенке в области проекции средней третей прямых мышц живота в ранней послеоперационный период т.е непосредственно после завершения операции и производиться стимуляция электрическим током, электрические колебания передаются окружающим тканям и имитируют различные виды функциональных движений.

Для оценки спаечного процесса произведено умерщвление кроликов на 3, 7, 14 дней после операции.

Оценка спаечного процесса проведена путем визуализации макроскопической картины, после умерщвления кроликов по шкале предложенным (В.А. Липатовым 2004 г.) на 7 сутки эксперимента.

## ВЫВОДЫ

Методика биоэлектрической стимуляции мышц передней брюшной стенки возможно в случаях, когда необходимо проведение профилактики спаечного процесса по поводу травматических повреждений органов брюшной полости и забрюшинного пространства, перитонита различной этиологии, что позволяет существенно снизить распространенности и деформации с вовлечение внутренних органов в спаечный процесс в эксперименте. Применение данной методики возможно без применения противоспаечных лекарственных средств в зоне оперативного вмешательства.

Во всех случаях профилактики предлагаемым способом был получен положительный результат.

Методика биоэлектрической стимуляции мышц передней брюшной стенки позволяет без сложных, трудоемких, экономически затратных процедур и лекарственных препаратов довольно быстро и надежно устранить развитие послеоперационных спаек.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Липатов В.А., Рубанченко Д.О., Бликов Ю.Ю. и др. Способ прогнозирования развития спаечной болезни и определения показаний к ее профилактике после абдоминальных операций // Сб. тр. II Междунар. науч. конф. молодых ученых-медиков. В 3 т. / ГОУ ВПО КГМУ Росздрава. М.; Курск, 2008. Т. 2. С. 245-247.

2. Рубанченко Д.О. Современные подходы к хирургическому лечению спаечной болезни брюшины и внедрению противоспаечных имплантатов // Вестн. РГМУ. Спец. вып. 2. 2010. С. 212.

3. Гасанов Н.Г., Турлай Д.М. Методика экспериментальных исследований для обоснования антиадгезивного действия 5-фторурацила при внутрибрюшном введении // Мат. итоговой конференции НИМСИ «От науки к практике», Дентал-ревю, февраль 2012. – С. 313.

4. Ярема В.И., Турлай Д.М., Сметанкин П.В., Гасанов Н.Г., Тагирова А.Г. Экспериментальная оценка эффективности внутрибрюшного введения цитостатиков для профилактики спайкообразования // Медицина критических состояний. – 2012. – № 1. С. 33-37.

5. Сметанкин П.В., Конопля А.Г., Гасанов Н.Г. Эндолимфатическая иммуносупрессия в профилактике спаечной болезни после хирургических вмешательств на органах малого таза // Мат. научно-практической конференции к 90-летию со дня рождения проф. Р.Т. Панченкова. – М., 18-19 мая 2012. – С. 232-235.

6. Научно-практический медицинский журнал «Медицина критических состояний» 2012, №1, стр. 33-37.

## МОДИФИКАЦИЯ МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ ДЕФЕНСИНА КРЫСЫ RATNP-1

**Андреева Е.А., Янкелевич И.А., Алешина Г.М.**
**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Модифицирована стандартная схема, традиционно применяемая в отделе общей патологии и патофизиологии НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН для выделения дефенсинов крыс с использованием метода сорбции-десорбции на картридже.

***Ключевые слова:*** *дефенсины, антимикробные пептиды, выделение и очистка пептидов.*

В качестве биологического материала были использованы нейтрофильные гранулоциты, выделенные из лейкоцитарного экссудата крыс, полученного в отделе общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «ИЭМ».

На первом этапе работы была произведена экстракция дефенсинов из нейтрофильных гранулоцитов 10% раствором уксусной кислоты. После проведения трех последовательных экстракций было получено четыре экстракта: экстракт «0», экстракт «1», экстракт «2», экстракт «3».

Спектр белковых молекул в полученных фракциях (рис. 1) анализировали методом электрофореза в кислой буферной среде (КЭФ).

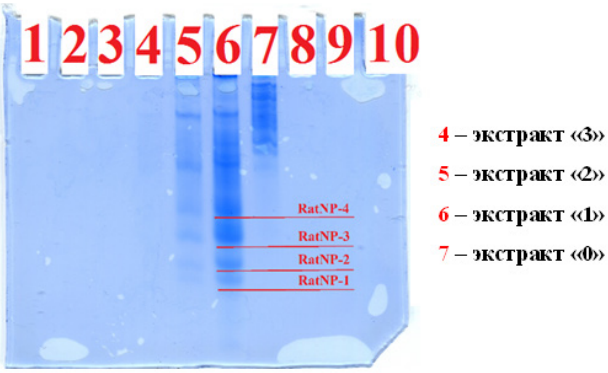
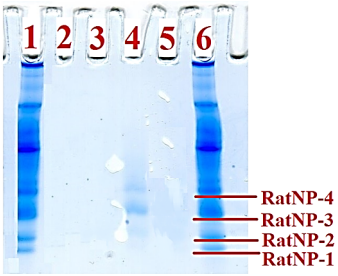



Рис. 1. Электрофореграмма (ЭФ) экстрактов
из нейтрофильных гранулоцитов крыс.

Как видно из ЭФ (рис. 1), основная часть дефенсинов извлекалась из нейтрофильных гранулоцитов во время первой и второй экстракции (6 и 5 дорожки соответственно). Помимо дефенсинов на ЭФ экстрактов присутствуют также другие белки и пептиды, от которых необходимо избавиться. Следующим этапом очистки стала ультрафильтрация (УФ).

Экстракт «1» подвергали УФ под давлением до 0,5 МПа на камере «Amicon» Millipore Corporation с мембраной с номинально отсекаемой молекулярной массой 10 кДа.

Из ЭФ видно, что в процессе УФ дефенсины крысы отделились от значительной части балластных веществ (дорожка 4). Однако, на ЭФ пробы фракции, удержанной мембраной (дорожка 1), отчетливо видны полосы, соответствующие четырем дефенсинам крысы, что свидетельствует о том, что значительная часть дефенсинов была задержана мембраной (рис. 2).




1 – «над фильтром»

4 – экстракт «1» после ультрафильтрации

6 – экстракт «1» до ультрафильтрации (контроль)

Рис. 2. ЭФ экстракта «1» после УФ на YM-10.

Таким образом, путем ультрафильтрации удалось получить чистую фракцию дефенсинов крыс, но с большими потерями целевых молекул, что является существенным недостатком данного метода очистки.

Помимо этого, к недостаткам метода ультрафильтрации относятся:

1) Высокая трудоемкость и многостадийность процесса, который состоит из последовательных стадий фильтрации и промывки фильтра;

2) Сложность установки, связанная с необходимостью создания разности давлений;

3) Длительность процесса;

4) Высокие затраты буферного раствора для промывки мембраны после каждой стадии ультрафильтрации;

5) Разбавление ультрафильтрата в больших объемах буферного раствора, что в дальнейшем увеличивает продолжительность процесса сушки полученных проб.

В связи с этим, было принято решение подобрать метод и условия, способствующие отделению дефенсинов от балластных веществ с минимальными потерями целевых компонентов. Для этого был предложен метод сорбции-десорбции на картридже с сорбентом.

Процессы сорбции-десорбции проводились на обращено-фазовом картридже Sep-Pak C18 Plus Short Cartridge на основе природного неорганического силикагеля с размером пор 12,5 нм. В качестве полярной подвижной фазы был использован ацетонитрил (АЦН) различной концентрации (15%, 20%, 30%, 40%, 50% и 60%).

В результате КЭФ фракций пептидов, извлеченных экстракта «2» сорбцией-десорбцией, была получена следующая ЭФ (рис. 3):

Наилучшее разделение дефенсинов от нецелевых компонентов произошло в фракции, элюированной 15% раствором АЦН, которая и была взята на дальнейшие стадии получения индивидуальной фракции дефенсина крысы RatNP-1 методом препаративного электрофореза и тонкой

очистки полученной гомогенной фракции дефенсина крысы RatNP-1 с помощью обратно-фазовой жидкостной хроматографии.

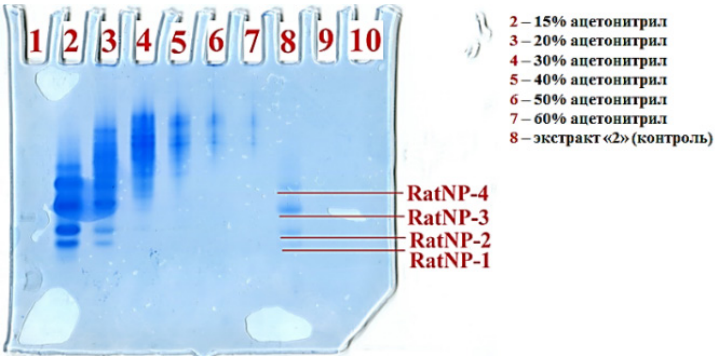



Рис.3. ЭФ экстракта «2» после сорбции-десорбции.

Таким образом, использование метода сорбции-десорбции при выделении и очистке катионных пептидов значительно повышает эффективность процесса и снижает потери целевых пептидов. Кроме того, данный метод имеет следующие преимущества перед ультрафильтрацией: простота и удобство метода, малые затраты времени на проведение процесса, малый объем проб, содержащих целевые компоненты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кокряков, В.Н. Очерки о врожденном иммунитете / В.Н. Кокряков. – СПБ.: Наука, 2006. – 206 с.

2. Ашмарин И.П., Ждан-Пушкина С.М., Кокряков В.Н. и др. Антибактериальные и антивирусные функции основных белков клетки и перспективы практического их использования // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1972. №4. – С. 502 – 508.

3. Роговин В.В., Пирузян Л.А., Муравьев Р.А. Пероксидазосомы. М., 1977. 205с.

4. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета / Кокряков В.Н. [и др.] // Мед. акад. журн. – 2010. – Т. 10, №4. – С. 149-160.

5. Действие антимикробных пептидов нейтрофилов на опухолевые и нормальные клетки в культуре / Шамова О.В. [и др.] // Цитология. – 2007. – Т. 49, № 12. – С. 1000-1010.

# ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОГАСТРОЭНТЕРОГРАФИИ В ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ

**Белоусова Л.Н.[1], Барышникова Н.В.[2], Арсениев Н.А.[3], Давыдов А.Т.[4]**
**[1]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация**
**[2]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова, Российская Федерация**
**[3]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**
**[4]Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта Минтруда России, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Представлены результаты использования периферической электрогастроэнтерографии при оценке нарушений моторики желудочно-кишечного тракта и действия различных спазмолитиков у больных синдромом раздражённой кишки. Оценивались особенности действия нескольких спазмолитиков при разных вариантах приема: курсовой прием, однократный приём «по требованию».

***Ключевые слова:*** *периферическая электрогастроэнтерография, хроническая абдоминальная боль, функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, спазмолитики.*

Одной из важнейших проблем терапевтической гастроэнтерологии, практики врачей скорой помощи и участковых терапевтов, и даже абдоминальной хирургии является хроническая абдоминальная боль. Определенную сложность представляет трактовка механизмов формирования болевого синдрома при функциональных заболеваниях пищеварительной системы, т.е. хронической абдоминальной боли функционального характера [1]. В качестве возможных причин и механизмов развития функциональных расстройств органов пищеварения были определены нарушения моторики, висцеральная гиперчувствительность внутренних органов, показана роль воспаления, а также влияния психосоциальных факторов и нарушения регуляции основных функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (центральная, периферическая, гуморальная). Одной из наиболее частых причин развития абдоминальной боли считается спазм. Следовательно, ведущими препаратами, используемыми в клинической практике с целью купирования болевого синдрома, являются спазмолитики.

Для адекватного подбора корригирующей терапии, учитывающего преобладающий у пациента тип нарушений моторики, возможно использование электрофизиологического метода – метода периферической электрогастроэнтерографии (ЭГЭГ). Данное исследование в настоящее время становится все более популярным и распространённым, о чем свидетельствует большое количество исследовательских работ, посвященных ЭГЭГ [2, 3]. В основе данного метода лежит учение о синцитивности гладкомышечной ткани, вследствие которой определенные зоны ЖКТ действуют как электрические водители ритма – пейсмейкеры, от них волна деполяризации распространяется на другие отделы кишечной трубки, и именно это свойство гладкомышечной ткани определяет моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ.

Существует два варианта ЭГЭГ:

1. Прямая ЭГЭГ, когда регистрация электрических потенциалов проводится с помощью вживленных в стенку органа электродов, или со стороны слизистой с помощью электродов зонда

2. Периферическая (непрямая) ЭГЭГ, когда регистрация электрической активности проводится с поверхности тела – брюшной стенки или конечностей – при помощи поверхностных электродов.

К недостаткам прямой ЭГЭГ, ограничивающим ее использование в широкой клинической практике, являются необходимость имплантировать электроды в стенку органа и невозможность оценки биоэлектрической активности всех отделов ЖКТ одновременно.

При проведении периферической ЭГЭГ возможна регистрация электрической активности органов ЖКТ как в целом, так и в каждом отделе (желудка, двенадцатиперстная, тощая, подвздошная и толстая кишки), а также определение соотношений изменений электрической активности рядом лежащих отделов, что отражает скоординированность работы пищеварительной трубки. Преимуществами данной методики являются ее неинвазивный характер и простота выполнения, что позволяет назначать ее так часто, как это необходимо без отрицательного влияния на психику пациента и его приверженность к обследованию. Благодаря этому существует возможность длительного беззондового исследования моторной деятельности различных отделов ЖКТ при различных состояниях:

- натощак,
- после пищевой стимуляции приёмом стандартного завтрака,
- после приёма различных лекарственных препаратов
- для длительного мониторинга моторно-эвакуаторной функции ЖКТ (от 2 до 48 часов), что особенно важно для диагностики функциональной патологии.

Возможность проведения многократных исследований позволяет оценивать моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ как до, так и в процессе лечения, а также при необходимости индивидуально корригировать терапию. У методики периферической ЭГЭГ отсутствуют противопоказания, кроме обширных гнойных поражений передней брюшной стенки.

Для проведения периферической ЭГЭГ в нашей клинике используется прибор гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ», созданный НПП «Исток-Система» г. Фрязино. В данном устройстве оцениваемый сигнал электрической активности ЖКТ обрабатывается оригинальной программой с использованием алгоритмов быстрого преобразования Фурье и Вейвлет. Аппарат обеспечивает приём и регистрацию сигнала с накожных электродов, а также хранение, обработку и документальное представление получаемой информации.

При анализе результатов периферической ЭГЭГ оцениваются следующие параметры:

1. уровень электрической активности суммарный (PS);

2. уровень электрической активности по каждому из обследуемых отделов ЖКТ (Pi); при этом адекватность ответа на прием стандартного завтрака: в норме после приема стандартного завтрака суммарная электрическая активность и электрическая активность отдельных отделов желудочно-кишечного тракта должна увеличиваться приблизительно в 1,5 раза;

3. P(i)/PS, % – относительная электрическая активность каждого отдела ЖКТ, представляет собой отношение абсолютных значений электрической активности в каждом отделе ЖКТ P(i) к суммарной активности PS, рассчитывается отдельно для каждого отдела ЖКТ;

4. коэффициент соотношения P(i)/P(i+1), представляет собой отношение электрической активности вышележащего отдела к нижележащему;

5. коэффициент ритмичности $K_{ritm}$ – отражает ритмичность сокращений, с его помощью можно оценить характер пропульсивных сокращений каждого отдела ЖКТ.

Стандартное исследование электрической активности ЖКТ включает в себя 2 этапа:

**1 этап** – тощаковое исследование в течение 40 минут,

**2 этап** – стандартный с исследованием электрической активности ЖКТ после стандартного завтрака (пищевая стимуляция) в течение 40 минут или модифицированный с исследованием электрической активности ЖКТ на фоне приёма лекарственного средства для адекватного подбора корригирующей терапии конкретному пациенту, а также оценки её эффективности.

С целью оценки эффективности различных спазмолитиков в купировании абдоминальной боли нами были проанализированы данные ЭГЭГ пациентов с синдромом раздраженной кишки, получавших лечение в

клинике гастроэнтерологии кафедры пропедевтики внутренних болезней СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Периферическая ЭГЭГ проводилась по следующей схеме:

- до начала терапии,
- после первого приёма спазмолитического препарата,
- через 10 дней на фоне курсового приёма спазмолитика.

Изначально у всех пациентов имели место изменения электрической активности ЖКТ по данным ЭГЭГ. Определялось повышение показателей P(i)/PS, $K_{ritm}$, P(i)/P(i+1) натощак и после пищевой стимуляции на частотах желудка, двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишок, а также избыточное нарастание P(i) после пищевой стимуляции. Усиление двигательной активности органов ЖКТ вызывало развитие гипермоторной дискинезии, клинически проявлявшейся абдоминальной болью спастического характера; именно это определило выбор препаратов группы спазмолитиков в качестве терапии для купирования симптомов СРК у этих больных. В схемах терапии использовались следующие спазмолитические препараты: дротаверин, мебеверин, гиосцина бутилбромид.

В результате сравнительного анализа было установлено, что на фоне курсового приёма различных препаратов из спазмолитического действия отмечалось снижение таких показателей, как суммарная мощность (PS) и мощность по каждому из отделов P(i) натощак и после пищевой стимуляции, отсутствие избыточного нарастания P(i) в верхних отделах на фоне пищевой стимуляции, а также нормализация (в данном случае – снижение) таких показателей, как $K_{ritm}$, P(i)/P(i+1) натощак и после пищевой стимуляции на частотах желудка, двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишок.

При анализе данных ЭГЭГ пациентов с СРК на фоне курсового приёма не отмечено статистически достоверных различий между спазмолитическими препаратами различных групп. При разовом приёме наибольшую спазмолитической активностью в короткий промежуток времени показал гиосцина бутилбромид, что сочеталось с более быстрым купированием клинической симптоматики. Вероятнее всего, это объясняется тем, что в основе быстрого спазмолитического эффекта данного препарата лежит воздействие уже на первом этапе развития спазма (активация М-холинорецепторов мышечного волокна), что наряду с присущим препарату параллельным ганглиоблокирующим действием обусловливает скорое наступление клинического эффекта, не оказывая про этом за счёт своей высокой селективности системных эффектов, присущих прочим препаратам холинолитического действия.

С помощью периферической ЭГЭГ можно проводить оценку эффективности различных препаратов, влияющих на моторику ЖКТ, с целью осуществления персонифицированного подбора лекарственного препарата с учетом индивидуальной восприимчивости пациента к спазмолитикам.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Drossman D.A. The functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. // Gastroenterology. – 2006; 130(5): 1377-1390.

2. Белоусова Л.Н., Барышникова Н.В., Журавлева М.С., Павлова Е.Ю., Ткаченко Е.И., Шабанова А.А. Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов по данным периферической электрогастроэнтерографии // Фарматека. – 2012; 13: 1-4.

3. Рапопорт С.И., Ракитин Б.В. Периферическая электрогастроэнтерография / В кн.: Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: МИА, 2010. – С. 214-238.

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФРАКЦИЙ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА *E.COLI* НА КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ КЛЕТОК КРОВИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ МЫШЕЙ

**[1]Габдрахманова А.Р., [1]Мавзютов А.Р.,**
**[1]Князева О.А., [2]Гарафутдинов Р.Р.**
**[1]Башкирский государственный медицинский университет,**
**[2]Институт биохимии и генетики УНЦ РАН**
**Уфа, Российская Федерация**

Показано иммуномодулирующее действие фракций липополисахарида (ЛПС) клеточной стенки *E .coli* (ЛПС-1, ЛПС-2, ЛПС-3), выражающееся в повышении количественного состава форменных элементов крови лабораторных мышей с моделированным иммунодефицитом, который вызывали путем однократного внутрибрюшинного введения цитостатика циклофосфана.

***Ключевые слова:*** *липополисахарид, E. coli, иммунодефицит, иммунодулятор, лейкоформула, ликопид.*

На фармацевическом рынке достаточно давно используются иммуномодуляторы бактериального происхождения. Например, широко известны продигиозан (*Bac. Prodigiosum)* и пирогенал (*Pseudomonas auroginosa)*, для которых показаны выраженные иммуномодулирующие эффекты. В частности указанные препараты существенно повышают неспецифическую резистентность макроорганизма, что сопровождается увеличением количества лейкоцитов и макрофагов, повышением активности фагоцитов и лизосомальных ферментов, продукцией интерлейкина-1. Касательно иммуномодулирующих эффектов ЛПС грамотрицательных бактерий указывается, что они преимущественно явля-

ются поликлональными стимуляторами В-лимфоцитов и индукторами интерферонов и также могут использоваться как их индукторы, однако другие положительные эффекты ЛПС в литературе практически не представлены [2].

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилась оценка влияния субстанции липолисахарида *E.coli* на количественный состав форменных элементов крови (лейкоцитов, эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов) лабораторных мышей с индуцированным иммунодефицитом.

Нами были использованы белые беспородные мыши (20-30 г), у которых индуцировалось экспериментальное иммунодефицитное состояние. Для этого однократно внутрибрюшинно вводили циклофосфамид (50 мг/кг «Циклофосфан», ОАО «Киевмедпрепарат») в разовой дозе для одного животного при среднем весе в 30 г – 0,17 мг\кг препарата [1]. Контрольные группы были представлены интактными мышами (контроль 1), мышами с индуцированным циклофосфамидом иммунодефицитом (контроль 2) и иммунодефицитными мышами, которым в качестве иммуномодулятора вводился Ликопид® (Химическое название: [4-O-(2-ацетиламино-2-дезокси-β-D-глюкопиранозил)-N-ацетилмурамил]-L-аланил-D-α-глутамиламид) (контроль 3). Опытные группы (опыт 1, 2 и 3) были представлены мышами, которым вводились 3 выделенные нами фракции липолисахаридов *E.coli* (ЛПС-1, ЛПС-2, ЛПС-3 соответственно) [3]. Препарат сравнения (ликопид) и исследуемые фракции ЛПС инъецировали внутрибрюшинно через сутки после индуцирования иммунодефицитного состояния, ежедневно, в течение 21 дня. Для исследуемых фракций ЛПС разовая доза составляла 0,2 мл (10 пг/мл). На 22-е сутки осуществляли взятие крови и проводили подсчет лейкоцитарной формулы, в качестве нормы для сравнения ориентировались на данные приведенные в табл.1. [6].

Таблица №1.

Показатели лейкоформулы белых лабораторных мышей
(Ронин В.С., Старобинец Г.М., 1989)

| Вид животных | Базофилы | Эозинофилы | Палочкоядерные | Сегментоядерные | Лимфоциты | Моноциты |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Мышь белая | 0,0-2,0 | 0,0-4,0 | 1,0-5,0 | 13,0-30,0 | 60,0-78,0 | 2,0-5,0 |

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ «Microsoft Excel» и «Statistica 10.0». Для описания количественных признаков в малых выборках применяли медиану (Me) и интерквартильный размах ($Q_1$-$Q_3$). Для расчета статистической значимости различия

количественных признаков между группами был применен непараметрический критерий Манна-Уитни для двух независимых групп. Статистически значимыми принимали значения $p<0,05$.

В результате экспериментального сравнения количественного состава клеток крови интактных мышей контрольной группы и мышей, подвергавшихся воздействию циклофосфамида, было показано достоверное снижение кроме эозинофилов (Э) – 50 % ($p>0,05$): базофилов (Б) уменьшилось на 50%, палочкоядерных нейтрофилов (ПН) – 42,5%, сегментоядерных нейтрофилов (СН) – 59,2%, лимфоцитов (Л) – 83%, моноцитов (М) – 40,8% ($p<0,05$), что могло быть связано индицированием цитостатиком множественных двуцепочечных разрывов в ДНК кроветворных клеток, сопровождавшихся мутациями, хромосомными аберрациями и, в итоге, гибелью клеток (табл. 2).

Таблица 2.

Влияние ЛПС на количественный состав форменных элементов крови

| Показатель | Группы мышей | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 (n=12) | 2 (n=12) | 3 (n=12) | 4 (n=12) | 5(n=12) | 6(n=12) |
| | Контроль интактные | Контроль б/лечения | Ликопид | ЛПС-1 | ЛПС-2 | ЛПС-3 |
| | Базофилы | | | | | |
| M±σ<br>Me<br>[$Q_1$-$Q_3$] | 1,3±0,65<br>1<br>[1-2] | 0,5±0,58<br>0,5<br>[0-1]<br>**$p_{1-2}$= 0,009** | 1,66±0,84<br>1,76<br>[1,28-2,66]<br>**$p_{2-3}$=0,0003** | 1,4±0,55<br>1,44<br>[0,97-1,95]<br>**$p_{2-4}$= 0,002** | 1,5±0,58<br>1,45<br>[0,97-2,1]<br>**$p_{2-5}$=0,003** | 2±0,71<br>2,02<br>[1,52-2,65]<br>**$p_{2-6}$= 0,0001** |
| | Эозинофилы | | | | | |
| M±σ<br>Me<br>[$Q_1$-$Q_3$] | 2,3±1,07<br>2<br>[1,5-3] | 1,5±0,58<br>1<br>[1-2]<br>**$p_{1-2}$= 0,07** | 1,8±0,84<br>1<br>[1-1,73]<br>**$p_{2-3}$= 0,7** | 2,6±0,9<br>1,77<br>[1,33-2,16]<br>**$p_{2-4}$= 0,27** | 3,25±0,5<br>3,31<br>[3,06-3,55]<br>**$p_{2-5}$=0,0001** | 3 ±0,71<br>3,1<br>[2,42-3,21]<br>**$p_{2-6}$= 0,0002** |
| | Палочкоядерные | | | | | |
| M±σ<br>Me<br>[$Q_1$-$Q_3$] | 2,2±1,11<br>2<br>[1-3] | 0,8±0,5<br>0,85<br>[0,32-0,95]<br>**$p_{1-2}$= 0,0003** | 1,4±0,55<br>1,4<br>[1,1-1,92]<br>**$p_{2-3}$=0,004** | 2,2±0,84<br>2,33<br>[1,57-2,84]<br>**$p_{2-4}$=0,0002** | 2±0,82<br>2,1<br>[1,23-1,52]<br>**$p_{2-5}$=0,0003** | 3,2 ±1,3<br>2,67<br>[2,12-4,35]<br>**$p_{2-6}$= 0,00004** |
| | Сегментоядерные | | | | | |
| M±σ<br>Me<br>[$Q_1$-$Q_3$] | 23,7±6,51<br>24<br>[18,5-27,5] | 14,8±5,19<br>14,2<br>[11,6-18,4]<br>**$p_{1-2}$= 0,003** | 18,4±3,78<br>18,1<br>[16,35-21,2]<br>**$p_{2-3}$=0,07** | 25,6±5,86<br>26,5<br>[21,8-28]<br>**$p_{2-4}$=0,0003** | 29,8±3,69<br>30,1<br>[27,8-32,2]<br>**$p_{2-5}$=0,00004** | 33,8 ±5,1<br>34<br>[31,34-37,3]<br>**$p_{2-6}$= 0,00004** |
| | Лимфоциты | | | | | |

| Показатель | Группы мышей | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 (n=12) | 2 (n=12) | 3 (n=12) | 4 (n=12) | 5(n=12) | 6(n=12) |
| | Контроль интактные | Контроль б/лечения | Ликопид | ЛПС-1 | ЛПС-2 | ЛПС-3 |
| M±σ<br>Me<br>[$Q_1$-$Q_3$] | 73,8±7,64<br>73,5<br>[69,5-80] | 60,3±4,57<br>61<br>[57,9-63]<br>**$p_{1-2}$= 0,0004** | 73±8,46<br>72,5<br>[65,8-78,4]<br>**$p_{2-3}$=0,0003** | 77,4±5,55<br>75,8<br>[73,6-81,1]<br>**$p_{2-4}$=0,00003** | 74,5±7<br>74,7<br>[71,4-78,2]<br>**$p_{2-5}$=0,0002** | 77,4 ±5,41<br>77<br>[72,6-82]<br>**$p_{2-6}$= 0,00003** |
| | Моноциты | | | | | |
| M±σ<br>Me<br>[$Q_1$-$Q_3$] | 2,1±1,08<br>2<br>[1-2,5] | 0,8±0,5<br>0,815<br>[0,61-1]<br>**$p_{1-2}$= 0,0008** | 1,8±0,84<br>1,81<br>[1,4-2,03]<br>**$P_{2-3}$=0,001** | 2,6±1,52<br>2,73<br>[1,6-2,3]<br>**$p_{2-4}$=0,0001** | 2,2±0,84<br>2,22<br>[1,6-3]<br>**$p_{2-5}$=0,0001** | 3,8 ±0,84<br>3,94<br>[3-4,4]<br>**$p_{2-6}$= 0,00003** |

Введение животным фракций ЛПС и препарата сравнения ликопида стимулировало повышение исследуемых показателей у мышей. При этом наблюдались статистически значимые положительные количественные изменения лейкоформулы (табл. 2). В частности количество базофилов в группах мышей, которым вводились фракции ЛПС-1, увеличивалось на 188%, ЛПС-2 – на 190%, ликопид – на 252%, наиболее выраженные изменения имели место при введении ЛПС-3 – на 304%. Количество эозинофилов в группах мышей, получавших ЛПС-2 и ЛПС-3 возрастало на 231% и 210%, соответственно. Содержание палочкоядерных нейтрофилов в группах мышей, которым вводили ликопид повышалось на 64,7%, ЛПС-2 – на 147,1%, ЛПС-1 – на 174,1% и ЛПС-3 – на 214,1%. Количество сегментоядерных нейтрофилов в группах мышей, получавших ЛПС-1, увеличивалось на 86,6%, ЛПС-2 – на 112% и ЛПС-3 – на 139,4%. Уровень повышения лимфоцитов изменялся менее существенно и составил в группах мышей, получавших ликопид 18,9%, ЛПС-2 –22,5%, ЛПС-1 – 24,3-% и ЛПС-3 – 26,2%, тогда как моноцитоз в группах мышей, получавших ликопид, ЛПС-1, ЛПС-2 и ЛПС-3 характеризовался значениями 122,1%, 235%, 172,4% и 383,4% соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при введении циклофосфамида индуцируется иммунодефицитное состояние мышей, обусловленное токсическим действием препарата на клетки крови и органы лейкопоэза, которое, однако, может нивелироваться введением некоторых фракций липополисахарида *E.coli*, в частности ЛПС-3 и открывает перспективу исследований по его терапевтическому применению.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Конкина И.Г., Иванов С.П., Князева О.А., Давыдова В.А., Васильева Е.В., Карачурина Л.М. и др. Физико-химические свойства и фармаколо-

гическая активность глюконатов Mn (II), Fe (II), Co (II), Cu (II) и Zn (II). *Химико-фармацевтический журнал.* 2002; 36(1): 18-21

2. Куркин Д.В., Арчакова, Ю.В., Волотова, Е.В., Бородкина, Л.Е. Иммунотропные препараты: Клинико-фармацевтические аспекты применения методическое пособие / Д.В. Куркин, Ю.В. Арчакова, Е.В. Волотова, Л.Е. Бородкина. – М.: ВолгГМУ, 2013. – 72 с.

3. Погадаева А.В., Гарафутдинов Р.Р., Мавзютов А.Р. Получение липополисахаридов Eesherihia coli как потенциального иммуномодулятора. / В сборнике: Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива Материалы II Всероссийской научной Интернет-конференции с международным участием. Сервис виртуальных конференций Pax Grid.// ИП Синяев Д. Н.. 2014. С. 118-120.

4. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов / пер. с англ. под ред. проф. Эмануэля В.Л., 5-е изд., М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011

5. Ронин В.С., Старобинец Г.М. Руководство к практическим занятиям по методам клинических лабораторных исследований, 4-е изд., М.: Медицина, 1989. – 320 с.

## АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ ЭЯКУЛЯТА И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ БИОКСИДАНТАМИ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ БЕСПЛОДИИ У МУЖЧИН

**Галимова С.Ш., Мочалов К.С., Галимов К.Ш.**
**ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»;**
**ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»**
**Уфа; Москва, Российская Федерация**

В статье на основе собственных данных и сведений литературы рассматриваются основные причины недостаточности эффективности лечения идиопатического бесплодия у мужчин и молекулярные предпосылки коррекции при назначении антиоксидантов. Оценена возможность использования определения дуэта восстановленный/окисленный глутатион (GSH–GSSG) для скрининга окислительного стресса у бесплодных мужчин.

***Ключевые слова:*** *идиопатическое бесплодие, эякулят, метаболическая коррекция.*

В настоящее время демографические процессы в гендерном аспекте характеризуются двумя основными негативными трендами: более низкой продолжительностью и качеством жизни мужчин по сравнению с жен-

щинами и увеличением доли мужского бесплодия в браке. Актуальность исследования определяется высоким удельным весом мужского фактора в бесплодном браке. До настоящего времени терапия мужского бесплодия остается малоэффективной, особенно в сравнении с достижением лечения женщин. Сотни тысяч мужчин во всем мире принимают антиоксиданты в надежде улучшить свои шансы на зачатие, но эмпирический характер подобной терапии без должного динамического контроля спермограммы и корректировки доз и режимов их назначения приводит к непредсказуемым результатам [1].

Теоретические представления о механизмах развития идиопатической инфертильности – одной из главных причин бесплодного брака недостаточно развиты. У большинства пациентов репродуктивная патология ассоциирована с гиперпродукцией активных форм кислорода и развитием окислительного стресса, нарушением обмена глутатиона и накоплением в гаметах гомоцистеина [2]. Ведущая роль окислительного стресса в генезе расстройств сперматогенеза предопределяет необходимость восстановления баланса про- и антиоксидантных систем. Протективным эффектом сопровождается назначение витаминов, микроэлементов, аминокислот, ферментов и коферментов, жирных кислот, а также растительных препаратов. Несмотря на то, что многие авторы сообщают о выраженных защитных свойствах этих антиоксидантов, целесообразность их использования вызывает сомнение с точки зрения доказательств увеличения частоты наступления беременности и рождения живого ребенка.

В работе рассмотрены антиоксидантные свойства коэнзима Q (убихинона), L-карнитина и биофлавоноидов прополиса, входящих в число наиболее эффективных средств нормализации окислительного статуса эякулята. Тестирование проводилось на модельных системах in vitro и при их назначении пациентам в рекомендуемых дозах in vivo [3]. Все три препарата практически не влияли на объем эякулята, в отношении других параметров спермограммы установлены определенные различия. Так, возрастала концентрация и доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, а количество патологических форм уменьшалось. Убихинон был эффективен в отношении кинетических свойств гамет, прием L-карнитина не сопровождался достоверными сдвигами стандартных показателей спермограммы [4]. Все препараты при тестировании in vitro демонстрировали высокую антиокислительную активность, которая имела дозозависимый характер, вплоть до полного подавления липопероксидации. После курса терапии у пациентов нормализовались почти все биохимические параметры свободнорадикального гомеостаза эякулята, за небольшим исключением для биофлавоноидов и убихинона. Универсальное защитное действие было присуще только L-карнитину, который суще-

ственно ограничивал повреждение макромолекул эякулята при окислительном стрессе. Это проявлялось в угнетении карбонилирования белков, переокисления липидов и дезинтеграции ДНК сперматозоидов [5].

В течение периода наблюдения у партнерш пациентов, принимавших антиоксиданты, клиническая беременность наступила в 19,2 % случаев. Другими авторами также была констатирована невысокая эффективность применения различных антиоксидантов и их комбинаций. В Кокрановском обзоре 48 рандомизированных контролируемых исследований выявлен 10%-ный уровень наступления беременности на фоне антиоксидантной терапии.

Дуэт восстановленный/окисленный глутатион (GSH–GSSG), наряду с пиридиннуклеотидами, рассматривается как основной регулятор окислительно-восстановительного баланса, выполняющий функцию редокс-буфера. В физиологических условиях баланс GSH/GSSG сильно сдвинут в сторону восстановленной формы, что обеспечивает сохранность сульфгидрильных групп и определяет чувствительность клетки к окислительному стрессу. Нарушение деятельности тиолзависимых ансамблей – центральная особенность окислительного стресса, спутника аномалий сперматогенеза.

Важнейшей особенностью метаболизма при инфертильности неясной этиологии, сопряженной с инверсией окислительно-восстановительного статуса, является нарушение обмена глутатиона и накопление гомоцистеина в гаметах. Согласно Menezo Y. et al. [5], гомоцистеин является эпицентром биохимических проблем, связанных с АФК-индуцированной патологией. Переход гомоцистеина в половые клетки блокирует синтез глутатиона, вызывает дефицит цистеина, провоцирует выброс свободных радикалов и фрагментацию ДНК, препятствует нормальному течению реакций метилирования с утратой эпигенетического контроля экспрессии генов и активацией апоптоза, как это было показано для иных патологических состояний. Поэтому нормализация метаболизма глутатиона с утилизацией гомоцистеина представляется одной из первостепенных задач рациональной терапии идиопатического бесплодия и профилактики расстройств импринтинга и спонтанных абортов. Таким образом, существующая практика антиоксидантной терапии бесплодия, которая проводится стереотипно, без учета реального редокс-статуса, малоэффективна и потенциально вредна. По нашему мнению, необходима смена парадигмы коррекции идиопатического бесплодия с эмпирических методов на поиск перспективных молекулярных мишеней с целью разработки таргетного лечения мужской инфертильности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Галимов Ш. Н., Абдуллина А. З., Галимова Э. Ф. и соавт. Мужчина в зеркале эволюции, экологии, экономики и эмансипации. // Материалы V Всероссийского конгресса «Мужское здоровье». – М., 2009; 240–246.

2. Garg, H. Empirical Drug Therapy for Idiopathic Male Infertility: What is the New Evidence? // Urology. – 2015. doi:10.1016/j.urology.2015.07.030. 13.

3. Галимов Ш.Н., Мухаметзянов Р. М., Громенко Д.С. и соавт. Лечение мужского бесплодия новый взгляд на старую проблему. // Мужское здоровье и долголетие: материалы II Российского научного форума. – М.: 2004; 33-34.

4. Павлов В. Н., Галимова Э.Ф., Мочалов К.С. и соавт. Оценка влияния L-карнитина на репродуктивную функцию мужчин с идиопатической патоспермией // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012; 4: 36–40.

5. Menezo, Y. Oxidative stress and fertility: incorrect assumptions and ineffective solutions? // Zygote, 2014; 1: 80-90.

## СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В РОССИИ

**Герасимова Д.А., Пашанова О.В.**
**ФГБОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация**

Рассчитана экономическая нагрузка на государство, связанная с содержанием пациентов с ревматоидным артритом. Указаны возможные пути её снижения и доказана необходимость проведения более углубленных исследований в данном направлении.

***Ключевые слова:*** *ревматоидный артрит, прямые и косвенные затраты, генно-инженерные биологические препараты.*

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее тяжелых и частых воспалительных ревматических заболеваний, ассоциированное с прогрессированием суставной деструкции, снижением функционального потенциала и качества жизни больных, и возникающими на этом фоне социально-экономическими трудностями. По данным ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, распространённость РА в России на 2014г. составила 205 чел. на 100 тысяч взрослого населения; для сравнения в 2013г. этот показатель составлял 202,2 чел. на 100 тыс. [1]. Однако число больных РА по данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2010г, превысило данные официальной статистики РФ по этому заболеванию в 2 раза (671 тыс. человек вместо 300 тыс., соответственно), что позволяет сделать вывод о гораздо большем количестве больных РА на территории России, по сравнению с официальными данными. [2]

Данные статистической информации Минздрава России за 2012-2015 г.г. демонстрируют, что, несмотря на снижение общего числа впервые заболевших патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани, доля больных, впервые заболевших РА, с 2012 года неуклонно возрастает. Причем, с 2012 по 2014 г.г. ежегодный прирост составлял 4,4%, а с 2014 по 2015 – 7,3%.

Пик дебюта РА приходится преимущественно на трудоспособный возраст, а потеря функциональной активности за счет развития эрозивно-деструктивных изменений в суставах приводит к утрате трудоспособности и инвалидизации больных. Уже через 10 лет от начала заболевания 67% пациентов имеют высокую (II-III) степень функциональной недостаточности суставов и у 44,5% установлены I и II группы инвалидности. [3] Болезнь нередко сопровождается развитием осложнений. Так, прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний при РА приводит к сокращению продолжительности жизни и повышению уровня летальности на 50–60% по сравнению с общей популяцией., снижением трудоспособности. Примерно 90% таким больным через 10-15 лет после начала заболевания устанавливают инвалидность. Средняя продолжительность жизни пациентов с РА, осложненным сердечно-сосудистой патологией, на 5-20 лет ниже популяционной. Всё это обуславливает тяжелое социально-экономическое бремя данного заболевания как для пациента, существенно снижая качество его жизни, так и для системы здравоохранения и государства, в целом, за счет необходимости значительных финансовых затрат на лечение больных.

В структуре экономических затрат на заболевание выделяют прямые, косвенные и нематериальные затраты. Прямые затраты включают в себя расходы на госпитализацию, диагностику, лечение; косвенные связаны с экономическим ущербом от снижения занятости больного, выхода его на инвалидность и преждевременной смертью. Нематериальная стоимость болезни характеризует психосоциальную нагрузку заболевания и снижение качества жизни больного, т.о. она с трудом поддается количественной оценке.

**Цель нашего исследования** – рассчитать годовые косвенные затраты, которые несет государство в связи с РА.

На первом этапе исследования нами были рассчитана суммарная стоимость компенсации временной нетрудоспособности и суммарные выплаты по инвалидности этой категории больных.

В связи с тем, что в Статистическом сборнике, выпущенном Федеральной службой государственной статистики в 2015 году, количество дней нетрудоспособности по отдельным заболеваниям, в т.ч. РА, не представлено, для расчетов нами был использован ориентировочный процент случаев РА из всех заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, который составил 1,51%. Исходя из этого, мы рассчитали число дней вре-

менной нетрудоспособности в связи с РА – 659269,7 дней. Произведение этого показателя на среднюю стоимость 1 дня нетрудоспособности в России составило 694,0 млн. руб., что соответствует затратам на выплату по временной нетрудоспособности больным с РА в нашей стране.

У 33% больных РА отмечается ограничение способности к передвижению I-II степени и 10% – III степени. При численности больных РА, равным 294 300 чел. (данные МЗ РФ за 2015 г.), количество инвалидов I-II групп будет равно 97 119 чел., а III – 29 430 чел. С учетом размера пенсии по инвалидности, расходы государства по обеспечению инвалидов по РА I-II групп составят 11 471 млн. руб., а III группы – 20 580 млн. руб.

Помимо этого, согласно данным Минтруда России, государство тратит около 10 млрд. рублей ежегодно на содержание учреждений МСЭ и около 30 млрд. на обеспечение инвалидов техническими средствами реабилитации, что составляет около 3200 рублей в год на каждого инвалида. Таким образом, расходы на всех инвалидов по РА составляют около 405 млн. рублей в год. В итоге, по нашим расчётам, суммарные расходы на содержание инвалидов по РА для государства в год составляют 32,5 млрд. рублей.

В последние годы в терапии РА произошли существенные изменения – появление новых классов лекарственных средств, таких как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и разработка новых «стратегических» подходов к лечению. Основным методом увеличения продолжительности этапов ремиссии заболевания в настоящее время является многолетнее использование базовых противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГИБП, снижающих активность воспалительного и аутоиммунного процесса. Использование ГИБП позволяет снизить тяжесть заболевания и степень инвалидизации, сохранить качество жизни и трудоспособность больных РА. Это, в конечном счете, обеспечивает существенную экономию бюджетных средств.

Однако прямые затраты на лечение одного пациента ГИБП составляют в среднем 1,8 млн. руб. в год [4]. А поскольку речь идет о хроническом заболевании и прием иммуносупрессивных препаратов до сих пор остается фактически пожизненным, то стратегический подход к лечению обязателен. Комплексных исследований, доказывающих экономическую обоснованность затрат на дорогостоящие лекарства для пациентов с РА, не проводилось, что обуславливает необходимость их проведения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. // Научно-практическая ревматология. 2015. – № 2. – С. 120-124.

2. Мясоедова С.Е., Лесняк О.М., Меньшикова Л.В. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологических исследований) // Терапевтический архив. 2010. – № 5. – С. 9-14.

3. Вакуленко О.Ю., Кричевская О.А., Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф. Взаимосвязь клинических характеристик ревматоидного артрита с трудоспособностью и производительностью труда // Научно-практическая ревматология. 2012. – №3 (52). – С. 60-67.

4. Зинчук И.Ю. Оптимизация лекарственной помощи больным ревматоидным артритом на основе фармакоэкономических исследований : автореф.дис. канд. фарм. наук : 14.04.03. – Москва, 2013. – 24 с.

## КОГНИТИВНОЕ НАРУШЕНИЕ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

**Дайырбаева Ж.Е., Абдулдаева А.А.**
**АО «Медицинский Университет Астана»,**
**Астана, Республика Казахстан**

Нарушения когнитивных неврологических заболеваний с клиникой когнитивных нарушений среди лиц пожилого возраста. По статистике, от 5 до 25 и более (в зависимости от возраста) процентов пожилых лиц имеют тяжелые когнитивные нарушения (деменциюфункций является одним из наиболее распространённых неврологических расстройств.[1]

Возрастные изменения когнитивных функций носят непрогрессирующий характер: по данным F.Huppert и M.Koppelman, здоровые лица старше 65 лет не уступают по показателям памяти лицам возрастного диапазона 55-65 лет, но и те и другие достоверно уступают двадцатилетним. Предполагается, что в основе физиологических изменений со стороны высших мозговых функций лежат изменения церебральных метаболических процессов, связанные с гормональной перестройкой.

Большое число различных по этиологии и патогенезу заболеваний головного мозга вызывают когнитивные нарушения.[2] Данный процесс включает четыре основных взаимодействующих компонента:

1. Восприятие информации – гнозис
2. Обработка и анализ информации
3. Запоминание и хранение информации – память
4. Обмен информацией – праксис.

Внимание науки к этой проблеме было обусловлено еще и тем, что частота деменции составляет около 5 % лиц 65 лет, при том показатели резко нарастают с возрастом, с каждым последующими десятью годами на 10%, вплоть до 50% у лиц старше 95 лет. По причине увеличения численности пожилого населения и, соответственно, повышения сердечно-со-

судистой заболеваемости общества, в будущем ожидается значительный рост количества больных, страдающих деменцией.[3]

Наличие деменции вызывает дополнительные трудности диагностики и лечения сопутствующих заболеваний, так как врачи испытывают сложности при сборе анамнеза, оценке жалоб больного, не могут быть уверены в надлежащем исполнении врачебных рекомендаций. В результате, смертность среди пациентов с деменцией значительно превышает среднестатистическую смертность среди пожилых лиц.[4]

По литературным данным в результате соматического или эндокринного заболевания, нарушения питания, интоксикации также могут быть причиной нарушений памяти и внимания в старческом возрасте или могут усугублять нарушения, связанные со структурным поражением головного мозга. Среди дисметаболических причин когнитивных расстройств наиболее важно отметить гипотиреоз, печеночную недостаточность, хроническую гипоксемию в результате дыхательной недостаточности или сонных апноэ, дефицит цианкобаламина и фолиевой кислоты, злоупотребление алкоголем и психотропными препаратами.

Наиболее распространенные заболевания клиникой когнитивных нарушений: Болезень Альцегеймера (БА). Деменция с тельцами леви, Болезень Паркинсона, фронто-темпоральная дегенирация, прогрессирующий надядерный паралич, хорея гентингтона и т.д. Болезнь Альцгеймера (БА) является самым распространённым дегенеративным заболеванием головного мозга и самой частой причиной когнитивных нарушений в пожилом и старческом возрасте. [5] Ключевым звеном патогенеза БА является нарушение метаболизма белка предшественника амилоида (БПА). В норме данный белок расщепляется альфа-секретазой на одинаковые по величине полипептиды, которые не являются патогенными.Патологическая анатомия БА представлена тремя основными видами изменений: сенильными бляшками, нейрофибриллярными сплетениями и гибелью нейронов [6].

Таким образом, нарушение памяти в старческом возрасте является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем. Применение современных методов диагностики и фармакотерапии позволяет значительно улучшить качество жизни лиц старческого возраста с когнитивными расстройствами, продлить время функциональной самостоятельности, уменьшить экономическое и социальное бремя.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГеотарМед. 2010. С. 150.

2. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте // Автореф. дисс… докт. мед. наук. М., 2011г. 32 с.

3. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Женева, ВОЗ. 2005.

4. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Нарушение памяти в неврологической практике // Неврологический журнал. 2007. Т. 4. С. 4-9.

5. Херман В.М., Бон-Щлчевский В.Дж., Кунту Г. Инфузионная терапия актовегином у пациентов с первичной дегенеративной деменцией типа Альцгеймера и мульти-инфарктной 2. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002. 85 с.

6. Яхно Н. Н., Лавров А.Ю. Изменения центральной нервной системы при старении // Нейродегенеративные болезни и старение (руководство для врачей) / под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Яхно, С.И. Гавриловой. М., 2006. С. 242-261.

## К ВОПРОСУ ИННОВАЦИИ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

**Даленов Е.Д., Абдулдаева А.А.**
**АО «Медицинский университет Астана»**
**Научная школа профилактической медицины, Казахстан**

Выяснение механизмов здоровья, формирование здорового образа жизни, предупреждение болезни и оздоровление людей является приоритетной задачей содержания профилактической медицины

***Ключевые слова:*** *здоровье, донозологическое состояние, профилактика, критические периоды, качество жизни.*

Наш многолетний опыт работы (более 7 тысяч медико-биологических исследовании) показывает, что существующая практика медицинского освидетельствования различных групп населения не отвечает требованиям, так как врач определяет наличие или отсутствие болезни в данный конкретный промежуток времени, не учитывает уровень здоровья, пищевого статуса, наличие или отсутствие факторов риска, особенностей приспособительной реакции организма в зависимости от условий внутренней и внешней среды и не выясняет уровни психического и нравственного здоровья. [1,2,3].

Все это в конечном итоге не позволяет правильно оценить и прогнозировать состояние организма, выработать предполагаемый принцип профилактической медицины, т.е. здорового образа жизни, профилактики, оздоровления. Если разумно и критично подходить к содержанию

сегодняшней пропаганды и мероприятий по здоровому образу жизни и профилактики заболеваний, то несомненно можно заметить слабую их эффективность. До сих пор среди населения существует мнение о том, что быть здоровым означает не быть больным. Отсюда очевидно: если известны причины возникновения болезни, стоит их исключить и недуг будет предотвращен. Именно, основываясь на этой концепции раскрывали все большее количество факторов риска болезни, в результате чего профилактические врачебные предписания становились все более ограничивающими и сложными, что их стало почти невозможно использовать на практике.

Общеизвестно, что здоровье – основополагающее условие жизни, а не самоцель. Оно необходимо нам, чтобы реализовать свои жизненные цели, направленные на высокие достижения прежде всего в профессиональной и социальной сферах. Однако здоровье – это не подарок, который человек получает один раз и на всю жизнь, а результат сознательного поведения каждого человека и всех в обществе. До сих пор «здоровье» не имеет конкретного научного определения, а без этого нельзя четко прослеживать логику профилактической медицины.

Хотя в уставе ВОЗ под здоровьем понимается «состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни или физических дефектов», в этом определении отсутствует фундаментализм, нет принципов профилактической медицины. Логично ли достигнуть полного физического, социального или духовного благополучия? Чем его измерить? Скорее всего – это условие, способствующее полноценному развитию человека. А мы из этого определения взяли самое существенное и конкретное – отсутствие болезней и физических дефектов, что положено в основу профилактических осмотров. И медицина становился все более лечебной, госпитальной, стационарной, а в последнее время узко специализированной.

Часто представление о здоровье отождествляется понятием нормы, за которую принимают определенный стандарт или идеальный вариант соотношения физиологических и биохимических параметров, возрастных особенностей организма. Возрастная норма какого-либо параметра является среднестатистической величиной для конкретной возрастной группы, принимаемый за стандарт. Однако, входящие в одну и ту же группу люди существенно отличаются друг от друга, что определяется многими факторами.

Поэтому основной категорией профилактической медицины является индивидуальное здоровье человека. В этом аспекте мы считаем, что индивидуальное здоровье-такая динамика физиологических, биохимических и адаптивных процессов в организме человека и его психики, кото-

рая обеспечивает ему возможность длительно жить и активно трудиться в различных условиях окружающей среды и противостоять ее неблагоприятным факторам.

Большое значение для концепции здоровья имеет проблема научного предвидения и оценки здоровья, а также предупредительные меры, способствующие сохранению и укреплению здоровья. В целом, здоровье человека слагается из трех основных составляющих: морфо-функциональной, физико- химической и психоэмоциональной. Дисфункция любой из указанных составляющих ведет к дисбалансу во всей живой системе. А указанная дисфункция, в свою очередь, зависит от обуславливающих их факторов здоровья.

По литературным данным средняя продолжительность жизни составляет 120 лет. [4] Однако мы не доживаем до такого возраста. Почему?

**Во-первых**, не сформированы конкретные принципы здорового образа жизни, где необходимо учесть соответствующие условия жизни, культуру, привычку человека и его социальное положение. В научном и практическом плане не сформированы соответствующие пути защиты организма от воздействия различных вредных факторов. Не разработана научная система сохранения и укрепления здоровья.

**Во-вторых**, повсеместно нарушены режим и культура питания; не соблюдаются принципы рационального и сбалансированного питания.

**В-третьих**, допускается длительное воздействие неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды. К сожалению, до сих пор люди субъективно ощущают свое здоровье как ценность только тогда, когда состояние его чувствительно ухудшается (под действием общих неспецифических вредоносных факторов). Поэтому необходимо минимизировать действия этих факторов; т.е. климато-географических (на что мало обращается внимание), механических, химических, биологических, социальных и т.д.

Вот поэтому необходимо населению первоначально получить своевременную информацию развития **донозологического** состояния. А, **донозологическое состояние**, это такое (третичное) состояние организма, когда еще нет признаков болезни, но нельзя его относить к категории здоровых, когда адаптивные возможности организма снижены, саморегулирующие функции изменены и деятельное отношение людей к окружающему миру несколько ослаблено. Важно установить критерии донозологической диагностики патологии различных систем организма и не дать возможность развития заболеваний.

В этом плане создание концепции первичной, вторичной и третичной профилактики целесообразно и перспективно. При этом важно управлять здоровьем через предупреждения отклонении (предполагаемый) в

процессе жизнедеятельности человека. это: профилактика отклонении во-внутриутробном периоде; профилактика отклонении в постнатальном периоде развития; профилактика отклонений здоровья детей дошкольного возраста; профилактика отклонений здоровья детей школьного возраста; профилактика отклонений репродуктивного здоровья; профилактика отклонений здоровья в период пенсионного возраста; профилактика отклонения здоровья в пожилом и старческом возрасте со соответствующими критическими периодами.

Именно активная профилактическая работа в вышеуказанных периодах развития организма дает полноценную возможность сохранения и укрепления здоровья людей. Для этого все медицинские учреждения должны быть специализированы по возрастным периодам (это: перинатальный центр, центры по обслуживанию новорожденных, поликлиники для детей и подростковой молодежи, поликлиники для взрослых и центр геронтологической службы). И все группы населения должны иметь профилактическую карту или электронный паспорт здоровья, где 4 раза в год (зима, весна, лето, осень) необходимо фиксировать состояние организма, что повлияло бы на качество жизни людей.

В последнее время понятие «качество жизни» приобретает особую роль для разработки модели антистарения по обеспечению долголетия наших граждан. Изучение нами медико-организационных основ профилактики преждевременного старения у лиц пожилого и старческого возраста показало зависимость состояния их здоровья от медико-социальных факторов, половозрастных изменений и темпов старения, а также от комплексной организации медико-социальной помощи, предусматривающих интеграцию медицинских и социальных служб. [5]

Действительно, создание гармоничной, здоровой личности – очень трудный процесс, но процесс творческий и безграничный. Здоровье можно считать даром природы, но от человека и общества зависит: сохранится, умножится или растратится этот бесценный дар. Человек, как саморегулирующаяся система, может регулировать свое состояние-физическое, социальное, психологическое благополучия. Может «навести порядок» в своем организме, в своей жизни. Для того чтобы суметь привести в нормальное гармоничное состояние свой организм и все стороны своей жизни, необходимо владеть системой знаний. Знаний не о способах лечения болезней (это задача врача), а предупреждения заболеваний, поддержания, укрепления здоровья и сохранения его на основе здорового питания.

Таким образом, объектом профилактической медицины является здоровье, первичная, вторичная, третичная профилактика, предболезнь, болезнь человека, а инновационным содержанием выяснение механизмов сохранения и укрепления здоровья, профилактики критических перио-

дов, донозологической диагностики, профилактики негативного мышления и реабилитаций на субклеточном, клеточном, тканевом, органном, системном, организменном уровнях.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Шарманов Т. Ш Казахстан в контексте глобальных проблем // Алматы. – 2000. – 223 с.

2. Тель Л.З. Валеология I, II, III том – Астана. – 1999. – 424 с.

3. Даленов Е.Д. Салауатты өмір салтының ғылыми негіздері «Денсаулық» журналы. – 2001. – № 10. – 15-18 с.

4. Уилкокс Б.Дж, Уилкокс Д.К. Судзуки М. Почему японцы не стареют // Москва. – 2010. – 544 с.

5. Даленов Е.Д., Досжанова Г.Н., Абдулдаева А.А. Антивозрастная медицина – основа активного долголетия населения. //Сборник докладов республиканской конференции «К обществу равных возможностей для людей всех возрастов», 7-8 декабря 2015. – Астана. – 13-19 с.

## ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЗМЕЕГОЛОВНИКА РУЙША И З. ПОНИКШЕГО

**Ефимова К.Н., Дудкина Е.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведено исследование полифенольного комплекса надземной части змееголовника Руйша и з. поникшего методами бумажной и тонкослойной хроматографии. Определено количественное содержание дубильных веществ и флавоноидов в надземной части з. Руйша и з. поникшего.

***Ключевые слова:*** *Dracocephalum, змееголовник Руйша, змееголовник поникший, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды, дубильные вещества.*

Род змееголовник (*Dracocephalum* L.) относится к семейству губоцветных, насчитывает около 40 видов, произрастающих на территории России и сопредельных стран СНГ. Из них три вида – змееголовник молдавский (*D. moldavicum*), з. Руйша (*D. Ruyschiana*) и з. поникший (*D. nutans*) – встречаются почти во всех регионах России. Указанные виды применяются в народной медицине при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта, как ранозаживляющие и спазмолитические средства, при ревматизме [1].

На сегодняшний день химический состав з. молдавского был подробно изучен сотрудниками Пятигорской фармацевтической академии [2]. Данные по химическому составу з. Руйша и з. поникшего весьма ограничены, что и послужило предпосылкой к проведению исследования.

Объектами нашего исследования послужили надземные части указанных видов, собранные в период цветения в июле 2014 года в Прибайкальском районе республики Бурятия: з. Руйша был заготовлен в окрестностях п. Турунтаево, з. поникший был собран в окрестностях п. Соболиха. Собранные виды были идентифицированы сотрудником отдела Гербарий БИН РАН (Санкт-Петербург) Мельниковым Д. Г.

По литературным данным на сегодняшний день в надземной части обоих изучаемых видов обнаружены флавоноиды. В траве з. поникшего идентифицированы апигенин, лютеолин и его гликозид – дракоцефалозид. В траве з. Руйша определены урсоловая и олеаноловая кислоты. В траве з. поникшего обнаружена розмариновая кислота [1].

**Целью нашего исследования** явилось изучение полифенольных соединений з. Руйша и з. поникшего.

Для исследования компонентного состава полифенольного комплекса получали извлечение из сырья по следующей схеме: около 0.5 г (точная навеска) измельченного сырья с размером частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм, последовательно экстрагировали порциями по 10 мл спирта этилового 96%, 70%, 40% и воды на кипящей водяной бане с обратным холодильником. Все вытяжки фильтровали через бумажный фильтр и объединяли в мерной колбе вместимостью 50 мл, а затем доводили спиртом этиловым 96% до метки. Полученный раствор упаривали в 10 раз, и полученный концентрат использовали для хроматографического исследования.

Качественный анализ фенолкарбоновых кислот и флавонидов проводили двумя методами:

1) методом двумерной хроматографии на бумаге марки «Filtrak» (Германия) средней плотности (бумажная хроматография – БХ) в присутствии стандартных образцов в системах растворителей бутанол – кислота уксусная ледяная – вода (БУВ) (4:1:2) и раствор кислоты уксусной 15% (УК); детектирование осуществляли в УФ-свете ($\lambda$=365 нм); на хроматограммах отмечали пятна с характерной окраской, свойственной фенольным соединениям [3];

2) методом одномерной хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ) на пластинках Sorbfil (тип ПТСХ-П-А 10х10) со слоем силикагеля на полимерной подложке в системе этилацетат – толуол – кислота муравьиная безводная – вода (30:10:5:2) в присутствии стандартных образцов; детекцию производили после последовательного опрыскивания

хроматограммы диазотированной сульфаниловой кислотой, 10% раствором карбоната натрия и нагрева при температуре $110^0$С в течение 2 мин; на хроматограмме появлялись пятна фенолкарбоновых кислот с характерным окрашиванием [3].

Методом ТСХ в извлечениях из обоих видов была обнаружена хлорогеновая кислота (Rf=0,47, окраска пятна после обработки диазореактивом – фиолетово-розовая).

В результате исследования методом двумерной БХ (рис. 1А) на хроматограмме извлечения из надземной части з. Руйша обнаружено 3 пятна, характерных для флавоноидных гликозидов (при детектировании в ультрафиолетовом свете наблюдали темные пятна, приобретающие в парах аммиака желтую флуоресценцию). Остальные 6 пятен имели голубую и сиреневую флуоресценцию в ультрафиолетовом свете. При исследовании надземной части з. поникшего на хроматограмме извлечения были обнаружены 6 пятен, характерные для флавоноидных гликозидов, остальные 8 пятен имели голубую и сиреневую флуоресценцию в ультрафиолетовом свете (рис. 1В).

Обнаружение фенолкарбоновых кислот на полученных бумажных хроматограммах осуществляли в присутствии образцов-свидетелей из коллекции кафедры фармакогнозии СПХФА, для которых также проводили двумерное бумажное хроматографическое разделение в тех же системах, что и для исследуемых образцов змееголовника (рис. 1Б).

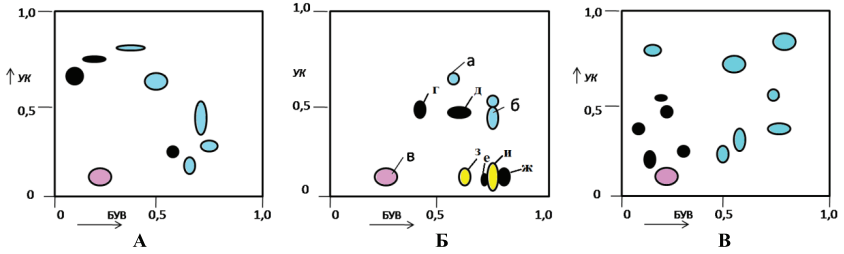



Рис. 1 Схемы хроматограмм при разделении флавоноидов и фенолкарбоновых кислот методом БХ: А – хроматограмма з. Руйша; Б – хроматограмма свидетелей: а) хлорогеновая кислота, б) кофейная кислота, в) эллаговая кислота, г) рутин, д) гиперозид, е) лютеолин, ж) апигенин, з) кверцетин, и) кемпферол; В – хроматограмма з. поникшего.

На хроматограммах двух исследуемых видов были обнаружены пятна, соответствующие эллаговой, кофейной и хлорогеновой кислоте по значениям $R_F$ флуоресценции в УФ-свете (рисунок 1). Остальные голубые пятна на хроматограммах з. Руйша и з. поникшего соответствовали полифенольным соединениям неустановленных групп.

Определение количественного содержания дубильных веществ проводили в соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» по методу 1 из ГФ XIII издания.

Для количественного определения флавоноидов применяли метод дифференциальной спектрофотометрии в присутствии комплексообразующего реагента алюминия хлорида. Анализ проводили по нижеприведенной методике, за основу которой была взята методика количественного определения содержания флавоноидов в траве герани луговой [4].

В качестве стандарта был выбран лютеолин, так как по литературным данным он и его производные содержатся в надземной части многих видов рода змееголовник [5]. Кроме того, при снятии спектра извлечений, наблюдался максимум поглощения при длине волны 390 нм, которая является характеристической для лютеолина (рис. 2).

*Методика количественного определения флавоноидов в траве змееголовника:* около 1,0 (точная навеска) измельченного сырья с размером частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2мм, помещали в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляли 10 мл 70% спирта этилового, колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 20 мин. Затем колбу охлаждали до комнатной температуры и извлечение фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 50 мл. Экстракцию сырья проводили еще два раза указанным выше способом. Полученные извлечения фильтровали через тот же фильтр в ту же мерную колбу, фильтр промывали 95% спиртом и доводили объем фильтрата до метки.

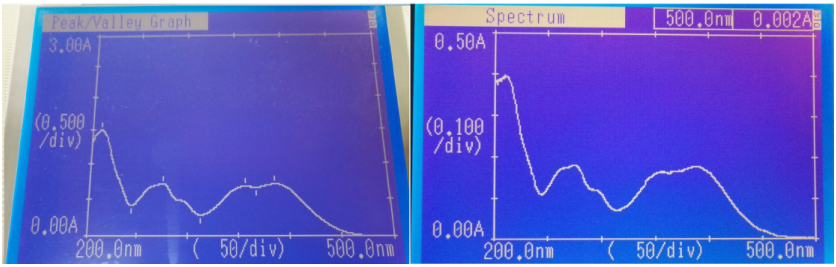



Рис. 2. УФ-спектры РСО лютеолина (слева) и извлечения з. Руйша (справа).

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 1 мл профильтрованного извлечения, добавляли 1 мл 1% раствора алюминия хлорида в 95% спирте этиловом и доводили объем раствора 95% этиловым спиртом до метки. Для приготовления раствора сравнения, в другую колбу вме-

стимостью 25 мл помещали 1 мл извлечения и доводили 95% спиртом этиловым до метки. Измерение оптической плотности проводили через 30 минут на спектрофотометре «Shimadzu» UV 1240 mini (Япония) при длине волны 390 нм в кювете толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряли оптическую плотность 0,02% раствора РСО лютеолина. Для этого 1 мл 0,02% раствора стандарта помещали в мерную колбу на 25 мл, прибавляли 1 мл 1% раствора алюминия хлорида и доводили до метки 95% спиртом этиловым [4].

Суммарное содержание флавоноидов в воздушно-сухом сырье в пересчете на лютеолин вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \times m_0 \times 2 \times 100}{D_0 \times m}$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора,
$D_0$ – оптическая плотность раствора РСО лютеолина,
$m_0$ – масса РСО стандарта, г
m – масса сырья, г.

*Приготовление раствора РСО лютеолина:* около 0,005 г (точная навеска) РСО лютеолина растворяют в 10 мл 95% спирта в мерной колбе вместимостью 25 мл при нагревании на водяной бане, охлаждают, доводят объем до метки, перешивают.

Содержание суммы дубильных веществ составило в пересчете на танин 2,69%±0,13% для з. Руйша и 2,10%±0,11% для з. поникшего (в пересчете на воздушно-сухое сырье).

Расчет суммарного содержания флавоноидов в воздушно-сухом сырье проводили в пересчете на лютеолин. В траве змееголовника Руйша сумма флавоноидов составила 1,10%±0,07%, в траве змееголовника поникшего – 0,86%±0,01%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химических состав, использование. Семейства *Hippuridaceae-Lobeliaceae*. – СПб: Наука, 1991. – 200 с.

2. Никитина А. С. Фармакогностическое изучение змееголовника молдавского (*Dracocephalum moldavica* L.) и иссопа лекарственного (*Hyssopus officinalis* L.) с целью обоснования применения в фармации и медицине: автореф. Дис. канд. фарм. наук. Пятигорск, 2008. – 24 с.

3. Хайс И. М., Мацек К. Хроматография на бумаге. – М.: Издатинлит, 1962. – 851 с.

# МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО КРИЗИСА (НА ПРИМЕРЕ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ)

**Ивакина С.Н., Нагимова Г.М.**
**ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация**

Предложены методические подходы к оценке конкурентоспособности лекарственных препаратов в условиях социально-экономического кризиса. Определена конкурентоспособность железосодержащих лекарственных препаратов с учетом таких показателей, как включение в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов, количество торговых наименований и ценовая доступность.

***Ключевые слова:*** *конкурентоспособность лекарственных препаратов железодефицитная анемия (ЖДА), железосодержащие лекарственные препараты.*

В настоящее время в условиях социально-экономического кризиса актуальным является проведение оценки конкурентоспособности товаров аптечного ассортимента, в частности лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения. Это обусловлено в первую очередь падением реальных доходов населения при одновременном росте цен на лекарственные препараты. Следствием этого, как показали результаты собственных исследований, явился переход лекарственных препаратов в структуре потребительских расходов из категории «товары первой необходимости» в категорию «предметы роскоши» для потребителей с денежным доходом до 17 тыс.руб. на 1 члена домашнего хозяйства, которые составляют 60% населения страны (при дифференциации потребителей по 10-процентным децильным группам). Это привело к уменьшению объема продаж лекарственных препаратов в натуральных показателях в коммерческом секторе фармацевтического рынка практически во всех группах АТС-классификации (исключение составила группа «Прочие препараты»). Все это свидетельствует о необходимости проведения исследований по оценке ассортимента ЛП в аптечных организациях, определении его конкурентоспособности для разработки дальнейших мероприятий, направленных на повышение доступности лекарственной помощи различным категориям потребителей с учетом доходов потребителей.

Исследования по оценке конкурентоспособности ЛП безрецептурного отпуска проводились нами на примере антигистаминных препаратов. В результате оптимизационных мероприятий из ассортимента аптечных организаций были выведены ЛП, не пользующиеся спросом, имеющие высокую цену при наличии дженерических препаратов с аналогичной дозировкой и формой выпуска, а также введены в ассортимент антигистаминные ЛП отечественного производства. Это позволило повысить ценовую доступность антигистаминных ЛП для населения и снизить неудовлетворенный спрос из-за высокой цены ЛП [1].

Также наше внимание привлекли железосодержащие ЛП, поскольку они применяются для лечения железодефицитной анемии (ЖДА), являющейся в настоящее время одним из часто встречающихся клинических состояний в современном мире и занимающей первое место среди 38 наиболее широко распространенных заболеваний человека [2]. Наиболее подвержены риску развития дефицита железа беременные женщины, небеременные женщины репродуктивного возраста, дети раннего возраста и школьники, частота встречаемости ЖДА достигает до 89%; 30,1%; 60% и 17,5% соответственно [3;4].

В Приволжском федеральном округе, в состав которого входит Республика Башкортостан (РБ), официально зарегистрированная заболеваемость ЖДА превышает общероссийские данные в 1,2 раза. Однако продажи железосодержащих ЛП в натуральных показателях на российском фармацевтическом рынке и в аптечных организациях РБ уменьшились в среднем на 5,8% за период с 2013 по 2015 годы. Это свидетельствует о необходимости проведения анализа ассортимента железосодержащих ЛП и определении их конкурентоспособности по различным показателям.

Организационно-методические подходы к оценке конкурентоспособности железосодержащих ЛП включали в себя:

1. Формирование информационной базы о зарегистрированных в Российской Федерации железосодержащих ЛП, а также представленных в ассортименте аптечных организаций города Уфы.

2. Отбор показателей, определение их значимости и формирование оценочной шкалы анализируемых показателей.

3. Расчет коэффициента конкурентоспособности и определение уровня конкурентной позиции для каждого международного непатентованного наименования (МНН) железосодержащего ЛП.

Формирование информационной базы проводили путем контент-анализа данных Государственного реестра лекарственных средств, Регистра лекарственных средств. Было выявлено, что в настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлены 44 торговых наименования железосодержащих ЛП, содержащих 21 МНН.

Для оценки конкурентоспособности железосодержащих ЛП были отобраны три показателя и предложена оценочная шкала для их характеристики (таб. 1).

Таблица 1.

Анализируемые показатели железосодержащих лекарственных препаратов и их оценочная характеристика

| № п/п | Показатель | Оценочная характеристика и его показатель |
|---|---|---|
| 1. | Включение препаратов железа в перечень ЖНВЛП | 2 балла – входит в перечень<br>1 балл – не входит в перечень |
| 2. | Количество торговых наименований препаратов железа | 3 балла – более 4 ТН<br>2 балла – 3-4 ТН<br>1 балл – менее 3 ТН |
| 3. | Ценовая доступность препаратов железа | 4 балла – дешевый (менее 200 руб.)<br>3 балла – доступный (201 – 400 руб.)<br>2 балла – дорогой (401 – 600 руб.)<br>1 балл – очень дорогой (более 600 руб.) |

При определении значимости данных показателей наибольшее значение коэффициента относительной важности было присвоено ценовой доступности ЛП (0,6), так как в условиях социально-экономического и финансового кризиса она имеет наибольшее значение для потребителей. Все остальные показатели получили равные значения коэффициента относительной важности (по 0,2).

Расчет коэффициента конкурентоспособности проводили по формуле:

$$Kк/с = \sum \mathrm{Wj} * \mathrm{Xij}$$

где: *К к/с* – коэффициент конкурентоспособности по МНН,

Wj – значение коэффициента относительной важности j-го фактора,

Xij – оценка в баллах i-го значения j-го фактора.

Расчет уровней конкурентной позиции проводили по методике У.Г. Зиннурова [5]. В результате проведенного анализа были получены результаты, представленные в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что высокий уровень конкурентоспособности наблюдается у одного МНН «Препараты железа с поливитаминами и минералами». У данного МНН средняя цена не превышает 200 руб., однако он не входит в перечень ЖНВЛП и имеет всего два торговых наименования (Фенюльс и Эндур-ВМ).

Таблица 2.

Значение коэффициента конкурентоспособности и характеристика уровня конкурентной позиции МНН железосодержащих ЛП

| № п/п | Значение К к/с (в баллах) | Уровень конкурентной позиции | МНН железосодержащих ЛП |
|---|---|---|---|
| 1. | Более 2,4 | Высокий уровень | Препараты железа с поливитаминами и минералами |
| 2. | От 1,6 до 2,4 (включительно) | Средний уровень | Железа сульфат, Железа [III] гидроксид полимальтозат, Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс, Железа фумарат+ Фолиевая кислота, Железа сульфат+ Фолиевая кислота, Железа (III) гидроксид полимальтозат+Фолиевая кислота, Железа сульфат+Фолиевая кислота + Цианокобаламин, Железа сульфат+ [Аскорбиновая кислота], Железа сульфат+ Серин, Железа сульфат+Серин+Фолиевая кислота, Железа глюконат + Марганца глюконат + Меди глюконат |
| 3. | Менее 1,6 | Низкий уровень | Железа протеин Сукцинилат, Железа [III] гидроксид декстран, Железа карбоксимальтозат, Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат, Железа протеин сукцинилат+ Фолиевая кислота |

Большинство МНН железосодержащих ЛП (65% от количества МНН) имеют средний уровень конкурентной позиции и остальные низкий, что объясняется дороговизной препаратов данной группы.

Проведенные исследования показали, что ассортимент данной группы ЛП не требует сокращения, однако необходимы дальнейшие исследования по выявлению наиболее доступных по цене торговых наименований железосодержащих ЛП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ивакина С.Н., Зотова Л.А. Анализ конкурентоспособности антигистаминных лекарственных препаратов // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – №3 (8). – 2015. – с. 15-20

2. Румянцев А. Г. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на неё влияющие / А. Г. Румянцев, И. Н. Захарова, В. М. Чернов, И. С. Тарасова, А. Л. Заплатников, Н. А. Коровина, Т. Э. Боровик, Н. Г. Звонкова, Е. Б. Мачнева, С. И. Лазарева, Т. М. Васильева // Медицинский совет. – 2015. – № 6. – С. 62-66.

3. Иванова И. Е., Агандеева М. С. Современные взгляды на профилактику дефицита железа у детей и подростков // Здравоохранение Чувашии. – 2016. – № 1. – С. 65-71

4. Струтынский А. В. Диагностика и лечение железодефицитных анемий // Русский медицинский журнал. – 2016. – № 11. – С. 839-843

5. Зиннуров У.Г. Стратегическое маркетинговое планирование – Уфа: УГАТУ, 1996. – С. 58-59.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ХАРАКТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВОДИТЕЛЕЙ АВТОТРАСПОРТА ПО УРОВНЮ ПСИХИЧЕСКОЙ АДОПТАЦИИ И МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ

**Конончук В.В., Платонова И.А., Арсениев Н.А., Давыдов А.Т.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Исследованы характерологические особенности водителей, исходя из уровней психической адаптации и межполушарной асимметрии головного мозга и даны практические рекомендации

***Ключевые слова:*** *экспресс-методика нейровизуализации, дорожно-транспортные происшествия, группа риска.*

По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год в дорожно-транспортных происшествиях (ДТП) погибает 1,2 млн. чел. во всем мире, а 2,3 млн. чел. получают травмы и увечья. Часть из них становятся инвалидами навсегда. Подавляющее число жертв ДТП приходится на тех, кого называют «национальным генофондом» – молодые люди до 25 лет. На дорогах стран Европейского сообщества ежегодно совершается 1 300 000 ДТП, получают травмы 1 700 000 и погибают 40 000 человек. По данным исследования одна треть общего населения стран Европейского сообщества в той или иной мере получили травму от ДТП. Ежедневно в Европе ДТП уносят жизни около 350 чел. Иными словами, средний европейский город вымирает полностью [1].

Дорожно-транспортный травматизм в России приобрел в настоящее время масштаб и характер национальной катастрофы. Смертность от ДТП составляет 14 человек на 100 пострадавших в ДТП, что в 5-7 раз больше, чем в развитых странах (Японии, Великобритании, США, Германии, Италии и пр.). В 2011 году по сравнению с 2010 годом темп при-

роста погибших в ДТП в Российской Федерации (РФ) составил увеличение на 5,22%, а раненых – на 0,48% [1, 5].

Основные причины ДТП связаны с несоответствием дорожно-транспортной инфраструктуры потребностям общества и государства в безопасном дорожном движении, недостаточной эффективностью функционирования системы обеспечения безопасности дорожного движения и крайне низкой дисциплиной участников дорожного движения. Ежегодно на дорогах РФ погибает более 25 тыс. человек [4].

Проблема эта системная и комплексная. Она заключается в недостаточно высоком уровне подготовки в автошколах, коррупции при получении водительских прав, при сдаче экзаменов на водительское удостоверение экстерном. Эта проблема заложена в российском менталитете, который выражается в низкой культуре людей и небрежном отношении к безопасности дорожного движения [1]. При этом одним из наиболее серьезных последствий ДТП является оставление в опасности потерпевшего лицом, его совершившим, а число дорожно-транспортных происшествий, в результате которых лица, их совершившие, не оказывают помощь пострадавшему и скрываются с места ДТП [5].

Поэтому рост смертей в ДТП в Российской Федерации неуклонно растет, не смотря на меры применяемые властями [1].

**Целью исследования** явилось изучение характерологических особенностей водителей, исходя из уровней психической адаптации и межполушарной асимметрии головного мозга.

**Материалы и методы исследования.** Для решения поставленной задачи использовалась экспресс-методика нейровизуализации «Видикор-М» при диагностике 110 водителей в возрасте от 18 до 60 лет.

Методика «Видикор-М», разработанная в Российском национальном исследовательском медицинском университете им. Н.И. Пирогова. Она регламентирована свидетельством об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2006610681 от 20.02.06 и патентом на изобретение № 2303947 от 10.08.07 (Журавлев А.К., Михальчик С.В., 2007).

Методика применяется в различных областях, в том числе – в психологии и медицине. С её помощью проводится видео-компьютерная нейровизуальная психодиагностика с использованием новых информационных технологий, в том числе, на основе биологической обратной связи (БОС), которые сочетают в себе как психодиагностические, так и психокоррекционные методики [2].

С помощью «Видикор-М» оцениваются психологические типы: возбудимые – сангвиники, холерики и тормозимые – флегматики, меланхолики; психическое состояние, а также уровень психической адаптации и дезадаптации на основании объективных данных положения мимических

мышц с учетом степени симметричности их расположения по внешнему виду и в зависимости от эмоционального состояния. Известно, что у лиц с преобладанием правого полушария доминирующей является интуиция. Они считаются тормозимыми. Лица с преобладанием левого полушария, чаще всего это логики, возбудимые личности. Принято считать, что у когерентных лиц оба полушария работают согласованно и у них в равной степени присутствуют особенности, характерные для правополушарных и левополушарных личностей [2].

На основании адаптационных возможностей каждого типа выделялись следующие группы: высокоадаптивные (ВА), адаптивные (А), эмоционально-лабильные (ЭЛ), группа риска (ГР) и дезадаптивные (ДА). Результат диагностики выводился на экран монитора или на печать. Ценность методики состоит в том, что она, фиксируя портретные анатомические проявления высшей нервной деятельности мозга, является качественным и количественным объективным методом обследования, так как не зависит от субъективного мнения обследуемого о своем состоянии и исключает возможность изложения неверных и установочно-неверных данных и является методикой объективного обследования на основе БОС и дает информацию о субъекте обследования вне зависимости от его желания дать истинную или ложную информацию о себе [2, 3].

Группа риска включала лиц с эмоционально-волевой лабильностью, нестабильным психическим состоянием, эмоциональной возбудимостью, направленностью личности в сторону разрушения или саморазрушения, средним уровнем социальной ответственности, лица, которые легко дезадаптируются в сложных условиях [2, 3].

Дезадаптивные – лица, которым трудно адаптироваться в реальной жизни, с эмоционально-волевой неустойчивостью, нестабильным психическим состоянием, с легко возникающей эмоциональной возбудимостью, направленностью личности в сторону разрушения или саморазрушения, низким уровнем социальной ответственности, с базовой эмоцией «гнев» или «тоска», лица, которые не подлежат психологической коррекции [2, 3].

Важным фактором в выборе данной программы является временной фактор – затраченное время на каждого обследуемого составляет 2-5 минут. Программа является разновекторной, даёт качественные и количественные характеристики обследуемого в динамике и помогает решать многие задачи.

При проведении исследования положение мышц лица в виде стандартизированного изображения фиксируют с помощью цифрового фотографирования, которое подвергают антропологическому, антропометрическому, психосоматическому и криминалистическому анализу. Увязывая полученные результаты со степенью выраженности психических процес-

сов, выражают эти изменения в фиксируемых параметрах, которые используют при динамическом наблюдении за пациентом, в последующих сериях аналогичных фотографий, определяют динамику, причем показателем положительной или отрицательной динамики служат данные об увеличении или уменьшении различий между частями правой и левой половин лица, изменение уровня адаптации [2].

Тоническая реакция диффузна, генерализована, захватывает все мышцы и тем затрудняет выполнение движений [2].

Понятие уровня психической адаптации (УрПА) в версии «Видикор-М» включает в себя текущее психическое состояние, стабильность психики, силу, уравновешенность, эмоциональную устойчивость, чувствительность, инициативность, тревожность, контактность, темперамент, тип нервной системы, реакцию на внешний мир и поведение, базовою эмоцию, характерную черту, уровень социальной ответственности, направленность личности на вид деятельности, соматический прогноз.

**Результаты исследования.** В таблице 1 представлено распределение водителей по УрПА и ведущему полушарию на момент диагностики.

Результаты диагностики показывают, что в обследованной группе водителей, лиц с эмоциональными нарушениями имелось 22,7%, а с эмоционально-волевыми – 38,1%. В целом, 60,8% водителей оценивают дорожно-транспортную обстановку в неполной мере или неверно. Из них, 21,95 (тормозимые) опаздывают с принятием и реализацией правильного решения, а 37,3% (возбудимые) могут стать причиной ДТП из-за чрезмерной спешки. Особенно это касается обеих групп при возникновении экстренных ситуаций.

Таблица 1.

Распределение водителей по УрПА и ведущему полушарию

| Показатель | Правополушарные (тормозимые) лица | | Когерентные лица | | Левополушарные (возбудимые) лица | | Всего | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | абс. числа | % | абс. числа | % | абс. числа | % | абс. числа | % |
| ВА | 0 | 0 | 1 | 0,9 | 0 | 0 | 1 | 0,9 |
| А | 22 | 20 | 0 | 0 | 20 | 18,2 | 42 | 38,2 |
| ЭЛ | 10 | 9,1 | 0 | 0 | 15 | 13,6 | 25 | 22,7 |
| ГР | 6 | 5,5 | 0 | 0 | 20 | 18,2 | 26 | 23,6 |
| ДА | 8 | 7,3 | 2 | 1,8 | 6 | 5,5 | 16 | 14,5 |
| Всего | 46 | 41,8 | 3 | 2,7 | 61 | 55,5 | 110 | 100 |

**Выводы.** Для уменьшения ДТП, медицинское освидетельствование граждан на право вождения автомобилем необходимо проводить с учетом показателей объективных методов диагностики в динамике. Динамический ряд данных диагностики граждан следует получать при их обучении в автошколах. Лиц со стойкими показателями дезадаптивной группы целесообразно признавать непригодными к вождению автотранспорта, особенно для перевозки пассажиров. В автотранспортных организациях целесообразно проводить диагностику уровня психической адаптации у водителей перед выходом в рейс, а дезадаптивных лиц к рейсу не допускать.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аббасова, Я.А. Анализ динамики ДТП в РФ и Кемеровской области / Я.А. Аббасова, Н.А. Вашкина // ФН-Наука. – 2013. – № 2 (17). – С. 21-24.

2. Анализ и коррекция психических состояний: учебное пособие / А.К. Журавлев, С.В. Михальчик ; Рос. Гос. мед. ун-т. – М., 2007. – 48 с.

3. Конончук, В.В. Актуальные вопросы психологии и безопасности военной службы / В.В. Конончук, С.В.Михальчик, А.Н. Цымбал // Актуальные проблемы защиты и безопасности: Мат. XXII Всерос. науч.-практ. конф. – СПб.: Вооружение и военная техника. – 2009. – С. 754–257.

4. Несват, К.К. Анализ причин и последствий ДТП на Федеральных и региональных дорогах РФ / К.К. Несват, М.Г. Осинцева // Актуальные проблемы современной науки, техники и образования. – 2013.– Т. 1, № 71. – С. 13-16.

5. Сорокин, А.И. Уголовная ответственность за оставление места ДТП / А.И. Сорокин // Наука и практика. – 2014. – № 1 (58). – С. 123-127.

## ПРИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОМ МОДЕЛИРОВАНИИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ У МЫШЕЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОК МИЕЛОГРАММЫ КОСТНОГО МОЗГА И ОТПЕЧАТКОВ СЕЛЕЗЕНКИ

**[1] Кукушкина А.А., [2]Муслимов А.А., [1]Косякова Г.П.**
**[1]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,**
**[2]НИИ ДОГ и Т им. Р.М. Горбачевой,**
**Санкт-Петербург Российская Федерация**

Трансплантация костного мозга и трансплантация стволовых клеток периферической крови – это процедуры, с помощью которых в организ-

ме реципиента восстанавливают стволовые клетки. Мы применили метод анализа миелограммы подопытных животных для оценки иммунологического потенцирования кроветворения, вызванного аллогенной трансплантацией костного мозга у мышей. Поэтому нами изучалась миелограмма костного мозга. А для исследования кроветворных органов, позволяющих судить об уровне кроветворения, исследовали отпечатки селезенки. Методика тканевых отпечатков имеет ряд преимуществ перед гистологическими парафиновыми срезами: во-первых, эти отпечатки отражают без искажения состояние тонкой структуры клеток гемопоэтической ткани; во-вторых, сжатие в методе тканевых отпечатков отсутствует. Последнее позволяет сравнивать клетки сосудистого русла крови и клетки, присутствующие в кроветворных органах на всех стадиях эритропоэза. Поэтому в ходе работы были определены морфологические показатели отпечатков селезенки контрольных и опытных мышей при внутривенном введении костного мозга, а также изменения, произошедшие у подопытных животных при аллогенной трансплантацией.

***Ключевые слова:*** *миелограмма костного мозга, отпечатки селезенки, эритропоэз, бусульфан, циклофосфан, аллогенная трансплантация.*

Материал и методы: Мыши находились в виварии, где регулярно менялась вода, корм и подстилка. Они были разделены на 4 группы: 1 группа и 2 группа мышей с аллогенной трансплантацией по 8 мышей При аллогенной трансплантации в нашем опыте реципиенту пересаживались стволовые клетки костного мозга, взятые у мышей одной и той же линии, 3 группа – сингенная трансплантации мышей, когда пересаживали клетки костного мозга, взятые у однояйцового близнеца – 6 мышей; 4 группа мыши с процедурой кондиционирования – бусульфаном и циклофосфаном – 4 мышки. Также основная масса мышей была с профилактикой РТПХ т.к. клетки костного мозга вызывают реакцию «трансплантат против хозяина». Такая процедура называется «очищение от Т-клеток костного мозга». Реакция «трансплантат против хозяина» может протекать очень тяжело. В этом случае реципиентам назначают стероиды и другие препараты, подавляющие иммунитет. Костный мозг для подсчета миеллограммы получали из тазобедренных косточек. Тазобедренные косточки вымывали 1% физиологическим раствором у грызунов. Взвесь помещали в среду 199, пипетировали, фильтровали и двухкратно промывали центрифугированием по 10 минут при 1000 об/мин. Суспензию с клетками наносили на предметное стекло, при этом добивались равномерного расположения клеток в один слой, затем мазки высушивали, фиксировали 100º этанолом, окрашивали красителем Романовского-Гимза. Изучаемые клетки не должны были иметь при-

знаков дегенерации и повреждений. После окраски анализировали не менее 500 ядросодержащих кроветворных клеток. Расчет миелограммы проводили по методике [1,3]. Для исследования кроветворных органов, позволяющих судить об уровне кроветворения, готовили отпечатки селезенки. Нами изучались морфологические показатели отпечатков селезенки мышей контрольных и опытных. Для получения отпечатков селезенки пинцетом захватывают орган и на расстоянии 5-6 мм от концов пинцета отрезают его. Затем срезанной поверхностью проводят по предметному стеклу. Отпечатки целесообразно накладывать поперек стекла таким образом, чтобы следы от селезенки одного и того же животного были на одном препарате. Следует иметь в виду, что перед всеми указанными манипуляциями из органа предварительно выпускают как можно больше крови, что достигается в процессе взятия крови на анализ. Маркировка, фиксация, окраска, просушка отпечатков проводится так же, как и при работе с мазками крови. Отпечатки помещают на 10 минут в фиксирующую жидкость Максимова (100 $см^3$ жидкости Ценкера и 5-10 $см^3$ формалина); затем препараты 10-20 минут промывают водопроводной водой и пропускают через спирты 70-100° (по 10 минут в каждом). Отпечатки вновь помещают на 2-3минуты в 70°-ный спирт, после чего не менее 10 минут выдерживают в дистиллированной воде. Окрашивают по методу Паппенгейма, без предварительного высушивания (Pappenheim, 1899, цит. по Пирсу, 1961;Трахтенберг и др,.1991). При микроскопировании обращаем внимание на признаки наличия/отсутствия морфологических изменений в клетках селезенки, имеющих прогностическое значение для определения функционального состояния органа. Микроскопированием определяем: для селезенки структуру паренхимы и соединительной ткани а также размеры красно-белой пульпы, наличие клеток крови, скопление пигментов в приготовленных гематологических препаратах и препаратах костного мозга. Частоту встречаемости клеток костного мозга с микроядрами и анафазными мостами находили на гематологических препаратах и «кляч»-препаратах костного мозга под иммерсией при увеличении об.100Х ок.10Х на микроскопе «Zeis».

Экспериментальная часть и обсуждение. Для всесторонней оценки аллогенной трансплантации подопытным мышам и для определения потенцирования кроветворения, вызванных донорским костным мозгом нами изучалась миелограмма костного мозга. По мнению исследователей [1,2] после трансплантации донорского костного мозга картина кроветворения претерпевает изменения, но не существенные. Наблюдается заметный количественный сдвиг в соотношении отдельных пулов кроветворения, что может на наш взгляд являться характеристикой влияния аллогенной

трансплантации на состояние гемопоэза животных. У мышей 4 – группы наблюдалась 100% аплазия. Аплазия кроветворения это состояние, когда костный мозг не образует нормальных клеток крови – лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов, и их количество в крови значительно снижено.

Мазки костного мозга мышей как 1 и 2 группах так и в 3 группе после введения алогенной трансплантации не богаты клеточностью. Полученные результаты выявили некоторые тенденции в процессах регенерации популяций кроветворных клеток. Процентное содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в костном мозге у опытных мышей в 1 и 2 группы составило 16,52±0,31 и 17,44±1,96, после трансплантации донорского костного мозга содержание нейтрофилов снизилось у животных 3-й группы. Морфологические показатели клеток селезенки были в пределах нормы во всей группах подопытных мышей. Всесторонняя оценка результатов исследований при аллогенной трансплантации показала иммунологическую безопасность пересадки костного мозга реципиентам. После введения трансплантата наблюдалось небольшое повышение некоторых популяций клеток в костном мозге. Таким образом, можно сделать следующие выводы, что при однократном введении донорского трансплантата в костном мозге, а также селезенки подопытных животных не наблюдалось достоверного понижения всех пулов кроветворения в 1 и 2 группах мышей в сравнении с 3 й группой. Проведенные исследования клеточных популяций костного мозга не позволяют достоверно выявить изменения в количественном соотношении этих форменных элементов. Содержание клеток миелоидного ростка было понижено в крови животных после введения трансплантата. Однако эти различия оказались недостоверны. Проведенные нами исследования касались проблем иммунологической безопасности донорского трансплантата, поэтому при оценке результатов исследований было доказано отсутствие осложнений после внутривенного введения реципиентам донорских популяции клеток костного мозга мышей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Proshin S.N., Kaminkasya E.V., Kuzovatov S.H.,Vakhtin I.B., Gavrilov B.A., Kosyakova G.P., Yakovlev A.F. Structural changes of the nucleolar organizing regions in Rhabdomiosarcoma RA-23 tumor cells induced by okadaic acid. // Цитология 2001. Т, 43, № 8. С.738-741.

2. Косякова Г.П, Прошин С.Н., Шабанов П.Д., Яковлев А.Ф. Анализ мононуклеаров in vitro для оценки частоты нарушений морфологии клеточного ядра. // Материалы 1 Всероссийской конференции «Внутриклеточная сигнализация, транспорт, цитоскелет» 11-13 октября Институт Цитологии РАН Ж.Цитология 2011, том 53, №9. С.706-707.

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ КАРИЕСА У ОРТОДОНТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

**Липова Ю.С., Липова Л.П.**
**Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Российская Федерация**
**ООО «СилкаДент», Новокузнецк, Российская Федерация**

Одной из основных задач отечественного здравоохранения является забота об улучшении здоровья населения, особенно детского. Аномалии и деформации зубочелюстной системы являются одной из актуальных проблем современной стоматологии. Применение инновационных стоматологических препаратов позволяет профилактировать развитие кариеса у пациентов, имеющих ортодонтические конструкции.

***Ключевые слова**: профилактика кариеса, пролонгированное действие препаратов, ортодонтическое лечение.*

Значительная распространенность аномалий и деформаций зубочелюстной системы продолжает оставаться актуальной проблемой ортодонтии. Поскольку пациенты хотят иметь красивую улыбку и здоровые зубы, ортодонты четко определяют показания и противопоказания к лечению брекет-системой, которое представляет собой вмешательство в сбалансированную среду полости рта. Ортодонтическое лечение – это длительный процесс, который продолжается от нескольких месяцев до нескольких лет. Зубной налет, накапливающийся на твердых тканях зубов и брекет-системе, обладает кариесогенным действием, вызывая деминерализацию эмали и в дальнейшем кариозные разрушения зубов. Ортодонтическое лечение само по себе должно являться профилактикой кариеса, так как при этом устраняются неблагоприятные анатомические соотношения и скученность зубов, затрудняющие соблюдение гигиены. Однако прочно фиксированные на зубах брекеты и ортодонтические кольца способствуют повышенной аккумуляции зубных отложений. Риск возникновения кариеса и увеличения очагов поражения при лечении несъемными ортодонтическими аппаратами составляет от 15 до 85%. Несоблюдение оптимальной гигиены полости рта пациентом может привести к повреждению тканей зубов и пародонта. Повышенный риск повреждения тканей зуба у пациентов с эджуайз-техникой объясняется ухудшением естественной очистки и затруднением доступа к вестибулярной и щечной поверхности зубов, на которой фиксированы брекеты. Очаги деминерализации чаще

всего возникают вокруг брекетов и под отродонтическими кольцами в результате накопления и длительного сохранения бактериального налета на поверхности зуба. Брекет-система не только способствуют увеличению зубного налета, но и физически изменяют микробную среду. Усиливается распространение факультативной бактериальной микрофлоры, появляются новые ретенционные участки, где имеются благоприятные условия колонизации и размножения микрофлоры *Streptococcus mutans*. Микробная флора под ортодонтическими кольцами сходна с флорой при кариесе эмали [4]. Гигиена полости рта у пациентов, проходящих ортодонтическое лечение на несъемной технике, имеет важное значение. Доказано, что в период ортодонтического лечения распространенность и интенсивность течения кариозного процесса и воспалительных процессов в пародонте значительно выше, чем у лиц с нормальным прикусом и не носящих ортодонтическую аппаратуру [3].

На уровень гигиены влияет ряд факторов: особенности окружающей среды, социально-экономические условия жизни, качество питания, состояние здоровья и уровень образования родителей. Усложняет процесс чистки зубов ортодонтические конструкции, длительное пребывание школьников и студентов на занятиях. После приема пищи существует потребность в чистке зубов вследствие присутствия в полости рта остатков пищи, налета, от которых хочется избавиться, что бывает невыполнимо в учебном заведении.

Правильная организация профилактики стоматологических заболеваний – залог здоровья. Гигиена полости рта включает комплекс мероприятий: чистка зубов, флоссинг, полоскания с использованием антибактериальных активных компонентов, которые способствуют предупреждению формирования и развития зубной бляшки и ее трансформирования в мягкий зубной налет с последующей минерализацией. С целью предотвращения развития кариозных поражений около элементов брекет-системы необходимо применять современные стоматологические препараты на основе кальция и фтора, поскольку главной целью патогенетического воздействия при ремтерапии является восстановление состава и структуры основного минерального компонента эмали.

**Цель исследования:** повышение качества ортодонтического лечения путем применения современных стоматологических препаратов для профилактики кариозных поражений.

**Материалы и методы исследования.** Для осуществления цели исследования мною проведен анализ состояния полости рта у 26 пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении, в возрасте 11-18 лет со схожим состоянием здоровья и социально-экономическим статусом. В

ходе исследования у каждого из них определяли гигиену полости рта по Quiney-hein индексу [1]. Для оценки тяжести гингивита использовали индекс PMA [2], проводили анкетирование по применению ими дополнительных предметов и средств гигиены.

**Результаты исследования и обсуждение.** Для регистрации результатов исследования разработали и использовали карту оценки состояния полости рта, состоящую из анкетной части и части, содержащей результаты осмотра. Данные анкетирования показали, что 32% пациентов чистят зубы 1 раз в день, преимущественно утром (перед занятиями в школе или в вузе), 52,9% – 2 раза в день – утром и вечером, 15,1% – после каждого приема пищи. Чистку зубов проводят: ортодонтическими зубными щетками все пациенты (100%), межзубные щетки (ершики) используют 40% пациентов, флоссы – 10% пациентов. Ополаскиватели и эликсиры применяют 25% от всех опрошенных пациентов. По результатам исследования выявлено, что наличие на зубах брекетов с фиксированной ортодонтической дугой затрудняет очистку их от зубного налета.

Сильно затруднена очистка придесневого и мезиодистальных сегментов (участка коронки зуба между брекетом и десной, а также в проекции ортодонтической дуги). Сам брекет имеет сложную поверхность и труднее очищается от налета, чем эмаль зуба. Оценка зубного налета позволяет произвести индивидуальный подбор предметов и средств гигиены полости рта для ортодонтических пациентов и сделать выводы об уровне мануальных навыков пациентов и тщательности выполнения ими процедуры чистки зубов. Неудовлетворительное состояние гигиены полости рта – следствие еще неосвоенных навыков ухода за зубами после наложения брекетов. Среди заболеваний пародонта у ортодонтических пациентов чаще всего встречается гингивит, основной причиной которого является зубной налет. Нередко после наложения брекет-системы отмечаются участки деминерализации около конструкций, которые впоследствии прогрессируют в более серьезные формы кариозных поражений. Для предотвращения таких нежелательных последствий ортодонтической помощи, нами был разработан план проведения профилактических мероприятий, включающий мотивацию, профессиональную гигиену полости рта, покрытие зубов материалом с выделением фтора для длительной защиты зубов Clinpro™ XT Varnish, подбор гигиенических средств и коррекцию навыков индивидуальной гигиены полости рта.

Проведено динамическое наблюдение пациентов через 2, 4, 6 месяцев после нанесения препарата на поверхность зубов. У всех пациентов выявлено стойкое сохранение покрытия на вестибулярной поверхности,

произошло значительное снижение индекса микробной зубной бляшки на брекетах и коронках, что можно объяснить предварительным обучением чистки зубов, а с другой стороны – мотивацией к гигиене, рациональным применением средств гигиены полости рта, а также невозможностью аккумуляции зубного налета на поверхностях, покрытых материалом Clinpro™ XT Varnish. Индексы, оценивающие уровень состояния гигиены полости рта пациентов с брекет-системой, улучшились у всех исследуемых. Поскольку ортодонтическое лечение брекет-системой занимает примерно 1-1,5 года, то более перспективным в отношении сохранения хорошего состояния твердых тканей зубов и тканей пародонта у пациентов с брекет-системой является применение предложенного нами плана проведения профилактических мероприятий в процессе ортодонтического лечения.

**Выводы.** В настоящее время активное развитие ортодонтии, связанное с применением новейших конструкций, изменило положение ортодонта. Достижение высокого уровня гигиены полости рта у пациента предполагает не только грамотное разъяснение врачом-ортодонтом особенности гигиенического ухода за полостью рта при лечении брекет-системой, индивидуального подбора дополнительных предметов и средств гигиены, но и своевременной профилактики кариозных поражений путем внедрения современных фторсодержащих препаратов. Успех ортодонтического лечения зависит от знаний по профилактике основных стоматологических заболеваний, фармакологии лечебно-профилактических средств, специальных методов обследования пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арсенина О.И., Фролова А.С., Григорьян О.А. Оценка состояния мягких тканей пародонта у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении с использованием несъемной техники // Материалы XII и XIII Всероссийских научно-практических конференций и труды IX съезда Стоматологической Ассоциации России. – М., 2004. – С.418-420.

2. Виноградова Т. В., Максимова О.П., Мельниченко Э.М. Заболевания пародонта и слизистой оболочки полости рта у детей. – М.: Медицина, 1983. – С. 20.

3. Дистель В.А., Сунцов В.Г., Вагнер В.Д. Зубочелюстные аномалии и деформации: основные причины развития. Москва: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2001. – Стр. 64.

4. Канканян А.П., Леонтьев В.К. Болезни пародонта: новые подходы в этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении. Ереван:Тигран Мец, 1998. – Стр. 35.

# ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ИБС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

**Маль Г.С.**
**Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация**

К настоящему времени уже формируется подход о необходимости строгой индивидуализации лечения заболевания у каждого конкретного больного. Известно, что генетические особенности пациента более чем на половину могут определять неадекватный фармакологический ответ. Учитывая, что метаболизм всех лекарственных средств в организме человека генетически детерминирован, то применение современных фармакогенетических тестов для подбора индивидуальной дозы гиполипидемического препарата приобретает все большую актуальность для персонализированной медицины.

***Ключевые слова:*** *генетические факторы; гиперлипидемическая терапия; ишемическая болезнь сердца.*

Одной из главных проблем современных систем здравоохранения является растущее бремя хронических. Изменение образа жизни, рост факторов риска, а также успехи медицины на поприще сохранения и продления жизни ведут к изменению структуры заболеваемости, с которой имеет дело современное здравоохранение[3].

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время лидируют среди причин смертности и инвалидности взрослого населения экономически развитых стран мира и имеют тенденцию к прогрессированию. По данным Всемирной организации здравоохранения заболевания органов кровообращения вносят неоспоримый вклад в продолжительность жизни, как в западных, так и в восточных государствах [4]. Ежегодно в России от заболеваний органов кровообращения умирает более миллиона человек (примерно 700 человек на 100 тыс. населения) [2]. В 2014 г 57% всех смертей пришлось на долю сердечно-сосудистых заболеваний. Причем стандартизованные показатели смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний превышают таковые в странах Европы в 2-3 раза. Так по оценкам ВОЗ в 2008 году, стандартизованный коэффициент сердечно-сосудистой смертности в России составил 771,4 среди мужчин и 414,3 человек среди женщин на 100 000 населения [5], в то время как в 2014 году 802,9 и 449,0 человек на 10 000 населения среди мужчин и женщин, соответственно, по данным Федеральной службы государственной статистики [1].

Однако сегодня основой лечения атерогенных гиперлипидемий (ГЛП) у пациентов с ИБС остается эмпирический подход проб и ошибок, что

зачастую сопряжено с высокой частотой осложнений, неэффективностью лекарственной терапии, и, следовательно, тратой времени и средств на подбор эффективной схемы лечения. Таким образом, на сегодняшний день не решены вопросы, касающиеся индивидуального подхода к коррекции нарушений липидного обмена в связи с тем, что эндогенный метаболизм применяемых гиполипидемических препаратов находится под жестким генетическим контролем. Это обосновывает необходимость поиска альтернативных методов лечения, основанных на генетических особенностях пациентов.

Внедрение фармакогенетического подхода к оценке индивидуальных особенностей эффективности и безопасности гиполипидемических препаратов позволит определить рациональную лекарственную терапию и существенно сэкономить время подбора эффективной схемы терапии и финансовые затраты пациентов.

**Цель:** оценка гиполипидемической эффективности ингибиторов синтеза холестерина с помощью фармакогенетических маркеров у больных ишемической болезнью сердца.

**Методы:** лабораторно-инструментальное исследование проводилось до начала фармакологического вмешательства, через 4, 8, 24 и 48 недель гиполипидемической терапии: антропометрия, определение липидного спектра крови (общего холестерина, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды, атерогенного индекса, проведение суточного мониторирования электрокардиографии, велоэргометрии, проведение ультразвукового сканирования брахиоцефальных сосудов, фармакогенетическое тестирование – определение носительства аллельных вариантов генов CETP, NOS3.

В исследование было включено 120 мужчин с ишемической болезнью сердца (II функциональный класс стенокардии напряжения) с первичными атерогенными гиперхолестеринемиями. Фармакологическая коррекция гиперхолестеринемии осуществлялась статином IV поколения – розувастатином.

**Результаты.** Изучены полиморфные варианты генов, вовлеченных в регуляцию липидного обмена для определения различий в эффективности розувастатина. Проведена оценка влияния полиморфизма гена белка – переносчика эфиров холестерина (*CETP*) на эффективность лечения больных розувастатином. Среди протестированных генетических моделей фенотипических эффектов *CETP* Taq1B полиморфизма на уровень показателей липидного обмена рецессивная модель показала наиболее значимые гено-фенотипические взаимосвязи. Гомозиготы +279AA имели изначально менее выраженные нарушения показателей липидного обмена – общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, атеро-

генного индекса, а также больший базальный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности.

Динамика изменений показателя холестерина липопротеидов высокой плотности терапии розувастатином отличалась у пациентов с генотипом +279AA в сравнении с другими генотипами *CETP*. У гомозигот +279AA преобладание уровня холестерина липопротеидов высокой плотности обнаружено уже на 8 неделе и сохранялось в течение всего периода исследования (+27,3%, $P$=0,004), сравнительно с носителями других генотипов (+16,7%, $P$<0,001) к 48 неделе.

Полиморфные варианты *NOS3* не оказывали влияния на базальные уровни липопротеидов у пациентов с ИБС и атерогенными гиперхолестеринемиями, за исключением содержания триглицеридов ($P$=0,054). Носительство генотипа -786CC приводило к резистентности используемого статина в качестве гиполипидемического средства, что проявилось меньшим снижением атерогенных показателей липид-транспортной системы. Не было различий в базальном уровне общего холестерина у пациентов с различным генотипом *NOS3,* в ходе фармакологической коррекции нарушений липидного обмена у гомозигот -786CC этот показатель оставался высоким и снизился незначительно к 48 недели (-11,55%, $P$=0,524) на фоне лечения розувастатином у пациентов с ИБС и атерогенными ГХС в сравнении с генотипом -786TT/TC, у которого снижение ОХС достигло 39% ($P$<0,001).

Заключение: при монотерапиии розувастатином носительство генотипа +279AA по полиморфизму *CETP* Taq1B ассоциировалась с повышением уровня ХС ЛВП на 27% в сравнении с генотипами +279GG/GA (16,7%) у больных с ишемической болезнью сердца. Носительство генотипов -786CC по полиморфизму *NOS3* -786T>C определяло низкую эффективность розувастатина. Определение генотипов по полиморфизмам *CETP* Taq1B и *NOS3*-786TC маркеру может быть использовано для персонализированного подхода к назначению розувастатина у больных ишемической болезнью сердца с изолированной и сочетанной гиперхолестеринемией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Демографический ежегодник России. 2013: стат. сб. – М.: Росстат, 2013. – 543 с.

2. Дзвониская, В.Н. Влияние индивидуальных особенностей окислительного метаболизма и генетических факторов на эффект гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.06 / В.Н. Дзвониская. – Курск, 2011. – 22 с.

3. Оказание помощи при хронических состояниях. Взгляд с позиций системы здравоохранения / под ред. Ellen Nolte, Martin McKee; Всемир-

ная организация здравоохранения, от имени Европейской обсерватории по системам и политики здравоохранения. – [Женева], 2011 – 256 с.

4. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control / WHO. – Geneva, Switzerland, 2011. – 164 p.

5. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 3375-3383.

## КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ АНАМНЕЗА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ

**Мальцева А.В.**
**ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет,**
**Челябинск, Российская Федерация**

Среди всех заболеваний поджелудочной железы, у детей в 40-86% случаев наблюдаются функциональные изменения. Целью научной работы было определение особенности клинического течения функциональных нарушений поджелудочной железы у детей и его лабораторные и инструментальные маркеры, определение групп риска по развитию данной патологии и своевременная её диагностика и коррекция.

***Ключевые слова:*** *функциональные нарушения поджелудочной железы.*

**Актуальность.** Поджелудочная железа является важнейшим экзокринным органом, обеспечивающим адекватное течение пищеварительных процессов. Экзокринная функция поджелудочной железы состоит в выработке ферментов и бикарбонатов. Экзосекреторный аппарат железы включает ацинарные клетки, образующие ацинусы, и протоки. Ацинарные клетки синтезируют и выделяют в полость ацинуса белковый секрет, 98% которого составляют ферменты. Ацинусы секретируют и электролиты ($Na^+$, $Cl^-$), но в небольшом количестве. Вода и электролиты, преимущественно гидрокарбонаты, секретируются дуктулоцитами, выстилающими главные, междольковые и внутридольковые протоки, и центральными ациноцитами, образующими стенку вставочного отдела протока. Дуктулярный секрет содержит главным образом гидрокарбонат натрия, за счет которого секрет имеет основную реакцию (pH = 7,5–8,8). Функции неферментной части панкреатического секрета состоят в ощелачивании кислого желу-

дочного содержимого, поступающего в двенадцатиперстную кишку, и, как следствие, инактивации пепсина, подавлении желудочного и стимуляции кишечного пищеварения, в обеспечении оптимального pH для гидролиза нутриентов в полости тонкой кишки, повышении активности панкреатических и кишечных гидролаз, которые гидролизуют практически все макронутриенты [1]. Экзокринная дисфункция поджелудочной железы встречается при различных заболеваниях и может быть следствием снижения выработки ферментов поджелудочной железой. Нередко ферментная недостаточность обусловлена нарушением их активации в тонком кишечнике. Вследствие нарушения функции экзокринного аппарата поджелудочной железы, приводящей к мальдигестии, часто развивается нарушение всасывания пищевых веществ (мальабсорбция) [2]. Функциональные нарушения поджелудочной железы (ФНПЖ) – это состояния, сопровождающиеся изменениями панкреатической секреции при отсутствии морфологических изменений в органе. ФНПЖ могут характеризоваться повышением экзокринной функции поджелудочной железы с увеличением объема секрета, синтеза бикарбонатов и ферментов – «гиперпанкреатизм», снижением ее секреторной активности – «гипопанкреатизм». Но поджелудочная железа вырабатывает разнообразные ферменты, и в большинстве случаев наблюдается нарушение выработки некоторых из них при нормальном или повышенном уровне других, что получило название «диспанкреатизм» [3]. По статистике, у детей значительно чаще наблюдаются функциональные изменения поджелудочной железы (в 40-86%), гораздо реже – собственно панкреатиты (острый панкреатит с частотой 10-15 на 100 000 обследованных, хронический панкреатит – частота от 1,3 до 25%) [4]. Согласно Национальному руководству по гастроэнтерологии хронический панкреатит определяется как заболевание поджелудочной железы различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, характеризующееся прогрессирующими очаговыми, сегментарными, диффузно-дегенеративными либо деструктивными изменениями ее экзокринной части, атрофией железистых элементов и замещением их соединительной тканью, проявляющееся изменениями в протоковой системе органа с образованием кист и конкрементов, различной степенью нарушения экзокринной функции [5].

**Цель.** Определить особенности клинического течения ФНПЖ и его лабораторные и инструментальные маркеры у детей по данным детского гастроэнтерологического отделения МБУЗ ОТКЗ ГКБ№1 г. Челябинска.

**Задачи .**1. Определить критерии постановки диагноза ФНПЖ ;2.Выявить группу риска по развитию экокринной недостаточности поджелудочной железы;3.Найти методы позволяющие определить ФНПЖ ,которые могут быть использованы в качестве скрининга **.**

**Материал и методы исследования**. Проведен ретроспективный

анализ историй болезни 64 детей методом поперечного среза за период 2007-2015 год. Из них: девочек- 53%, мальчиков-47%; возраст: 2-6 лет – 11%, 7-11 лет -66%, 12-16 лет -23%. Методы статистической обработки полученных данных: Обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ SPSS (statistics 19.0). Для сравнения качественных данных использовался корреляционный метод: критерий Крамера, метод ранговой корреляции Спирмена, критерий Фишера.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Клинические симптомы: тошнота – 33%, отрыжка – 19%, метеоризм 22%, боль в эпигастрии – 35%, боль в подреберье – 36%, боли в зоне Шоффара – 17%, рвота – 30%, диарея – 22%, запор – 17%. Данные УЗИ в 97% – в пределах нормы. Фиброгастроскопия: признаки дуоденита 52%. Копрограмма: непостоянная стеаторея – 6.3%, креаторея – 37.5% . Гиперамилаземия – 87%, амилазурия – 81%. Сопутствующие заболевания: дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) – 47%, гастродуоденит – 36%, атопический дерматит – 17%, рецидивирующая крапивница – 20%.

**Выводы:**

1. При интерпретации значений корреляционного метода Спирмена выявлена статистически значимая взаимосвязь: данных УЗИ поджелудочной железы (диффузное повышение эхогенности и плотности паренхимы без увеличения размеров органа) с ФГДС признаками дуоденита – 0,011;

2. ДЖВП, хронический гастродуоденит, атопический дерматит и рецидивирующую крапивницу – рассматривать как фактор риска развития ФНПЖ (доказана статистическая взаимосвязь корреляционным методом: критерий Фишера составлял от 0.001 до 0.03 при данных патологиях);

3. Возрастной пик манифестации заболевания приходится на 11 лет;

4. У детей с данными заболеваниями в качестве скрининга необходимо проведение следующих исследований: УЗИ брюшной полости, ФГДС, определение амилазы в крови и моче, копрограмма (ранний признак – наличие нейтрального жира (стеаторея) с последующим появлением переваренных мышечных волокон (креаторея)), йод-липоловый тест.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер, С.В. Врожденные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы / С.В. Бельмер, А.А. Коваленко // Педиатрия. – 2004. – №16. – С. 984.

2. Коровина, Н.А. Эффективность и безопасность Пензитала у детей с нарушениями пищеварения на фоне относительной экзокринной недостаточности поджелудочной железы / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Л.А. Катаева, Е.В. Захаркина // Педиатрия. – 2004. – №16. – С. 989.

3. Губергриц, Н.Б., Клиническая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христич. – Д., 2000. – 416 с.

4. Римарчук, Г.В Заболевания поджелудочной железы / Г.В. Римарчук, Л.А. Щеплягина. – М., 2002. – 592 с.

5. Ивашкин, В.Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство / В.Т. Ивашкина, Т.Д. Лапиной. – М., 2008. – 522-523 с.

## ВЫСОКОИНТЕНСИВНОЕ ИНФРАКРАСНОЕ ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ВРОЖДЁННЫХ СВИЩЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

**Мальцева А.В., Вишнивецкая П.В.**
**ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет,**
**Челябинск, Российская Федерация**

Изучение эффективности лазерного излучения в лечении врождённых свищей головы и шеи. Для снижения частоты рецидивов необходимо полностью удалить выстилку свищевого хода.

***Ключевые слова:*** *лазерное лечение врождённых свищей.*

**Актуальность.** Свищ-искусственный ход, образовавшийся между двумя смежными полыми органами или полыми органами и наружными кожными покровами. Среди врожденных свищей лица и шеи различают: бранхиальные и тиреоглоссальные свищи. Возникновение бранхиального свища связано с аномалией развития 1-й и 2-й жаберных щелей и дуг. Тиреоглоссальный свищ образуются вследствие неполной редукции у эмбриона щитовидно-язычного протока. Врожденные свищи встречаются сравнительно редко и составляют около 5 % всех новообразований лица и челюстей. Аномалия жаберных щелей наблюдается чаще тиреоглоссальной (соответственно 61 и 39 % случаев). При патологии 1-й жаберной щели возникает свищ околоушной области, наружного слухового прохода и ушной раковины. Аномалия развития 2-й жаберной щели ведет к формированию бокового свища шеи. Бранхиальные свищи околоушной области встречаются значительно реже (11 %) боковых свищей шеи (89 %) [1].

Свищи разделяют на полные и неполные. Полные свищи образуются в результате разрыва протока. При этом вся слюна выделяется через свищ, связь железы с периферическим отделом выводного протока полностью отсутствует. Неполные свищи возникают при ранении стенки протока и в этом случае сохраняется постоянный частичный отток слюны естественным путем через устье протока. Обычно при свищах паренхимы околоушной железы на коже кпереди от ушной раковины, иногда

ниже мочки уха или в других участках в пределах анатомических границ железы определяется точечное отверстие, из которого выделяется прозрачная жидкость. Этот свищ имеет короткий ход и идет в направлении ткани железы [2]. На сегодняшний день преимуществами применения хирургических лазеров являются: коагуляция сосудов, меньшая травматичность, асептичность и абластичность раневой поверхности, более легкое течение послеоперационного периода, образование тонкого рубца. Лазер – генератор электромагнитного излучения оптического диапазона, основанный на использовании вынужденного излучения, в котором активные среды под действием внешних факторов могут переходить в состояние, при котором они способны усиливать ультрафиолетовое, видимое и инфракрасное излучение. В настоящее время разработаны различные способы лечения врожденных свищей, однако частота рецидивов остается достаточно высокой и достигает 10%. В связи с этим поиск новых эффективных и малоинвазивных методов лечения свищей является актуальным [3].

**Цель.** Изучение эффективности лазерного излучения в лечении врождённых свищей головы и шеи.

**Задачи.** 1. Поиск нового малоинвазивного лечение врождённых свищёй шеи и головы, позволяющий снизить риск развития рецидивов, с помощью лазера удаление выстилки свищевого хода. 2. Поиск метода лечения позволяющий достигнуть хороший косметический эффект.

**Материал и методы**. Методом лазерной термотерапии профессором Абушкиным И.А. были прооперированы пациенты с врожденными свищами и кистами околоушной слюнной железы, срединными кистами и свищами, боковыми свищами. Использовались лазеры: диодный – длина волны 970 нм, оптоволоконный – длина волны 1900 нм. Доставка энергии излучения к очагу осуществлялась чрезкожно посредством кварц – кварцевого световода диаметром 0,4-0,6 мм. После проведения лазерной термотерапии по удалению свищей и кист слюнных желёз и боковых свищей было осуществлено  резиновым выпускником , как профилактика развития  гнойно-септических осложнений. Проводился УЗИ-контроль с линейным датчиком, с частотой 5-12 мГц. Лечение проводилось амбулаторно под ингаляционным масочным или ларингеально-масочным севорановым наркозом.

**Результаты и их обсуждение.** Лечили 5 больных мужского пола. в возрасте от 4 мес. до 23 лет: Свищ в области околоушной слюнной железы –  у двоих пациентов. Рудименты 1 и 2 жаберных щелей – у троих пациентов . Пациенты со свищами в области околоушной слюнной железы 15 и 23 лет до лазерной термотерапии 3 и 4 раза, соответственно, безуспешно лечились хирургически (иссечение). Отдаленные результаты

прослежены в срок от 4 месяцев до 1 года. У всех пациентов после однократной лазерной термотерапии свищ зажил в течение 2-3 недель.

**Выводы:** 1. Лазерная термотерапия является современным, ранее неприменяемым способом лечения врожденных свищей головы и шеи, позволяющим сократить развитие рецидивов и гнойно-септических осложнений; 2. Данный способ – является малоинвазивным, амбулаторным, при котором достигается отличный косметический эффект.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Кулаков, А.А. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия / А.А. Кулаков, Т.Г. Робустова. – М., 2010. – 445 с.

2. Кулаков, А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению воспалительных и дистрофических заболеваний, а также повреждений слюнных желез / А.А. Кулаков, А.И. Неробеев. – М., 2015. – 30 с.

3. Исаков, Ю.Ф. Детская Хирургия / Ю.Ф. Исаков, А.Ю. Разумовский. – М., 2014. – 38 с.

## ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ (NGS) ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ НОВЫХ МУТАЦИЙ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

**Мингажева Э.Т.[1] , Прокофьева Д.С.[1],**
**Сакаева Д.Д. [2], Хуснутдинова Э.К. [1,3]**
**[1] Башкирский государственный университет, кафедра генетики и фундаментальной медицины, Уфа, Россия**
**[2] ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа, Россия**
**[3]Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа, Россия**

Рак яичников занимает одно из лидирующих мест среди онкологических заболеваний репродуктивной сферы у женщин. В данной работе проведено полное экзомное секвенирование 8 образцов ДНК, выделенных из венозной крови больных раком яичников и отобраны 40 новых генов-кандидатов с учетом их функции в жизнедеятельности клетки и роли в канцерогенезе.

***Ключевые слова:*** *рак яичников, гены-кандидаты, технологии секвенирования нового поколения (NGS), экзомное секвенирование.*

Рак яичников (РЯ) является одной из самых важных проблем здравоохранения и характеризуется высокой смертностью в течение первого

года после установления диагноза, что свидетельствует о его поздней выявляемости. Ежегодно в мире регистрируется более 238 000 новых случаев заболевания, половина из которых заканчиваются летальным исходом [1]. Основной причиной высокой смертности больных РЯ является то, что продолжительное время он протекает без явно выраженных симптомов и, как правило, диагностируется на поздних стадиях развития (III-IV), когда эффективность лечения крайне низка.

Основная роль в патогенезе РЯ отводится генетической предрасположенности. На сегодняшний день известны некоторые гены-кандидаты, изменения в которых ассоциированы с развитием различных гистологических типов рака яичников, однако они объясняют лишь часть случаев заболевания. Для лучшего понимания механизмов, лежащих в основе развития злокачественных новообразований яичников, а также разработки новых подходов к ранней диагностике и персонализации лечения необходимо проводить поиск новых генов-кандидатов, ассоциированных с раком яичников. Весьма привлекательными методами для проведения подобных исследований являются технологии секвенирования нового поколения (NGS), обладающие возможностью массивного параллельного анализа миллионов ДНК-матриц. Одной из широко применяемых технологий NGS является экзомное секвенирование [2].

Цель данного исследования: поиск новых генетических маркеров, ассоциированных с риском развития рака яичников, с помощью технологий NGS. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из венозной крови больных раком яичников (n=8). В работе применялись следующие методы: выделение ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции, полимеразная цепная реакция (ПЦР); система секвенирования нового поколения Illumina HiSeq 2500, прямое секвенирование на секвенаторе ABI PRISM 3100. Обнаруженные варианты аннотировались с помощью программы ANNOVAR с использованием скриптов table_annovar.pl, annotate_variation.pl [3].

В результате секвенирования экзома выявлено в среднем 55 000 изменений нуклеотидной последовательности на один образец. На следующем шаге исследования нами были отобраны генетические маркеры, расположенные в экзонных областях и сайтах сплайсинга. Подавляющее большинство отобранных мутаций (85%) составили изменения, приводящие к сдвигу рамки считывания или появлению преждевременного стоп-кодона. Также приоритетом стали новые мутации, обнаруженные впервые в результате данного исследования. В дальнейшем был проведен анализ потенциальных генов-кандидатов согласно их роли в жизнедеятельности клетки и участии в процессах канцерогенеза. Нами были выбраны 40 генов, которые играют важную роль в процессах воспаления *(ITIH2, SMAP1*, *TNFAIP6),* иммунного ответа *(LILRA1, KIR3DL1, HLA-*

*DRB1, HLA-DQA1),* репарации ДНК (*STX10*, *NBEAL1, ATXN3),* контроле клеточного цикла (*FANCC, RAD17 CORO1C)*, апоптозе (*SCGB3A1*, *IL32*, *ICAM3),* транскрипции генов *(ZC3H14, IRAK1BP1, MKNK2),* в регуляции процессов клеточной инвазии, пролиферации и роста *(MYH14, OSGIN1, AGBL2, MUC16*). Впервые выявленные мутации были подтверждены прямым секвенированием по Сэнгеру.

В целом, в результате проведенного экзомного секвенирования нами отобраны 40 генов, белковые продукты которых являются участниками жизненно важных сигнальных путей клетки и могут быть вовлечены в развитие рака яичников.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. GLOBOCAN 2012. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide [Электронный ресурс] URL:http://globocan.iarc.fr. (дата обращения: 3.10.2016).

2. Schadt E. A window into third-generation sequencing // Hum Mol Genet. 2010. V. 19(R2). P. 227-240. DOI: 10.1093/hmg/ddq416.

3. Yang H., Wang K. Genomic variant annotation and prioritization with ANNOVAR and wANNOVAR // Nature protocols. 2015. V.10. № 10. P. 1556-1566. DOI:10.1038/nprot.2015.105.

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ «КАПИЛАРА» ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИБС НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ.

**Мышкина И.Н., Купеншеева Д.И.**
**Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова,**
**Республика Казахстан, город Алматы**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время является одной из главных причин смертности населения в экономически развитых странах. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний погибают более 17 млн. человек, из них от ИБС – более 7 млн. Ожидается, что к 2020 году ИБС станет ежегодной причиной смерти более 11 млн. человек. Своевременная профилактика, а не лечение болезни сердца может значительно улучшить качество жизни пациентов и снизить расходы на здравоохранение.

***Ключевые слова:*** *ишемическая болезнь сердца, флавоноиды, антиоксиданты, артериальная гипертония.*

Несмотря на внедрение в медицинскую практику новых лекарственных препаратов наблюдается рост числа заболеваний, связанных с ИБС. Проявление сосудистого спазма остается одной из главных причин развития инфаркта миокарда, которая выявляется у 54% взрослого населения Казахстана.

Необходимость коррекции этого патологического состояния доказывает актуальность поиска рациональной фармакотерапии. В данном направлении широко стали известны флавоноиды – природные вещества, обладающие широким спектром фармакологического действия. Среди фармакологических свойств флавоноидов можно выделить особо значимые, в первую очередь антиоксидантные, кардио- и вазопротекторные, характерные для большинства классов флавоноидов. Одними из ведущих механизмов действия флавоноидов на сосудистое русло является влияние на систему оксида азота (увеличение экспрессии или активация эндотелиальной синтазы оксида азота), восстановление основного кофермента тетрагидробиоптерина, предотвращение перехода NO в пероксинитрит, а также влияние на эндотелиальные факторы, факторы свертывания крови.

Флавоноиды ингибируют ферментативные реакции, в которых продуцируются супероксид-радикал и перекись водорода (например, ксантиноксидазу, пероксидазная активность которой существенно возрастает при ишемии, и др.). Антиоксидантный эффект флавоноидов реализуется по комбинированному механизму и обладает синергизмом с аскорбиновой кислотой и витамином Е. Флавоноиды обладают еще и капилляростабилизирующим эффектом на резистентность и проницаемость сосудистой стенки.

Перечисленные механизмы тесно связаны с регуляцией тонуса сосудов и влиянием на АД. Поэтому применение фитопрепаратов для лечения артериальной гипертензии и последствия АГ, как ИБС, широко представлено в медицине разных стран. Вместе с тем, по-прежнему актуальным является изучение эффективности, механизмов действия и безопасности препаратов природного происхождения.

Поэтому актуальным является поиск новых медикаментозных средств, способствующих улучшению микроциркуляции крови. К числу таких средств можно отнести БАД «Капилар», в состав которого входит биофлавоноид – дигидрокверцетин, получаемый из древесины сибирской лиственницы. Дигидрокверцетин оказывает стимулирующее действие на тканевый кровоток, стабилизирует барьерную функцию микрососудов, снижает проницаемость стенок капилляров и, тем самым, способствует снижению застойных явлений в микроциркуляторном русле.

На основе комплексного изучения клинической картины, состояния центральной гемодинамики, микроциркуляции. Изучить эффективность

физической реабилитации больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией на госпитальном этапе, с применением БАД «Капилар» (дигидрокверцетин).

Методы исследований и исследовательская группа: В исследование включены 65 больных мужчин, в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст 52,5±2,4 года), которые находились под нашим наблюдением в условиях поликлиники. При обращении в поликлинику согласно классификации NYHA стенокардия напряжения I функционального класса (ФК) диагностирована у 10 (15,4%) человек, II ФК – у 21 (32,3%), III ФК – у 34 (52,3%). При проведении нагрузочной пробы у всех больных выявлено снижение толерантности к физической нагрузке, средняя мощность пороговой нагрузки составила 58,7±3,4 Вт. Критериями прекращения пробы у 35 (53,8%) больных была стенокардия, в остальных – общая усталость, подъем уровня систолического и диастолического артериального давления (АД), отказ больного от дальнейшего проведения пробы. Из сопутствующих заболеваний у обследованных больных наиболее часто диагностировали гипертоническую болезнь – у 41 (64,0%), хронический бронхит – у 9 (14,0%); сахарный диабет 2 типа – у 15 (23,1%) больных.

Все больные обследованы по комплексной программе. Наряду с изучением жалоб, анамнеза болезни и жизни, динамики объективных данных изучали состояние микроциркуляции (МЦ) методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ). Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на портативном спирометре. Эхо-кардиографию (ЭхоКГ) проводили на эхокардиографе. Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью велоэргометрии (ВЭМ) в первой половине дня. Лабораторная диагностика включала клинический анализ крови, мочи. Кислотно-основное состояние и газовый состав крови исследовали. Биохимические исследования крови проводили.

Все больные были разделены на 2 группы, основную (ОГ) составили 55 человек, которые получали «Капилар» и контрольную (КГ) – 10 человек, которые были сопоставимы по возрасту, основным клинико-функциональным и сопутствующей патологии.

Комплексная программа медицинской реабилитации больных контрольной группы включала: диету с ограничением животных жиров, лечебную гимнастику, дозированную ходьбу, физиотерапевтические процедуры (магнитотерапию, лазеротерапию), комплексное медикаментозное лечение (дезагреганты, β-блокаторы, антагонисты кальция, нитраты, ингибиторы АПФ, статины). Больным основной группы дополнительно назначали «Капилар» (биологически активная добавкадигидрокверцетин), в дозе 2 таблетки утром и в обед и 1 таблетки вечером во время приема пищи в течение 3 мес. наблюдения.

В результате выполнения программы медицинской реабилитации у всех больных улучшилось общее состояние, уменьшилось количество приступов стенокардии в неделю: в ОГ с 12,4±0,7 до 4,2±0,8 ($p<0,05$), в КГ с 10,4±0,8 до 4,1±0,5 ($p>0,05$), повысилась переносимость физических нагрузок.

На фоне приема «Капилара» динамика большинства показателей клинико-функционального состояния у больных ОГ была более существенной, чем у больных КГ. Результаты исследования микроциркуляции свидетельствовали о ее положительной динамике после курсового лечения «Капиларом», что подтверждалось статистически достоверным приростом показателя микроциркуляции (ПМЦ). Полученные данные отражают ослабление пассивных механизмов регуляции, связанных с состоянием путей оттока и свидетельствуют о снижении застойных явлений.

У больных ОГ, принимавших «Капилар» на протяжении 3 мес., произошло статистически достоверное увеличение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), функциональной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), улучшение показателей бронхиальной проходимости (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ1, индекса Тиффно, минутного объема сердца – МОС). Динамика показателей ФВД в ходе лечения представлена.

Улучшение МЦ и показателей ФВД способствовало статистически достоверному повышению $pO_2$ и снижению $pCO_2$. Метаболическая нейтральность «Капилар» подтверждена тем, что уровни аспартатамино-трансферазы (АСТ), аланинамино-трансферазы (АЛТ), билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы в ходе лечения существенно не изменились. В ходе курсового лечения больных выявлено снижение общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), повышение ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), однако динамика показателей была статистически недостоверной, по-видимому, из-за короткого периода наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о безопасности применения «Капилар».

Изучение показателей свертывающей и противосвертывающей системы крови у больных ИБС, принимавших «Капилар», выявило тенденцию к снижению индекса агрегации эритроцитов.

Результаты проведенного исследования показали высокую клиническую эффективность «Капилар» в комплексном лечении больных ИБС на амбулаторно-поликлиническом этапе. Все пациенты указывали на хорошую переносимость препарата, улучшение общего самочувствия (уменьшение или исчезновение одышки при физических нагрузках, снижение интенсивности загрудинных болей, уменьшение количества приступов стенокардии, повышение активности, улучшение сна).

Таким образом, результаты исследования показали, что применение «Капилар» в течение 3 мес. у больных ОГ привело к более существен-

ному по сравнению с больными КГ улучшению МЦ, показателей ФВД, оксигенации крови и в конечном итоге к повышению реабилитационного эффекта.

**Выводы:**

1. При первичном наблюдении пациентов с ИБС на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации имеются выраженные нарушения МЦ, свертывающей и противосвертывающей системы, функции внешнего дыхания, что клинически проявляется дыхательной и сердечной недостаточностью.

2. Назначение и дальнейшее применение «Капилар» в дозе 0,25 г в сутки в течение 3 месяцев лечения на амбулаторно-поликлиническом этапе у больных ИБС способствует улучшению их клинического состояния, уряженною приступов стенокардии, улучшению показателей ФВД, оксигенации крови, МЦ и в конечном итоге обусловливает повышение эффективности лечения.

3. Доказанная высокая клиническая эффективность «Капилар», хорошая переносимость, метаболическая нейтральность и безопасность позволяют рекомендовать к применению «Капилар» в комплексных программах медицинской реабилитации больных ИБС.

4. Флавоноиды, особенно в составе рутина, обладают выраженными капилляро-протекторными свойствами. При экспериментальном остром повреждении сосудистого русла пероксидом водорода препараты рутина оказывали выраженный капилляро-протекторный эффект, который обеспечивался за счет снижения отека интимы, предупреждения окислительной деструкции мембран эндотелиоцитов.

5. В результате проведенных клинических исследований доказано положительное влияние «Капилара» на больных с ИБС, и снижении негативных последствий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Заболевания сердца и реабилитация / М. Л. Поллок, Д. Х. Шмидт. – Киев. Олимпийская литература, 2008. – 408 с.

2. Ишемическая болезнь сердца / А. Н. Иньков. – Ростов н/д: Феникс, 2009. – 96 с.

3. Высочина, Г. И. (2008) Флавоноиды и биологическая активность рода Chenopodium, Фитохимия, 3, 35-44.

4. Harborne, J. B., Williams, C. A. (2002) Advances in flavonoid research since 2002, Phytochemistry, 55, 481–504.

5. Hertog, M. G., Feskens, E. J., Hollman, P. C., Katan, M. B., Kromhout, D. (2003) Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: theZutphen Elderly Study, Lancet, 342, 1007-1011.

# РЕГУЛИРУЕМАЯ ФЕРМЕНТАЦИЯ ПРОДУЦЕНТА ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ

**Найденова А.С., Колодязная В.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Для диагностики содержания холестерина в крови человека используется микробная холестеролоксидаза. Процесс периодического культивирования продуцента фермента включает два этапа: выращивание посевного материала и биосинтез холестеролоксидазы. В работе предложена замена периодической ферментации на регулируемую, что позволяет подобрать оптимальные условия культивирования с увеличением выхода фермента.

***Ключевые слова**: фермент холестеролоксидаза, условия культивирования, регулируемая ферментация*.

Существенной причиной смерти во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Развитие ССЗ тесно ассоциировано с особенностями образа жизни и связанных с ним факторов риска. Большинство факторов риска развития ССЗ являются управляемыми и поддаются изменению, например: повышенное содержание липидов крови (холестерина и триглицеридов), гипертензия, курение, отсутствие физической активности, избыточная масса тела, диабет, стрессы. Профилактика ССЗ для предотвращения развития болезней является крайне актуальной. Сегодня для диагностики содержания холестерина в диагностических системах используется фермент холестеролоксидаза, который получают только микробиологическим синтезом [2].

Кафедра биотехнологии СПХФА разрабатывает технологию биосинтеза холестеролоксидазы с применением штамма микроорганизма-продуцента *Streptomyces lavendulae* [1,3]. Совершенствование технологии позволит предложить данный штамм для промышленного получения фермента в России с целью использования его в диагностических тест-системах для определения содержания холестерина в крови экспресс-методом. Для решения этой проблемы необходимо осуществить ряд исследований, которые позволят повысить продуктивность и выход целевого продукта для обеспечения эффективной работы биотехнологического производства. В первую очередь, повысить экономические показатели можно посредством применения более перспективных методов ферментации.

## Экспериментальная часть

В проведенных исследованиях для выращивания культуры *S. lavendulae* использовали питательную среду состава: глюкоза (1%), $NH_4NO_3$ (0,2%),

$CaCO_3$ (0,2%), дрожжи хлебопекарные (2,6%), среда растворения – водопроводная вода, pH среды до стерилизации – 6,4-6,6. Опыты проводили в колбах Эрленмейера на качалочной платформе при температуре 28±1$^0$C, интенсивность колебаний качалки 200-220 мин$^{-1}$. Результаты экспериментов оценивали по уровню активности полученного фермента, которую определяли методом Ричмонда [4].

Технология микробного синтеза предполагает выращивание культуры *S. lavendulae* глубинным способом при периодической ферментации с использованием схемы ступенчатого наращивания, то есть «классической» ферментации (рис. 1). Изучая биосинтез фермента, обратили внимание, что состав питательной среды для культивирования продуцента идентичен как при выращивании посевного материала, так и при ферментации. Каждый из этих процессов осуществляется в течение 23-24 часов. Проведенные исследования показали, что появление следовых количеств фермента наблюдается уже с 6-ти часов выращивания посевного материала (рис. 2). К окончанию процесса выращивания посевного материала в колбе накапливается 22±4% относительно количества фермента, которого можно получить при проведении контрольной классической ферментации.

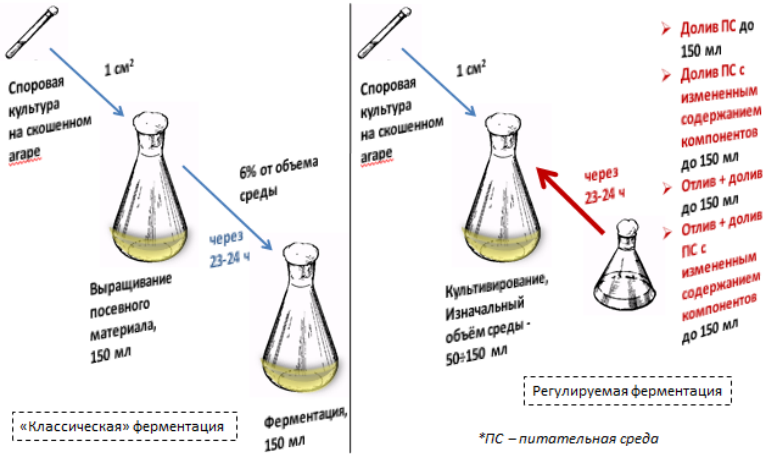



Рисунок 1. Сравнение способов культивирования в лабораторных условиях.

Полученные результаты позволили применить вместо «классической» (периодической) *регулируемую ферментацию* (рис. 1). Этот тип ферментации является промежуточным между периодическим и непрерывным [5]. Суть такого варианта культивирования заключается в проведении процесса с дозированием в ходе ферментации по сформированной про-

грамме определенного объема среды или компонентов, необходимых культуре на данный момент. Используя принципы регулируемой ферментации, можно даже исключить выращивание посевного материала как отдельной стадии и перенос его на стадию ферментации.

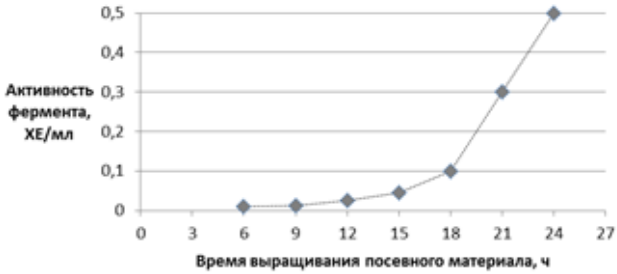



Рисунок 2. График зависимости активности фермента от времени выращивания посевного материала.

Опыты по использованию регулируемой ферментации заключались в проведении следующих вариантов: *доливная (полупериодическая)* ферментация, предполагающая долив питательной среды (обычной или с измененным количественным составом) до конечного рабочего объема качалочной колбы; *отъемно-доливная (полунепрерывная)* ферментация, в ходе которой производился отлив культуральной жидкости и долив питательной среды. Применяя регулируемую ферментацию, можно достичь следующих положительных аспектов: увеличение активности и съема целевого продукта, проведение процесса в одной колбе или аппарате, сокращение времени на подготовку посевных аппаратов к работе, сокращение расхода электроэнергии, уменьшение объема питательной среды.

При применении *доливной ферментации* (первоначальный объем питательной среды – 100 мл и объем долива – 50 мл) активность увеличилась по сравнению с контролем на 32,0 ± 4,6%. В следующих опытах изменили состав долива: количество источника органического азота – дрожжей было увеличено. Как показали проведенные опыты, это повлияло на выход фермента из клетки в нативный раствор: активность эндофермента уменьшилась, а активность экзофермента увеличилась, что является отрицательным моментом для данного вида технологии, в частности, для постферментационных процессов – стадий выделения и очистки.

При использовании *отъемно-доливной ферментации* активность фермента возросла в среднем на 43% по сравнению с контролем (при использовании объема 75 мл). В последующих опытах была скорректирована концентрация дрожжей в доливе для рассматриваемой ферментации,

остальные компоненты добавлялись в прежних количествах. Активность опытных ферментаций с подобранными условиями существенно превышала значение контроля (объем 75 мл – на 48±4,2%). Активность холестеролоксидазы при использовании доливов с измененным количественным составом увеличилась по сравнению с доливами обычной питательной среды (рис. 3).

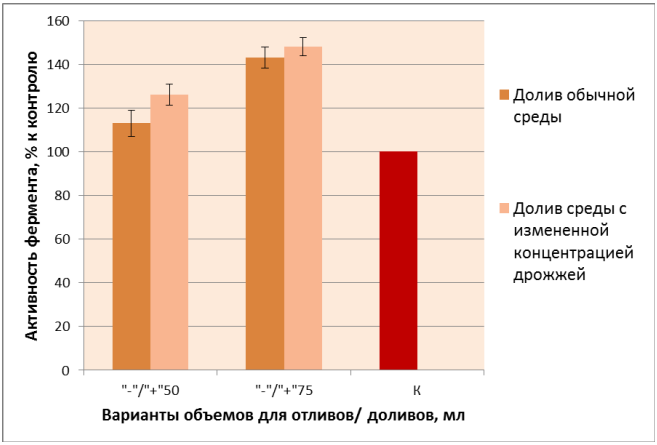



Рисунок 3. Диаграмма. Активность холестеролоксидазы при проведении отъёмно-доливной ферментации.

На сегодняшний день на кафедре биотехнологии СПХФА продолжаются работы по оптимизации процесса отъемно-доливной ферментации, результаты проведенных экспериментов апробируются при масштабировании условий культивирования продуцента холестеролоксидазы в условиях лабораторного биореактора BIOSTAT® Aplus (*Sartorius)*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Найденова, А.С. Регулируемая ферментация продуцента фермента холестеролоксидазы / А.С. Найденова, В.А. Колодязная // Сборник матлов VI Всерос. науч. конференции студ. и аспирантов с междунар. участием «Молодая фармация – потенциал будущего», 25-26 апреля 2016 г., Санкт-Петербург. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016; 262-265.

2. Kumari, L. Cholesterol Oxidase and Its Applications / L. Kumari, S. Kanwar // Advances in Microbiology. – 2012; Vol. 2, № 2: 49-65.

3. Умнова, О.А. Получение активного посевного материала *Streptomyces lavendulae* с использованием лабораторного шейкер CERTOMAT / О.А. Умнова, Т.В. Булдакова, В.А. Колодязная, Е.П. Яковлева // Мат-лы VIII Моск. Междунар. Конгресса «Биотехн.: сост. и персп. развития», 17-20 марта

2015г., Москва. – М.: ЗАО «Экспо-биохим-технологии», РХТУ им. Менделеева, 2015; 84-86.

4. Richmond, W. Preparation and Properties of a Cholesterol Oxidase from *Nocardia sp.* and its Application to the Enzymatic Assay of Total Cholesterol in Serum / Richmond W. // Clinical Chemistry. – 1973; Vol. 19, №12: 1350-1356.

5. Сазыкин, Ю.О. Биотехнология: уч. пос. для студ. высш. уч. зав. / Ю.О. Сазыкин, С.Н. Орехов, И.И. Чакалева; под ред. А.В. Катлинского. – 3-е изд., стер. – М.: Изд. центр «Академия», 2008. – 256 с.

## ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ЛЕВО-ПРАВЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ КРОВИ

**Нургалиева Ж.Ж., Тойбаева А.К.**
**Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан**

Легочная артериальная гипертензия гемодинамическое и патофизиологическое состояние, угрожаемое здоровью и жизни ребенка. Своевременная диагностика и ранняя коррекция лево-правого шунтирования крови при врожденых пороках сердца будет способствовать благоприятному прогнозу и исходу заболевания.

***Ключевые слова:*** *легочная артериальная гипертензия, врожденный порок сердца, гемодинамика, дети.*

Легочная артериальная гипертензия – заболевание, которое может возникнуть в любом возрасте – от новорожденного до пожилого. При этом, легочная гипертензия у детей имеет большую распространенность, чем среди взрослого населения [1]. Однако своевременная диагностика и оптимальное лечение позволяет значительно улучшить качество и продолжительность жизни.

Классификация легочной гипертензии Dana Point структурирует различные этиологические факторы развития легочной артериальной гипертензии у взрослых [2]. Она максимально адаптирована для разграничения терапевтической тактики для взрослого населения. По определению, диагноз легочной гипертензии выставляется при повышении среднего легочного артериального давления более 25 мм.рт.ст. при катетеризации правых отделов сердца [2,3]. Однако в детской практике данное определение является несостоятельным, так как оно неприменимо к периоду новорожденности. Кате-

гория пациентов с врожденными пороками сердца может демонстрировать значимое повышение среднего легочного артериального давления в результате лево-правого шунтирования (объемная перегрузка) при нормальном показателе резистентности легочных сосудов (менее 3 единиц Вуда). Для больных после кавопульмонального анастомоза данное определение является неприемлемым, так как при нормальном среднем легочном артериальном давлении, резистентность легочных сосудов может быть значимо повышена.

Среди различных вопросов, связанных с педиатрической легочной гипертензией, одним из наиболее неизученных во всем мире остается этиология и эпидемиология данного заболевания. Ряд исследователей работают над созданием единого регистра эпидемиологии легочной гипертензии среди детского населения. В случаях, когда экспертный центр по легочной гипертензии централизует все данные, как это представлено во Франции и в Великобритании, можно увидеть следующую картину: во Франции, легочная артериальная гипертензия встречается в 2,2 случаях на миллион детского населения, в Великобритании 2,1 на миллион детского населения. В большом регистре Дании годовая регистрация идиопатической легочной гипертензии ретроспективно определена 4,4 на миллион и легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца 15,6 на миллион детского населения [4].

Важным составляющим вопросом является выяснение этиологии развития легочной гипертензии [4]. По данным регистра Швейцарии с 1999 по 2005 года причиной легочной гипертензии среди от 28 дней до 18 лет в 52,2% случаев были врожденные пороки сердца.

Ежегодно в Казахстане рождается более 3000 детей с врожденным пороком сердца. Так, частота данной патологии составляет 6-8 на 1000 доношенных живорожденных. Для недоношенных, данный показатель составляет 17 на 1000. Более 50% этих детей требуется оперативное лечение в течение первого года жизни. И более 30% случаев осложняются развитием легочной артериальной гипертензии, которая значимо ухудшает результаты оперативного лечения и снижает уровень качества жизни детей в отдаленные сроки после операции.

Наиболее частым нарушением гемодинамики при врожденных пороках сердца (более 50%) является лево-правое шунтирование крови. Такие врожденные пороки сердца, как дефекты межжелудочковой (55-50%), межпредсердной (25%) перегородки, открытый артериальный проток (35%), атриовентрикулярная коммуникация (60%), аномальный дренаж легочных вен (48%) и т.д. влекут за собой объемную перегрузку легочного кровотока [1,5-6], что в свою очередь вызывает ответное повышение сопротивления стенок легочного сосудистого кровотока и, в тяжелых случаях, развитие склеротических изменений в легочном русле.

Легочная артериальная гипертензия является критерием операбельности артериовенозного сброса. Однако, при определении степени нарушения легочного кровотока, при прочих равных условиях у детей с одинаковой нозологической единицей ВПС, результаты демонстрируют значимую вариабельность. Так, развитие легочной артериальной гипертензии ЛАГ при дефекте межжелудочковой перегородки среднего размера у детей до 6мес наблюдается в 15% случаев, до 1 года в 23% [5, 7]. При этом, 10% детей не проявляют симптоматику легочной артериальной гипертензии при условии отсутствия сопутствующей легочной патологии.

Современная техника хирургической коррекции врожденных пороков сердца с лево-правым шунтированием крови достигла значительных успехов. Однако кардиохирургическое вмешательство без предварительной подготовки пациента с выраженной легочной гипертензией может привести к развитию легочных кризов и значительно повысить риск летального исхода в раннем послеоперационном периоде. Особенностью детского возраста, является хороший эффект при адекватно подобранной комплексной терапии, включающей в себя специфические медикаменты и оперативную коррекцию врожденного лево-правого шунтирования.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ivy D.D., Abman S.H., Barst R.J., Berger R.M.F., Bonnet D., Fleming T.R., et al. Pediatric pulmonary hypertension // J Am Coll Cardiol. – 2013; 62(25): 117-26.

2. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2015 Aug 29;ehv317.

3. Gatzoulis M.A., Alonso-Gonzalez R., Beghetti M. Pulmonary arterial hypertension in paediatric and adult patients with congenital heart disease // Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc. – 2009; 18(113): 154-61.

4. Marín M.J. del C., Rotés A.S., Ogando A.R., Soto A.M., Jiménez M.Q., Camacho J.L.G., et al. Assessing Pulmonary Hypertensive Vascular Disease in Childhood. Data from the Spanish Registry // Am J Respir Crit Care Med. – 2014; 15; 190(12): 1421-9.

5. Tulloh R.M.R.. Congenital heart disease in relation to pulmonary hypertension in paediatric practice // Paediatr Respir Rev. – 2005; 6(3): 174–80.

6. Ebeid M.R., Ferrer P.L., Robinson B., Weatherby N., Gebland H. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary vascular resistance in children with congenital heart disease // J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. – 1996; 9(6): 822-31.

7. Gorenflo M., Gu H., Xu Z. Peri-operative pulmonary hypertension in paediatric patients: current strategies in children with congenital heart disease // Cardiology. – 2010; 116(1): 10-7.

## ПАТОЛОГИЯ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

**Пахнова Л.Р.[1], Кокуев А.В.[2], Самотруева М.А.[1], Брынцева И.А.[3], Пахнов Д.В.[1], Бен Мбарек Макрем[1], Лещинский В.Ю.[2], Авдеева Е.С.[1]**
**[1]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,**
**[2]ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой»**
**[3]ФБУ ЦР ФСС РФ «Тинаки», Астрахань, Российская Федерация**

В работе определена структура и характер поражения органов гепатопанкреатобилиарной системы у детей с атопическим дерматитом различной степени тяжести по данным ультразвукового исследования.

***Ключевые слова***: *атопический дерматит, дети, УЗИ органов брюшной полости, патология желудочно-кишечного тракта.*

Проблема атопического дерматита (АД) является одной из наиболее актуальных в дерматологии и педиатрии. Она имеет большое медико-социальное значение в связи со значительной распространенностью АД и тенденцией к затяжному тяжелому его течению, что приводит к резкому снижению качества жизни, к формированию психосоматических расстройств, и в итоге к социальной дезадаптации. Как известно, патогенез атопического дерматита является многокомпонентным с участием иммунной, нервной, эндокринной, пищеварительной систем, где главную роль в развитии заболевания играет наследственная предрасположенность, реализующаяся дисфункцией иммунной системы. В частности, многочисленными исследованиями установлено, что болезни органов пищеварения служат одной из возможных эндогенных причин возникновения и поддержания хронического течения дерматоза, могут способствовать прогрессированию основного заболевания [1]. Однако истинная распространенность коморбидной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей с атопическим дерматитом остается неуточненной [2,3]. Детализация исследований, посвященных изучению доминирующих причино-следственных связей между патологией ЖКТ и прогрессированием АД, позволит обосновать поиск новых путей патогенетически обоснованных способов фармакологической коррекции.

**Цель:** Определить структуру и характер поражения органов гепатопанкреатобилиарной системы у детей с атопическим дерматитом различной степени тяжести по данным ультразвукового исследования.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 342 ребенка в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, из них мальчиков – 178 (52%), девочек – 164 (48%). Все дети находились на обследовании и лечении в отделениях аллергологии или педиатрии ГБУЗ АО "ОДКБ им. Н.Н. Силищевой" г. Астрахани с диагнозом «атопический дерматит». Дети обследованы в период обострения основного заболевания.

На основании федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению АД у детей, а также учитывая особенности клинических проявлений, все больные были разделены на 3 группы по степени тяжести. Первую группу составили пациенты с АД легкого течения, вторую группу – дети с АД средней степени тяжести, третью – дети с АД тяжелого непрерывно-рецидивирующего течения. В 1 группу вошли 44 (13 %) обследованных детей, во 2 – 233 (68 %), в 3 – 65 (19%). Всем детям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости утром натощак по стандартной методике на аппаратах ALOKA-4000, Vivid S 5 конвексным датчиком с частотой 1.5-6 мгц и линейным датчиком с частотой 4-13 мгц.

В комплексное УЗИ входили органы брюшной полости: печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, с оценкой размеров, структуры, эхогенности, контура органов.

**Результаты исследования и их обсуждение**. Из общего количества детей с АД превалировали дети раннего (49%) и дошкольного (26%) возраста.

Среди патологии органов ЖКТ у детей с АД в подавляющем большинстве выявлен реактивный панкреатит (51%), преимущественно у детей раннего и дошкольного возраста (78%). Гепатомегалия и спленомеглия выявлена у 76 (22%) и 80 детей (23%) соответственно с АД, чаще у детей раннего и дошкольного возраста (88% и 90% случаев соответственно). Деформация желчного пузыря диагностирована у 71 ребенка (21%). Все выявленные изменения при УЗИ органов брюшной полости представлены в таблице.

Таблица

Изменения органов брюшной полости
у детей с АД различного течения по данным УЗИ

| Патология органов ЖКТ | Легкое течение (n=44) | Средней степени (n=233) | Тяжелое течение (n=65) |
|---|---|---|---|
| Перегиб желчного пузыря | 10 (23%) | 48 (20,6 %) | 13 (20 %) |
| Реактивный панкреатит | 18 (41 %) | 124 (53%) | 35 (54 %) |
| Гепатомегалия | 13 (29 %) | 48 (20,6 %) | 15 (23 %) |
| Спленомегалия | 12 (27 %) | 55 (23,6 %) | 13 (20 %) |

Увеличение печени и селезенки у детей не сопровождалось нарушением структуры органов в виде неоднородности паренхимы. Лабораторных изменений, свидетельствующих о патологии паренхиматозных органов брюшной полости, в биохимическом и общем анализах крови не было.

У детей с легким течением АД деформация формы желчного пузыря, гепатомегалия и спленомегалия встречались чаще, чем у детей средней и тяжелой степени тяжести. Реактивные изменения поджелудочной железы, наоборот, у детей с легким течением АД диагностированы реже.

Реактивный панкреатит проявлялся в различных изменениях со стороны структуры поджелудочной железы, ее эхогенности, увеличения органа в целом и отдельных частей, а также их сочетании. Частота встречаемости панкреатита среди детского контингента больных АД увеличивалась при нарастании тяжести дерматита.

**Заключение**. В ходе ультразвуковой диагностики органов ЖКТ у детей с АД были получены следующие данные: деформация желчного пузыря у каждого 5 ребенка, гепато- и спленомегалия у каждого 4 ребенка. Особого внимания заслуживает патология поджелудочной железы, диагностированная более чем в 50 % случаев, что подтверждает «вовлеченность» данного органа системы пищеварения в реализацию дизрегуляционных нарушений при атопическом дерматите. С учетом современных данных литературы, свидетельствующих о тесной взаимосвязи между кожей, иммунной и нейроэндокринной системами, роль нарушений функций нейроэндокринной системы в патогенезе аллергического воспаления кожи, особенно, атопического дерматита, весьма значительна [4]. В последние годы активно рассматривается новая концепция развития аллергических заболеваний кожи – концепция нейроиммунокутанных взаимодействий [5]. В контексте данной идеи и принимая во внимание тот факт, что поджелудочная железа является одним из органов, концентрирующих пептидергическую иннервацию, можно предположить, что в результате реактивного панкреатита у детей изменяется продукция важнейших нейропептидов, вырабатываемых островками Лангерганса. Установлено, что нейропептиды (кальцитонин, субстанция Р, нейропептид Y, вазоактивный интестинальный пептид и др.) выступают в качестве медиаторов пролиферации клеток, продукции цитокинов, факторов роста, молекул адгезии в процессах экспрессии поверхностных рецепторов, а также в регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла, что определяет в том числе и развитие патологии кожи.

Таким образом, полученные в работе данные указывают на взаимосвязь атопического дерматита и поражения органов гепатопанкреатобилиарной системы у детей и, прежде всего, панкреатита. Нарушения в работе

желудочно-кишечного тракта, и, прежде всего, поджелудочной железы, могут запускать весь каскад нейроиммунологических реакций, приводящих к развитию атопического дерматита, что актуализирует разработку стратегии нейроиммунокоррекции атопического дерматита, в частности нейропептидными аналогами.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Андина С.С., Бичучер А.М., Гора Н.В., Козлов Л.В., Логунов О.В., Башкина О.А., Рубальский О.В., Алешкин В.А. Динамика активности некоторых компонентов комплемента при лечении атопического дерматита у детей // Детские инфекции. – 2014; 1: 48-51.

2. Логунов О.В., Башкина О.А., Красилова Е.В. Оценка факторов риска осложненного течения атопического дерматита у детей // Астраханский медицинский журнал. – 2011; 3: 185-187.

3. Логунов О.В., Башкина О.А., Козлов Л.В., Стемпковская Н.И. Система комплемента при осложненном течении атопического дерматита у детей // Астраханский медицинский журнал. – 2012; 2: 18-22.

4. Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренков И.Н. Пути реализации нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий // Естественные науки. – 2009; 4: 112-130.

5. Mikami N., Fukada S., Yamamoto H., Tsujikawa K. Neuronal derivative mediators that regulate cutaneous inflammations. // Crit. Rev. Immunol. – 2012; Vol. 32: 307-320.

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОЭТАНОЛА И ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОБНОСТЬ НЕТРЕНИРОВАННЫХ МЫШЕЙ

**Радько С.В., Краснова М.В.**
**ФГБОУ ВО Санкт-Петербургская Государственная Химико-Фармацевтическая Академия Министерства Здравоохранения Российской Федерации**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Исследование посвящено сравнительной оценке влияния новых производных аминоэтанола и этилтиобензимидазола на физическую работоспособность при курсовом введении.

***Ключевые слова:*** *физическая работоспособность, оценка физической работоспособности, аминоэтанолы, этилтиобензимидазол, субстраты цикла трикарбоновых кислот*.

Наиболее известными и эталонным представителем актопротекторов является этилтиобезимидазол, показавший высокую эффективность для повышения физической работоспособности в обычных и осложненных условиях. Его основным механизмом действия считается активация и усиление синтеза РНК, естественно протекающего в период физических нагрузок в различных тканях. Среди активно образуемых под его влиянием белков наибольшее значение имеют короткоживущие белки, играющие ключевую роль в процессах адаптации-дезадаптации. [**2**]

Для ранней коррекции и предупреждения нарушений дыхательной цепи, приводящих, в конечном итоге, к снижению работоспособности, возможно использование фармакологических средств – интермедиатов цикла трикарбоновых кислот – янтарной и фумаровой кислоты [**1**]. Следовательно, комбинированные препараты, содержащие производные этилтиобензимидазола с дикарбоновыми кислотами могут представлять большой интерес как перспективные актопротекторы, оказывающие дополнительное действие при развивающейся двигательной гипоксии, когда энергопотребности клетки превышают ее максимальные энергопродуцирующие возможности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводили на белых беспородных мышах самцах массой 22-26 г. в соответствии со Стандартными операционными процедурами исследователя (СОП), санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (виварием).

Перед рандомизацией проводили оценку максимального времени вынужденного плавания животных с грузом (10% от массы тела), для исключения мышей с крайними значениями показателя. Исследования проводили в специальном плавательном бассейне (длина 1,8 м, ширина 0,15 м, высота 0,3 м), разделенном перегородками на 8 отсеков 0,15х0,15 м каждый. Бассейн заполняли до половины десатурированной водой температуры 22-24ºС. Десатурацию воды проводили путем предварительного отстаивания воды в течение суток. Во время теста животных помещали в соответствующий отсек бассейна и сразу включали секундомер. 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. Утяжеляющий груз фиксировали к хвосту в области крестца.

После проведения теста все животные были разделены на 4 группы по 8 животных в каждой: первая (контрольная), получала 0,9% раствор NaCl, вторая – производное аминоэтанола (ФДЭС) в дозе 75 мг/кг, третья –

этилтиобензимидазола фумарат (ЭБФ) в дозе 25 мг/кг и четвертая – референсный препарат – этилтиобензимидазола гидрохлорид (ЭБГ) в дозе 25мг/кг. Все препараты вводились перорально в течение 5-ти дней в неделю в течении 4-х недель. Оценочный тест вынужденного плавания с грузом проводили каждую неделю и через неделю после окончания введения для оценки последействия.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

В ходе проведенного исследования было установлено, что при отсутствии тренировок в контрольной группе не происходит прироста физической работоспособности, а исследуемые препараты способны увеличивать физическую работоспособность (ФР) экспериментальных животных (диагр. 1).

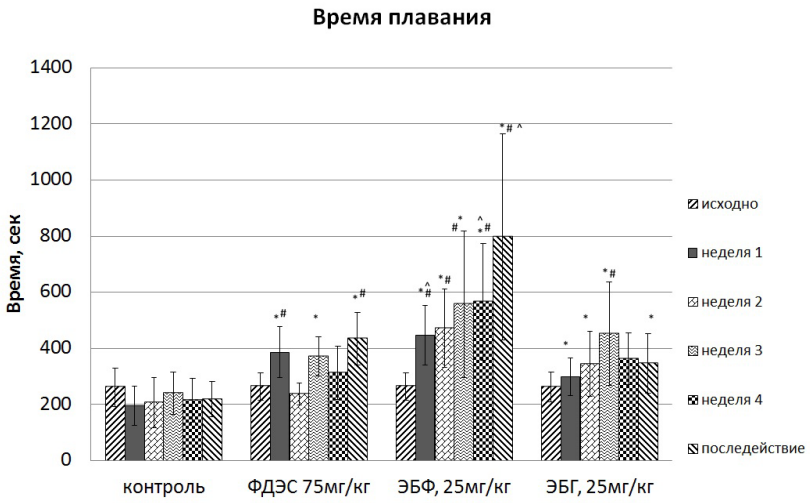



Диаграмма 1. Влияние исследуемых препаратов
на время плавания нетренированных животных
Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) относительно исходных значений;
# – достоверные различия ($p < 0,05$)
относительно итоговых значений контрольной группы;
^ – достоверные различия ($p < 0,05$)
относительно итоговых значений группы препарата сравнения.

В группе, получавшей производное аминоэтанола, после 4-х недель введения, произошло увеличение работоспособности на 18% по сравнению с начальным показателем, превзойдя таковой в контрольной на

45,5%. По сравнению с референсным препаратом достоверных отличий получено не было.

У животных, которым вводили ЭБФ, прирост ФР на 4-й неделе составил 110% по сравнению с начальным показателем. При этом препарат оказался достоверно более эффективен, не только, чем контроль (на 159%) но и по сравнению с референсным препаратом (на 53%).

Этилтиобензимидазола гидрохлорид повышал работоспособность на 38,5% по сравнению с начальным показателем и превзошел контрольную группу на 68,8% после 4-недельного введения.

Для оценки последействия работоспособность оценивалась еще раз, через неделю после окончания введения препаратов. Наиболее выраженное последействие оказывал ЭБФ, который повышал ФРС на 33,5% по сравнению с показателем 4-й недели, достоверно превзойдя препарат сравнения (на 118%).

Производное аминоэтанола повышало ФРС на 38,9% по сравнению с показателем 4-й недели, однако, достоверных отличий от препарата сравнения получено не было.

В группе, получавшей препарат сравнения ЭСГ отсутствовала динамика прироста работоспособности, которая начала снижаться с третьей недели применения препарата. По сравнению с этим периодом работоспособность упала на 23,4%, оставшись на уровне показателя 4-й недели.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Из полученных данных, можно сделать вывод о способности изученных препаратов повышать физическую работоспособность у мышей даже при отсутствии тренировочного процесса. Кроме того, впервые для изученных соединений было установлено наличие феномена последействия, характеризовавшегося сохранением или нарастанием выносливости животных даже при прекращении введения препаратов.

В наибольшей степени эти свойства присущи этилтиобензимидазола фумарату, а эффект ФДЭС оказался сопоставим с действием препарата сравнения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Котенко К.В., Оковитый С.В. Очерки спортивной фармакологии. Том 2. Векторы фармакопротекции / под редакцией Н.Н.Каркищенко и В.В. Уйба. М., СПб.: Айсинг, 2014. – 488 с.

2. Смирнов А.В. Фармакологические средства повышения физической работоспособности / Лекция. – СПб.: Изд-во ВМедА им. С.М. Кирова, 1989. – с. 32-35.

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭЛЕКТРОННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ И ШВЕЦИИ. ПУТИ СОВМЕСТНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА

**Ринд А.Р**
**Санкт-Петербургский Педиатрический Государственный Медицинский Университет,**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**
**Stockholms Läns Landsting, Стокгольм, Швеция**

Проведен анализ системы здравоохранения Швеции в сфере информационно-коммуникативных технологий охраны здоровья. Определены возможности внедрения информационных технологий Швеции в практику российской медицины.

***Ключевые слова**: технологии, электронное здравоохранение, Швеция, мобильное здравоохранение, системы здравоохранения.*

Швеция – крупнейшая страна северной Европы. Она расположена на востоке и юге Скандинавского полуострова и граничит с Норвегией и Финляндией. Численность населения составляет около 9 млн. человек. Здравоохранение в Швеции по международным стандартам оценивается очень высоко. Продолжительность жизни шведского населения постоянно увеличивается, что связано, прежде всего, с уменьшением перинатальной смертности и риска смерти в результате инфаркта миокарда и инсульта. В 2015 г. средняя продолжительность жизни для мужчин составляла 81 год, для женщин – 84 года. [1]

По количеству научно-технических разработок и инновационных исследований Швеция занимает 4 место в мире после Японии, Швейцарии, США.

В Швеции специально для целей информатизации здравоохранения основан Национальный центр по внедрению ИТ в здравоохранение [2], объединяющий различные региональные организации и властные структуры. Этот центр вырабатывает практические решения для разных регионов страны. Кроме того, в Швеции созданы специальная организация по менеджменту проектов в рамках национальной стратегии электронного здравоохранения, а также организация, ответственная за электронное выписывание рецептов. В общей сложности на информационные технологии в здравоохранении Швеции уходит от 2 до 3% всех расходов страны на медицину, и уже в ближайшее время эта цифра должна вырасти до 7-8%. [3]

Рассмотрим некоторые проекты в сфере электронного здравоохранения:

В Швеции действует портал www. 1177. se[4], который позволяет гражданам находить всю доступную информацию, касающуюся здравоохранения.

Кроме того, в Стокгольме успешно действует проект SMS-Livräddare (шв. «SMS-спасатель»). В 2010 году одна из больниц, расположенных в Стокгольме, представила SMS-сервис, посредством которого каждый участник проекта может помочь человеку, у которого случился сердечный приступ. Мобильное приложение с помощью GPS находит ближайших участников, которые могут оказать медицинскую помощь, и направляет им сведения о том, где находится нуждающийся в ней гражданин.

Вот уже несколько лет функционирует система записи пациентов NPO (National Patient Overview). Она позволяет врачам быстро находить информацию о пациенте, в то время как пациентам – находить подходящую медицинскую помощь. В систему записи входят данные пациента, его предыдущие диагнозы, проводимые обследования, принимаемые лекарства.

Комплексный уход и вовлечение пациента в качестве партнера в систему предоставления медицинских услуг является ключом к решению глобальных проблем здравоохранения XXI века.

Принимая во внимание зарубежный, в частности, шведский опыт, возможно построить интегральную систему вовлечения всех звеньев организации медицинской помощи России в единую систему. Обязательна выработка новых технологических решений оказания превентивной медицинской помощи, возможной благодаря введению электронной медицины.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Зарубежный опыт реализации различных моделей финансирования здравоохранения // Вопр. организации и информатизации здравоохранения. – 2000. – № 1. – С. 47-70.

2. The Swedish strategy and method for development of a national healthcare information architecture – 2012, Vol. 174:8-16.

3. Overview of the national laws on electronic health records in the EU Member States -2010, Vol. 12: 330-356.

4. Healthcare Digitalization – 2014, Vol. 22;8-10.

5. *eHealth* development in *Sweden*: A study of prominent aspects and benefits from a multi-user perspective -2013-Electronic Healthcare,Vol. 12-30-32.

# ВВЕДЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ОКСИДАТИВНОМ СТРЕССЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС

**Рожкова И.С., Фельдман Б.В., Теплый Д.Л.**
**ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация**

Изучено состояние свободно-радикальных процессов в плазме крови белых крыс – самцов в постнатальном онтогенезе в условиях хронической интоксикации и введении комплекса антиоксидантов. Раскрыты возрастные особенности скорости перекисного окисления липидов и белков в норме, при хроническом воздействии серосодержащего природного газа и введении витамина Е и тималина.

***Ключевые слова:*** *Интоксикация, свободно-радикальные процессы, онтогенез, плазма крови, крысы, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, витамин Е, тималин.*

Изменения интенсивности свободно-радикальных процессов рассматривается как один из универсальных физиологических показателей функционального состояния клеток, тканей и органов при действии активных форм кислорода [1, 3]. В результате изменяются физико-химические свойства клеточных мембран – это структура, состав, проницаемость, что отражается на обмене веществ и функциональном состоянии организма в целом [4]. Кроме того, происходит нарушение барьерной функции биомембран, что в свою очередь и приводит к формированию патологического процесса [2].

Исследования последних лет показали, что при ряде патологических состояний именно окислительная модификация белков является одним из ранних и наиболее надежных маркеров поражения тканей и органов при окислительном стрессе [3].

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучение особенностей возрастной динамики уровня свободно-радикальных процессов в плазме крыс – самцов на различных этапах онтогенеза в норме, при хроническом воздействии серосодержащего природного газа Астраханского газоконденсатного месторождения (АГКМ) и введении комплекса антиоксидантов.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования служили 90 самцов беспородных белых крыс, которых содержали в условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. Интактные и экспериментальные животные были разделены на три группы по возрастному признаку: 1 группа: молодые – от 15 дней до 1 месяца, 2 группа: половозрелые – 6-ти месячного возраста, 3 группа: старые – 1-2 лет жизни.

Экспериментальные животные подвергались воздействию природного газа АГКМ, содержащего сероводород в концентрации 90±4 мг/м$^3$ в течение 6 недель по 4 часа в день (понедельник – пятница). Концентрация сероводорода в затравочной камере производства Московского института профзаболеваний и гигиены труда им. Эрисмана измерялась индикаторными трубками фирмы «Auer» – Berlin (West).

Интактные животные находились также по 4 часа в течение 6 недель в герметически закрытой затравочной камере, что и опытные, но без присутствия серосодержащего газа. Все возрастные группы экспериментальных животных в течение 6 недель опыта через день получали внутримышечно тималин (производство Самсон – Мед ООО, г. Санкт – Петербург, Россия) из расчета 0,01 мг на 100 г массы тела. Введение альфа-токоферола ацетата (10% масляный раствор, производство Фармацевтическая фабрика Санкт – Петербурга ОАО, Россия) осуществлялось per os при помощи инсулинового шприца без иглы в дозе 0,5 мг на 100 г массы тела каждого животного в течение 14 дней до опыта и во время всего периода токсического воздействия.

После наркотизации животных этаминалом натрия (внутрибрюшинно в дозе 5 мг на 100г массы тела) производили декапитацию. Процесс перекисного окисления липидов, согласно методике И.Д. Стальной, Т.Т. Гаришвили, индуцировали добавлением в среду аскорбиновой кислоты и ионов железа (II). Спектрофотометрические исследования проводили на спектрофотометре Baekman (США) при длине волны 270 нм. Определялись следующие показатели свободнорадикальных процессов: исходное перекисное окисление липидов (ПОЛ) по уровню содержания малонового диальдегида (МДА) в нмоль/0,05 г сырого веса ткани, а скорость спонтанного (сп. ПОЛ) и аскорбатзависимого (Аск.ПОЛ) в нмоль образовавшегося МДА в пробе за 1 час инкубации. Окислительную модификацию белков в плазме крови определяли на основании реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4–динитрофенилгидразином (2,4-ДФГ) с образованием окрашенных производных динитрофенилгидразона при длине волны 270 нм на спектрофотометре Baekman (США). Материалы исследования были обработаны статистически с использованием компьютерной программы Microsoft Excel.

**Результаты исследования**. При сравнении изучаемых показателей в плазме крови у интактных животных обращает на себя внимание тот факт, что содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой выше у старых животных, достигая уровня 2,01±0,06 мкмоль/мг ($P<0,05$). Значительно ниже показатели в молодом возрасте 1,86±0,02 мкмоль/мг ($P<0,05$) и у половозрелых животных 1,13±0,023 мкмоль/мг ($P<0,05$). Отмечается усиление скорости Аск. ПОЛ ($P<0,05$) у молодых

крыс по сравнению со старыми: с 69,32±3,4 до 82,58±0,88 нмоль/ч, а так же снижение уровня сп. ПОЛ: с 25,17±1,00 до 19,15±0,20 нмоль/ч. Окислительная модификация белков у молодых животных составила 1,14±0,05 ед/мг белка, а у старых произошло снижение до 0,86±0,46 ед/мг белка.

При хроническом токсическом воздействии серосодержащего природного газа АГКМ интенсивность свободнорадикальных процессов и состояние антиоксидантной системы в плазме крови свидетельствуют о возрастных особенностях ответной реакции организма на действие токсиканта.

Так, при сравнении показателей пероксидации липидов установлено, что содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой с возрастом увеличивается до 3,71±0,59 мкмоль/мг ($P<0,05$). Усиление скорости Аск. ПОЛ ($P<0,05$) отмечается у молодых животных по сравнению со старыми: с 82,58±0,88 нмоль/ч до 117,15±2,629 нмоль/ч, но обнаружено снижение сп. ПОЛ: с 38,18±1,38 до 34,89±0,51 нмоль/ч.

Окислительная модификация белков у молодых животных достоверно снизилась и составила 0,61±0,04 ед/мг белка, а у старых произошло увеличение показателей до 1,23±0,05 ед/мг белка.

Полученные данные говорят о влиянии сероводородсодержащего природного газа АГКМ на уровень свободнорадикальных процессов в плазме крови крыс, что отражает функциональную активность целостного организма. Результаты нашего исследования показывают, что наибольшие изменения в показателях перекисного окисления липидов наблюдаются в плазме крыс молодого возраста. Изучение уровня интенсивности окислительной модификации белков свидетельствует, что уровень скорости деструкции белков в плазме крови выше у старых животных. Это согласуется с литературными данными [5] о том, что старение сопровождается разнонаправленными изменениями активностей ферментов, позволяющим на новом функциональном уровне поддерживать физиологические процессы.

Во всех экспериментальных группах после введения комплекса антиоксидантов (витамина Е и тималина) отмечена тенденция к снижению изучаемых показателей к контрольным значениям. Примененный комплекс антиоксидантов (тималин и витамин Е) обладает выраженным адаптогенным действием, повышая устойчивость плазмы крови крыс к воздействию активных форм кислорода, образующихся при хронической ингаляции природного газа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В.А., Брехман И.И., Голожин В.Г. и соавт. Перекисное окисление и стресс. – М.: Наука, 2004. – 148 с.

2. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. с соавт. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. – 2000; 29: 151-167.

3. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. – Спб.: Изд-во Медицинская пресса, 2006. – 400 с.

4. Рожкова И.С., Теплый Д.Л., Фельдман Б.В. Онтогенетические особенности показателей свободнорадикальных процессов плазмы крови крыс // Астраханский медицинский журнал. – 2013; 8; 1: 209-211.

5. Rao G., Xia E., Richardson A. Effect of age on the expression of antioxidant enzymes in maile Fischer 344 rats // Mech. Ageing and Dev. – 1990; 53; 1: 49-60.

## АНАЛИЗ ПРИОРИТЕТОВ ВРАЧЕЙ В ВЫБОРЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

**Савченкова Л.В., Саидова М.Н., Сангинова Н.С.**
**Таджикский национальный университет,**
**г. Душанбе, Республика Таджикистан**

Проведен ретроспективный анализ применения антибактериальных препаратов при лечении внебольничной пневмонии в терапевтических стационарах Республики Таджикистан. Установлены тенденции в выборе антимикробных препаратов при эмпирическом подходе к выбору антибактериальной терапии внебольничной пневмонии.

***Ключевые слова:*** *антибиотики, внебольничная пневмония, антибиотикорезистентность.*

Как известно, именно рациональная антибиотикотерапия является основой успешного лечения внебольничной пневмонии (ВП). К сожалению, на современном этапе развития медицины точная и быстрая идентификация возбудителя НП затруднительна в большинстве случаев. Именно поэтому врачи зачастую используют эмпирический подход к выбору антимикробных препаратов (АМП). В помощь врачу существуют международные и национальные рекомендации для выбора правильной тактики лечения пациентов с ВП. Однако, к сожалению, в повседневной деятельности врачей использование утвержденных рекомендаций не всегда находится на должном уровне, что снижает эффективность медицинской помощи и способствует развитию неблагоприятной эпидемиологической

обстановки в регионе, формированию и распространению резистентных штаммов возбудителей в масштабах лечебного учреждения, региона, страны в целом [1,2,5].

По мнению экспертов ВОЗ, устойчивость инфекций к антибиотикам, вызванная вырабатываемым у микробов иммунитетом к лекарственным препаратам, в ближайшие десятилетия будет принимать все более опасные масштабы. По ее прогнозам, в результате этого явления к 2050 году от излечимых ранее заболеваний будут погибать почти 10 млн человек в год, что в 14 раз больше, чем в настоящее время. По словам помощника генерального директора ВОЗ Кейдзи Фукуда, совокупные экономические потери государств, вызванные тратами на лечение больных вследствие антибиотикорезистентности, к середине века могут превысить 100 триллионов долларов. Именно поэтому анализ подходов к антибактериальной терапии, выявление ошибок в лечении инфекционных заболеваний и разработка рекомендаций по рациональному применению АМП является приоритетным направлением современной клинической фармакологии [3,4].

В исследование были включены 393 больных, лечившихся по поводу ВП в клинической больнице г.Худжанд с 2011 по 2015 год. Были проанализированы листы назначений указанной категории пациентов. Статистическую обработку проводили путем вычисления стандартного набора описательной статистики, хи-квадрата при помощи программы SPSS 13.0 для Windows.

В результате проведенных исследований установлено, что на стабильно высоком уровне в течение всех анализируемых 5 лет (2011-2015гг) находится потребление антибиотиков из группы цефалоспоринов. Как видно из рис.1 52,7-83,3%% назначений составляют антибиотики цефалоспоринового ряда. Это преимущественно цефтриаксон, цефазолин, цефоперазон. Достаточно часто применяются фторхинолоны различных поколений (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин). При этом следует отметить, что потребление препаратов этой группы за анализируемый период времени имеет достоверную тенденцию к снижению. Если в 2011 году 50,8% пациентов получали АМП данной группы (преимущественно офлоксацин), то в 2015 году этот показатель составил лишь 16,0%. Стабильно высоким является потребление АМП из группы аминогликозидов. До 25% пациентов ежегодно для лечения ВП получают амикацин либо гентамицин. Как видно из рисунка до 10% назначений врачей приходится на АМП из группы макролидов (в подавляющем большинстве случаев это азитромицин), до 9% назначений это препараты группы пенициллинов (амоксициллин и ампициллин).

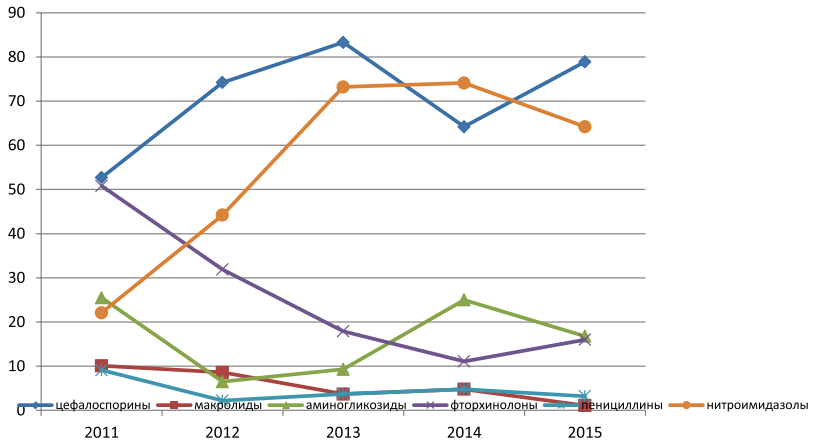



Рисунок 1. Динамика потребления антимикробных препаратов при лечении внебольничной пневмонии.

Кроме того, следует отметить, что в динамике отмечается четкая и существенная тенденция к увеличению применения производных нитроимидазола (метронидазола). Так, если в 2011 году лишь 22% больных в ВП получали данный препарат, то к 2015 году этот показатель составил 64,2%, при этом в 2013-2014 гг – 73-74%. Включение в схему лечения ВП данного препарата нельзя считать обоснованным, т.к. данный препарат показан для лечения аспирационной пневмонии, либо пневмонии, которая развивается после торако-абдоминальных вмешательств, вызываемых, как правило, грамотрицательными палочками и/или анаэробами, а также стафилококками.

Приведенный краткий анализ выбора АМП для лечения ВП показывает, что в подавляющем большинстве случаев приоритетными назначениями за указанный период времени были цефалоспорины (цефтриаксон), что в полной мере соответствует имеющимся современным национальным и международным рекомендациям по лечению ВП в условиях стационара, а также является обоснованным с точки зрения возможных возбудителей заболевания и тяжести течения ВП. Достаточно высок уровень назначений аминогликозидов (амикацин), что следует считать ошибочным. Такой подход к выбору антимикробной терапии нельзя считать полностью обоснованным, т.к. известно, что аминогликозиды не активны в отношении ключевого возбудителя внебольничной пневмонии – *S.pneumoniae*, не действуют на атипичных возбудителей, плохо проникают в бронхиальный секрет и легочную ткань. Использование в качестве

стартовой терапии АМП из группы пенициллинов и макролидов, является таковым, что соответствует современным международным и национальным рекомендациям по лечению ВП.

Таким образом, за последние 5 лет произошли определенные изменения в используемых классах антибиотиков и представителей внутри них, что не всегда соответствует международным рекомендациям по лечению ВП. Данные изменения, по всей видимости, могут привести к изменению показателей резистентности возбудителей и как следствие исходов лечения внебольничной пневмонии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования / С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Е.П. Шаль с соавт. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2009. – Т.11. № 1. – С. 66-78.

2. Низтаева Э.Н. Фармакотерапия и фармакоэкономика нетяжелых форм внебольничной пневмонии. – Известия ВУЗов Кыргызстана. 2008. № 5-6. С. 309-313.

3. Особенности фармакоэкономической характеристики антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии в условиях стационара / Н.Г.Садова, В.Н.Рассказова, А.В.Джевага, М.Е.Рассказова // Успехи современного естествознания. – 2015. – №3. – С.74-80.

4. Рациональное использование антибиотиков при лечении внебольничной пневмонии/ А.А. Пономарева, С.В. Кононова, Н.А. Мозговая и др. // Медицинский альманах. – 2011. – №1(14). – С.230-231.

5. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community–acquired pneumonia in adults – update 2009 // Thorax. 2009. Vol. 64 (Suppl III). P. 55.

# РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У БЕРЕМЕННЫХ

**Сальникова А.Г., Герасимова А.Ю.**
**ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь, Российская Федерация**

Разработаны рекомендации к совершенствованию рационального выбора и использования лекарственных препаратов у беременных.

***Ключевые слова:*** *лекарственный препарат, беременность, безопасность лекарственных препаратов.*

В настоящее время вопрос безопасности лекарственных препаратов является неотъемлемым критерием оценки лекарственных препаратов при их выборе, назначении и использовании.

Проблема безопасности лекарственных препаратов обусловлена рядом причин: появлением огромного количества новых лекарственных средств с высокой биологической активностью, нерациональным применением лекарств, увеличивающейся сенсибилизацией организма к химическим и биологическим веществам, взаимодействием лекарственных препаратов друг с другом, а также с использованием недоброкачественных и фальсифицированных ЛП.

В результате у многих пациентов возникают тяжелые, необратимые осложнения и заболевания.

Соматические заболевания, сопровождающие беременность, являются актуальной проблемой современно акушерско-гинекологической практики [1].

Основные показатели уровня здоровья женщин и детей в России не имеют существенной тенденции к улучшению.

Свыше 80% процентов женщин принимают во время беременности один или несколько лекарственных препаратов, как по назначению врача, так и самостоятельно.

Состояние здоровья матери является основным фактором прогноза здоровья будущего ребенка [2].

Нами были изучены и систематизированы данные литературы о проблеме выбора лекарственных препаратов для лечения беременных, изучены назначения лекарственных препаратов в период беременности, проведена сравнительная оценка назначаемых лекарственных препаратов и рекомендованных стандартами лечения, разработаны предложения по рациональному выбору и использования лекарственных препаратов при изучаемых заболеваниях у беременных.

В ходе исследования были использованы ретроспективный анализ, метод сравнения, метод группировки, графический метод.

Источниками информации были Государственный реестр лекарственных средств, стандарты медицинской помощи, инструкции производителей по медицинскому применению лекарственных препаратов, материалы собственных исследований.

Для проведения данной работы нами были использованы карты больных гинекологического отделения.

На первом этапе исследования нами был проведен анализ пациенток гинекологического отделения на основании карт пациенток. Среди пациенток гинекологического отделения наблюдались в 1 триместре беременности, в 2 триместре и в 3 триместре.

Анализ пациенток гинекологического отделения по заболеваемости показал, что среди беременных пациенток чаще встречаются такие заболевания, как анемия, осложняющая беременность, рвота беременных, острые респираторные вирусные инфекции.

На втором этапе исследования нами был проведен анализ назначений лекарственных препаратов пациенткам.

Наиболее часто назначают препараты следующих фармакотерапевтических групп: антианемические, витамины, растворы электролитов, препараты для лечения заболевания желчных путей, противовирусные, интерфероны, антибактериальные, гестагены.

На третьем этапе нашего исследования были изучены стандарты назначений лекарственных препаратов и проведена сравнительная оценка назначения.

Лечение анемии, осложняющей беременность в условиях стационара, отличается от стандартов лечения.

Лечение рвоты у беременных в условиях стационара отличается от стандартов лечения.

Лечение острой респираторной вирусной инфекции отличается от стандартов лечения.

Однако в стандартах представлено большее количество лекарственных препаратов группы, из чего следует, что при лечении согласно стандартам представляется выбор препаратов.

Далее нами была рассмотрена сравнительная характеристика инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов для лечения анемии, осложняющий беременность. Феррум лек является наиболее безопасным.

Сравнительная характеристика инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов при рвоте беременных показала, что хофитол наиболее безопасными.

Сравнительная характеристика инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов острых вирусных инфекции верхних дыхательных путей показала, что гриппферон является наиболее безопасными.

Таким образом, на основании исследований нами изучены данные литературы о проблеме рациональной фармакотерапии беременных, изучены рекомендации и стандарты лечения заболеваний, возникающих при беременности, проведена классификация исследуемых заболеваний в соответствии с международной классификацией болезней, проведена сравнительная оценка назначаемых лекарственных препаратов и рекомендованных к использованию со стандартами медикаментозного лечения в соответствии с нормативной документацией, проведена сравнительная

оценка безопасности назначаемых лекарственных препаратов при данных заболеваниях, изучены инструкции производителей по медицинскому применению исследуемых лекарственных препаратов на примере данных заболеваний, а также проведена сравнительная характеристика данных лекарственных препаратов по противопоказаниям и нежелательным побочным реакциям.

На основании проведенного исследования разработаны предложения по рациональному выбору и использованию лекарственных препаратов при изучаемых заболеваний беременных.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Особенности фармакотерапии в период беременности, лактации и в пожилом возрасте [Электронный ресурс]. – Режим доступа:
http://www.provisor.com.ua/archive/2011/N14/osfarmt_1411.php

2. Чижова Г.В., Канаева Н.В Приверженность к фармакотерапии беременных при физиологическом и осложненном течении гестационного процесса // Новая Аптека. – 2010; 11: С.27-30.

## АНТИОКСИДАНТНЫЕ И ИММУНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТА ТРАВЫ АСТРАГАЛА ЛИСЬЕГО (ASTRAGALUS VULPINUS WILLD)

**Сергалиева М.У., Ясенявская А.Л.**
**ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»**
**Минздрава России, г. Астрахань, Российская Федерация**

В данной работе изучено влияние экстракта травы Астрагала лисьего (Astragalus vulpinus Willd) на перекисное окисление липидов в селезенке в условиях информационного стресса. Установлено, что в условиях информационной нагрузки экстракт травы Астрагала лисьего проявляет корригирующее действие, восстанавливая изменения иммунного статуса организма.

***Ключевые слова:*** *информационный стресс, экстракт Астрагала лисьего, селезенка, перекисное окисление липидов.*

**Введение.** Одной из наиболее актуальных и интересных проблем XXI века является проблема углубленного изучения особенностей развития стресс-индуцированных реакций. Сегодня в связи с появлением современных, наукоемких технологий, ускорением темпа и потребностей жиз-

ни, увеличением объема информации все большее значение в структуре стресс-повреждающего влияния приобретает информационное воздействие, так называемый информационный стресс [1]. Известно, что избыточное информационное воздействие приводит к ослаблению интегрирующих систем организма [2], в том числе и иммунной.

Многочисленными исследованиями показано, что различные формы и виды стресса по-разному оказывают влияние на функции регулирующих систем организма: нервную, эндокринную и иммунную. Одной из неспецифических реакций на различные стрессорные воздействия является развитие окислительного дисбаланса, приводящее к модуляции скорости перекисного окисления биомолекул, что влечет изменение функциональности на клеточном, тканевом и органном уровнях [3,4]. Для повышения резистентности организма к повреждающим стрессовым воздействиям наряду с традиционными нейропротекторами применяются различные средства коррекции, в частности, адаптогены, представленные средствами преимущественно растительного происхождения [5].

Исходя из вышесказанного, **целью настоящей работы** явилось изучение влияния экстракта травы Астрагала лисьего (Astragalus vulpinus Willd) на перекисное окисление липидов (ПОЛ) в органах иммунной системы (селезенке) в условиях информационного стресса (ИС).

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на белых нелинейных крысах-самцах (6–8 мес). Животные были разделены на 4 группы (n=10): 1-я – интактные животные; 2-я – животные, подвергнутые воздействию ИС, который моделировали в многоальтернативном пищедобывательном лабиринте (20 дней); 3-я – крысы, получавшие экстракт Астрагала лисьего внутрижелудочно в дозе 50 мг/кг/сут (14 дней); 4-я – особи, получавшие экстракт Астрагала лисьего внутрижелудочно (14 дней) в дозе 50 мг/кг/сут и подвергавшиеся воздействию ИС (20 дней). Для усложнения задачи, поставленной перед крысами, меняли структуру лабиринта каждый день.

Определяли относительный коэффициент массы селезенки, а также уровень перекисного окисления липидов в селезенке спектрофотометрическим методом по следующим показателям: исходный уровень продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивных продуктов), скорость спонтанного и индуцированного аскорбатом и ионами железа ПОЛ.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2007, BIOSTAT 2008 Professional 5.8.4.3. с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

**Результаты и их обсуждение.** В условиях информационного стресса у животных, подверженных воздействию произошло уменьшение

относительного коэффициента массы селезенки по сравнению с контрольной группой на 33 % ($p<0,05$) и увеличение показателей уровня ПОЛ в селезенке: уровня ТБК-реактивных продуктов на 25% ($p<0,05$), индуцированного аскорбатом и спонтанного ПОЛ в среднем на 25% ($p<0,05$ и $p>0,05$ соответственно), что подтверждает угнетение иммунного статуса организма.

При оценке ПОЛ в селезенке крыс-самцов при введении экстракта Astragalus vulpinus Willd в условиях информационного стресса, было установлено, что экстракт оказывал корригирующее действие. Введение экстракта травы Астрагала лисьего животным приводит к увеличению массы селезенки на 33% ($p<0,01$) и уменьшению показателей уровня ПОЛ по сравнению со стрессированными крысами: уровня ТБК-реактивных продуктов на 40% ($p<0,01$), скорости спонтанного и индуцированного аскорбатом ПОЛ в среднем на 30% ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно).

Таким образом, результаты, полученные в ходе нашего исследования, свидетельствуют о том, что применение экстракта травы Астрагала лисьего (Astragalus vulpinus Willd) в дозе 50 мг/кг/сут способствует снижению показателей окислительно-восстановительных реакций в селезенке лабораторных животных в условиях информационного стресса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Самотруева М.А., Сергалиева М.У., Ясенявская А.Л., Мажитова М.В., Теплый Д.Л., Кантемирова Б.И. Информационный стресс: причины, экспериментальные модели, влияние на организм // Астраханский медицинский журнал. – 2015; 4: 25-30.

2. Ясенявская А.Л., Сергалиева М.У., Марков А.И., Самотруева М.А., Мажитова М.В. Изучение влияния информационного стресса на поведение крыс-самцов в тесте «Порсолт» // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016; 2-3: 397-398.

3. Самотруева М.А., Овчарова А.Н., Тюренков И.Н. Иммунокорригирующие свойства фенибута // Вестник новых медицинских технологий. – 2008; 3: 168-169.

4. Ясенявская А.Л., Кобзева Н.В. Влияние антиоксидантов на уровень перекисного гемолиза эритроцитов старых крыс в норме и при иммобилизационном стрессе // Современные наукоемкие технологии. – 2006; 2: 69-70.

5. Хлебцова Е.Б., Самотруева М.А., Магомедов М.М., Иглина Э.М., Тырков А.Г., Кондратенко Е.И. Иммунотропные свойства флавоноидов лофанта анисового // Фармация. – 2012; 3: 46-48.

# МЕТОДЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ С ТЕТРАЗОЛОМ И 5-МЕТИЛТЕТРАЗОЛОМ

**Склянкина А.А., Ильина Т.Ю., Яковлев К.И.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Предложены химические и физико-химические способы оценки подлинности, чистоты и количественного определения биологически активных биядерных комплексов платины(II) с тетразолом (Т) и 5-метилтетразолом (МТ) состава цис-$[\{Pt(NH_3)_2(L\text{-}H)Cl\}_2]Cl$, где L – Т и МТ. Использованы химические реакции, методы ИК спектроскопии и тонкослойной хроматографии, гравиметрии.

***Ключевые слова:*** *комплексные соединения платины, тетразол, 5-метилтетразол, антибактериальная активность, острая токсичность, методы стандартизации.*

Изучение биологической активности биядерных комплексов платины(II) с тетразолом (Т) и 5-метилтетразолом (МТ) состава цис-$[\{Pt(NH_3)_2(L\text{-}H)Cl\}_2]Cl$, где L – Т (I) и МТ (II), показало, что их антимикробная активность сопоставима с активностью препарата сравнения цис-платиной, а острая токсичность комплексов выражена в меньшей степени [1,2]. Полученные результаты позволяют рассматривать данные соединения в качестве перспективных лекарственных препаратов, что предполагает целесообразным разработку способов стандартизации комплексов химическими и физико-химическими методами.

Комплексы представляет собой аморфные порошки бело-желтого цвета, без запаха, хорошо растворимые в воде и ДМСО, очень мало в спирте и практически нерастворимы в эфире и ацетоне.

Для определения подлинности комплексов были использованы:

1. *Химические реакции:*

а) реакция с гидразина сульфатом ($N_2H_4 \cdot H_2SO_4$) для определения платины – навеску комплекса массой 0,01-0,02 г растворяют в 5 мл воды, добавляют 5 мл раствора, содержащего 0,5 г гидразина сульфата и подщелачивают 2 М раствором натра едкого до pH = 12 (по универсальной индикаторной бумаге). Полученную реакционную смесь при постоянном перемешивании нагревают на электрической плитке до кипения. Выпадает черный осадок мелкодисперсной металлической платины:

$$[Pt_2(NH_3)_4(L\text{-}H)Cl_2]^+ + N_2H_4 + 4OH^- \rightarrow 2Pt\downarrow + N_2 + 4NH_3\uparrow + (L\text{-}H)^- + 4H_2O$$

б) реакция с тиомочевиной $CS(NH_2)_2$ (Thio) для определения *цис*-расположения молекул аммиака во внутренней сфере комплекса – навеску комплекса массой 0,01-0,02 г растворяют в 3 мл воды, подкисляют 6 М раствором кислоты уксусной до pH = 3 и добавляют 10 капель 4 М раствора тиомочевины (Thio). Полученную реакционную смесь нагревают в течение 2-3 мин на кипящей водяной бане, охлаждают во льду ($0^0$C) и добавляют 1 мл кислоты хлористоводородной концентрированной. Выпадает желтый кристаллический осадок комплекса $[Pt(Thio)_4]Cl_2$:

*цис*-$[Pt(NH_3)_2(L\text{-}H)Cl_2]^+ + 4Thio + 5H^+ + 2Cl^- \rightarrow 2[Pt(Thio)_4]Cl_2\downarrow + 4NH_4^+ + L$

Под микроскопом кристаллы $[Pt(Thio)_4]Cl_2$ имеют форму шестиугольных табличек. Такое течение реакции характерно для комплексов платины(II), содержащих во внутренней сфере молекулы аммиака в *цис*-положении [3].

в) реакция с нитратом серебра (фармакопейная) для определения хлоридов – навеску препарата (0,01-0,02 г) растворяют в 2 мл воды и добавляют 0,5 мл 0,1 М раствора азотной кислоты и 0,5 мл раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака [4].

2. *Физико-химические методы:*

а) метод ИК-спектроскопии – для комплексов наблюдается сложные ИК-спектры в области 400-4000 $см^{-1}$ с набором характеристических частот координированных тетразола и 5-метилтетразола, которые могут быть использованы для идентификации

б) метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) – для комплексов наблюдаются индивидуальные пятна со значениями $R_f$ = 0,77 (I) и $R_f$ = 0,73 (II) при хроматографировании на пластинке «Sorbfil», в системе пропанол – изобутанол – вода – кислота уксусная – ацетат аммония (80:40:78:50:1,8), при индикации пятен в парах йода

Метод тонкослойной хроматографии был использован также для определения чистоты и наличия примесей в изученных комплексах платины. Индивидуальные пятна на хроматограммах синтезированных соединений с факторами удерживания $R_f$ = 0,77 (I) и $R_f$ = 0,73 (II) указывают на их чистоту. Дополнительных пятен исходных веществ не наблюдалось.

Для количественного определения был предложен метод гравиметрии с использованием в качестве весовой формы металлической платины. Точную навеску комплекса $m_{нав}$ (0,04-0,06 г) помещают в доведенный до постоянной массы фарфоровый тигель ($m_1$), смачивают 3-4 каплями кислоты серной концентрированной и минерализуют при нагревании на плитке, а затем прокаливают в муфельной печи при 600-700$^0$C. Тигель

охлаждают в эксикаторе и взвешивают ($m_2$). По разности первоначальной и конечной масс тигля определяли массу платины $m(\text{Pt}) = m_1 - m_2$ и рассчитывают массовую долю металла в комплексе по формуле:

$$\omega(\text{Pt}) = \frac{m(\text{Pt})}{m_{\text{нав}}} \cdot 100$$

Полученные значения ω(Pt) обработаны статистически ($P = 0{,}95$). При этом средние величины массовой доли платины лежат внутри доверительного интервала в пределах 61,4 ± 0,5 для комплекса (I) и 60,4 ± 0,5 для комплекса (II), что соответствует теоретически рассчитанным значениям массовой доли платины в комплексах 61,6 и 60,3 соответственно. Таким образом, предложенная методика гравиметрического определения платины может быть использована для количественной оценки содержания синтезированных комплексов, как в субстанции, так и в лекарственной форме.

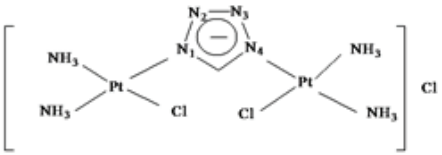
На основе изложенных данных для исследованных комплексов были предложены параметры стандартизации:

**Комплекс I (цис-[{Pt($NH_3$)$_2$(T-H)Cl}$_2$]Cl).**

Название:

μ-1-Н-тетразолато-бис-(цис-хлордиаммин платина(II)) хлорид

Формула:




Молекулярная масса: 634,5

Описание: аморфный порошок бело-желтого цвета, без запаха.

Растворимость: растворим в воде и ДМСО, очень мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и ацетоне.

Подлинность:

1) в реакции с избытком гидразина сульфата в щелочной среде образует черный осадок мелкодисперсной платины;

2) в реакции с тиомочевинной образуется желтый кристаллический осадок в виде шестиугольных табличек (микрокристаллоскопическая реакция на *цис*-конфигурацию);

3) в реакции с нитратом серебра наблюдается образование белого творожистого осадка, растворимого в растворе аммиака (реакция хлорид-иона);

4) ТСХ – на хроматограмме наблюдается единичное пятно с $R_f$ равным 0,77;

5) ИК-спектр должен совпадать с эталонным.

Определение посторонних примесей: проводится методом ТСХ с использованием значения $R_f$ = 0,77 либо с использованием стандартного образца вещества свидетеля. При этом должны наблюдаться единичные пятна. Примеси недопустимы.

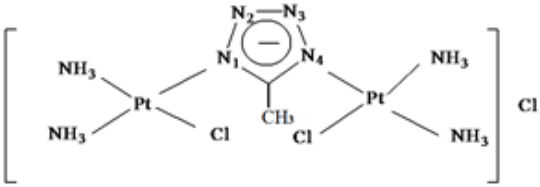
Количественное определение: проводится методом гравиметрического определения платины в твердой субстанции

**Комплекс II (цис-[{Pt($NH_3$)$_2$(L-H)Cl}$_2$]Cl).**

Название:

μ-5-метилтетразолато-бис-(цис-хлордиаммин платина(II)) хлорид

Формула:




Молекулярная масса: 647,5

Описание: аморфный порошок бело-желтого цвета, без запаха.

Растворимость: растворим в воде и ДМСО, очень мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и ацетоне.

Подлинность:

1) в реакции с избытком гидразина сульфата в щелочной среде образует черный осадок мелкодисперсной платины;

2) в реакции с тиомочевинной образуется желтый кристаллический осадок в виде шестиугольных табличек (микрокристаллоскопическая реакция на *цис*-конфигурацию);

3) в реакции с нитратом серебра наблюдается образование белого творожистого осадка, растворимого в растворе аммиака (реакция хлорид ион);

4) ТСХ – на хроматограмме наблюдается единичное пятно с $R_f$ равным 0,73;

5) ИК-спектр должен совпадать с эталонным.

Определение посторонних примесей: проводится методом ТСХ с использованием значения $R_f$ = 0,73 либо с использованием стандартного образца вещества свидетеля. При этом должны наблюдаться единичные пятна. Примеси недопустимы.

Количественное определение: проводится методом гравиметрического определения платины в твердой субстанции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Склянкина А.А., Караваева А.В., Яковлев К.И. Изучение антимикробной активности биядерных комплексов платины(II) с тетразолами // Сборник материалов III Всероссийской НПК с международным участием «Инновации в здоровье нации». СПб:СПХФА, 2015. – С. 413-416.

2. Склянкина А.А. Общая токсичность и антимикробная активность биядерных комплексов платины(II) с тетразолами // Сборник материалов VI Всероссийской НК студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». СПб: СПХФА, 2016. – С. 701-704.

3. Гринберг А.А. Введение в химию комплексных соединений / А.А. Гринберг. – Л.: Химия, 1971. – 632 с.

4. Государственная Фармакопея РФ – 12-е изд. Вып.1. – М.: Медицина, 2007. – 704 с.

# ПРЕПАРАТЫ С ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИМ, АДРЕНЕРГИЧЕСКИМ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

**Сысоев Ю. И.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации у молодых людей. Выжившие после ЧМТ часто страдают от долгосрочных изменений личности, а также от когнитивных и двигательных нарушений, срочно требуя новых фармакотерапевтических мероприятий. Приведены сведения о результатах применения адренотропных и холинотропных средств в доклинической и клинической практике.

***Ключевые слова:*** *черепно-мозговая травма, адренотропные средства, холинотропные средства.*

Травматическое повреждение головного мозга можно считать самым комплексным повреждением самого комплексного органа. Это утверждение отражает множество особенностей и видов ЧМТ, так же как и слож-

ность структуры и функций головного мозга. Для успешной трансляции научных знаний от доклиники к клинике необходимо дальнейшее изучение и улучшение животных моделей черепно-мозговой травмы, как и совершенствование классификации пациентов данного профиля и стандартизация стратегий лечения.

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЧМТ

Методические рекомендации по лечению больных с ЧМТ, имеющие доказательную базу, были выпущены организацией Brain Trauma Foundation в 2007 году. Фармакотерапевтический подход к лечению черепно-мозговой травмы в рамках NCC включает в себя маннитол для снижения возникшего повышенного внутричерепного давления, пентобарбитал-натрий или другие седативные средства для снижения метаболизма головного мозга и, также, снижения внутричерепного давления у отдельных пациентов и противоэпилептические препараты. Однако ни одно из доступных сейчас лекарственных средств не может быть отнесено к Классу I доказательности при ЧМТ.

Современная медицина достигла значительных успехов в сохранении жизни больного после ЧМТ и в поддержании его стабильного состояния после хирургических вмешательств и в периоды, требующие ухода и повышенного внимания медицинского персонала. Большинство проводимых исследований сфокусировано на событиях, происходящих в течение часов или дней после травмы с целью задержки прогрессирования патологических изменений, снижения воспалительной реакции и обеспечения нейропротекции.

В настоящее время находят применение несколько групп нейропротекторных препаратов, действующих на разные звенья биохимического каскада вторичного повреждения мозга [1].

1. Блокаторы кальциевых каналов (нимодипин) ограничивают поступление в клетку ионов кальция, уменьшают эксайтотоксическое действие и препятствуют активации апоптоза.

2. Антиоксиданты и антигипоксанты (Актовегин, Нейрокс, Цитофлавин, токоферол, Унитиол, аскорбиновая кислота, коэнзим Q 10) являются антагонистами синтазы азота, акцепторами свободных радикалов или предотвращают их образование, восстанавливают активность ферментов антиоксидантной защиты, ускоряют гликолиз.

3. Антагонисты NMDA-рецепторов (Мемантин, Цитофлавин) способствуют ограничению эксайтотоксического действия глутамата.

4. Блокаторы воспалительного и иммунного ответа (цитофлавин, циклоферон, ингибиторы ЦОГ-2, антитела CD11 и CD18) увеличивают концентрацию противовоспалительных цитокинов, блокируют активность фосфолипаз, адгезию гранулоцитов.

5. Стабилизаторы мембран клеток (промежуточные продукты синтеза фосфатидилхолина – цитиколин, препараты магния – магния сульфат, калия – аспаркам, панангин).

6. Препараты, улучшающие проведение нервного импульса в синапсах (предшественники синтеза ацетилхолина – глиатилин).

7. Блокаторы апоптоза (ингибиторы каспазы-3, ингибиторы кальпаинов).

8. Препараты с НТФ-подобным действием (Церебролизин).

**Препараты, улучшающие проведение нервного импульса в синапсах**

У пациентов с ЧМТ имеется ряд нарушений работы нейротрансмиттерных систем, что является также возможным местом приложения для восстановительных мероприятий. Традиционно фармакотерапия ЧМТ направлена на компенсацию нарушенной работы проведения нервного импульса. Тщательное изучение временных рамок изменения работы систем нервной передачи и, исходя из этого, рациональное период использования фармакологических средств является важной задачей во избежание нежелательных лекарственных реакций, включающих в себя такие, как судороги и когнитивные нарушения, которые могут быть связаны с изменениями работы нейротрансмиттерных систем.

*Катехоламины*

Группа катехоламинов включает в себя дофамин (ДА), норадреналин (НА) и адреналин. После ЧМТ уровень плазменного ДА, НА и адреналина поднимается в семь раз у пациентов между 48 часами 7 днями после травмы [9]. Поскольку тирозин является прекурсором для синтеза любого из катехоламинов, изменения в его доступности после травмы могут оказывать влияние на нейротрансмиссию. Уровень плазменного тирозина был значительно ниже нормы в течение 2 месяцев у пациентов, перенесших ЧМТ [3]. Уровень гомованилиновой кислоты (homovanillic acid, HVA, метаболит дофамина), метокси-гидрокси-фенил-гликоля (methoxy-hydroxy-phenyl-glycol, MHPG, метаболит норадреналина) и 5-гидроксидол-уксусной кислоты (5-hydroxyindole-acetic acid, 5HIAA, метаболит серотонина) в спинномозговой жидкости у людей, перенесших ЧМТ был также повышен спустя 24 часа и в течение 12 дней после травмы. [12]. У крыс, повышенный уровень норадреналина и дофамина был обнаружен в гипоталамусе после Liquid Fluid Percussion (LFP) ЧМТ [14]; также повышенный уровень дофамина и одного из его метаболитов был увеличен в стриатуме и передней коре после CCI ЧМТ [13].

**Амфетамин**, активируя как норадренергическую, так и дофаминергическую системы, при однократном применении в экспериментах улучшал

неврологическое состояние у крыс после умеренной контузии коры [8]. В другом эксперименте, **амфетамин** ослаблял нарастание уровня лактата и свободных жирных кислот у крыс после LFP ЧМТ [6]. Когнитивная функция улучшалась у крыс на модели ЧМТ после введения амфетамина спустя 10 мин после повреждения [7], хотя, при этом не наблюдалось улучшения нарушенных моторных функций [7]. В дополнение хотелось бы сказать, что **метоксамин** (агонист α1-адренорецепторов) и **празозин** (антагонист α1-адренорецепторов), введенные спустя 24 часа после LFP ЧМТ у крыс не оказывали положительного влияния на когнитивные и двигательные функции [7]. **Бромокриптин**, агонист DA2-рецепторов снижал выраженность расстройства рабочей памяти у крыс, при этом не оказывая влияния на объем повреждения CA1 клеток гиппокампа на фоне CCI ЧМТ [10]. В другом исследовании, премедикация **бромокриптином** перед CCI ЧМТ у крыс приводила к снижению перекисного окисления липидов и усиливала как пространственное запоминание, так и выживаемость клеток гиппокампа [10]. С другой стороны, антагонист DA2-рецепторов и антипсихотическое средство **галоперидол** нарушал когнитивные функции после LFP ЧМТ у крыс, в то время как антипсихотики «третьего поколения» такого действия не оказывали [18].

Начата Фаза III клинических испытаний с использованием ингибитора обратного захвата дофамина, **метилфенидата**, который может способствовать восстановлению способности к обучению, памяти и вниманию у детей с умеренной и тяжелой степенью ЧМТ. Также, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование метилфенидата у 35 взрослых пациентов с ЧМТ показало, что данное средство безопасно и обладает минимумом побочных эффектов, при этом положительно влияя на дефицит внимания у больных [2].

*Ацетилхолин*

Холинергическая система в значительной степени вовлечена в когнитивную функцию ввиду наличия холинергической иннервации от нейронов, расположенных в базальном переднем мозге. Разрывы этих холинергических путей приводят к когнитивным нарушениям и нарушениям в работе сенсорных и двигательных систем [15], а холинергическая передача базального переднего мозга может быть существенным ресурсом для функционального восстановления после травмы мозга [5]. LFP ЧМТ доказано вызывает структурные разрушения септогиппокампиальных путей базального переднего мозга и утрату холинергических нейронов переднего мозга [17] при этом увеличивая уровень ацетилхолина (АХ) в цереброспинальной жидкости начиная с 5 минуты после повреждения у крыс [Lyeth, 1993].

Ввиду значительных изменений холинергической системы после ЧМТ и вовлеченности этой системы в работу когнитивной и других функций, ряд исследований оценивали фармакологические свойства агентов, нацеленных на холинергическую передачу. Изначально считалось, что возникающая после травмы гиперфункция холинергической системы вносит в некоторой степени вклад в возникающий неврологический дефицит [16]. Предварительное введение крысам антихолинергического средства **скополамина** перед ЧМТ снижало выраженность моторных нарушений [16].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с использованием комбинации холинергического агониста **физостигмина** и лецитина у пациентов с умеренной и тяжелой степенью тяжести ЧМТ, была показана улучшенная выполнимость тестов на устойчивость внимания в группе, получавшей физостигмин [11]. В аналогичном исследовании группа **физостигмина** показала аналогичные результаты [4]. И, наконец, **донепезил**, соединение с холинергическим действием улучшало кратковременную память и устойчивость внимания у пациентов с ЧМТ в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод, что препараты, нормализующие работу нейротрансмиттерных систем, тем самым, улучшающие проведение нервных импульсов в головном мозге после его травматического повреждения, являются эффективными. В основном, у наблюдаемых животных и пациентов наблюдалось улучшение когнитивных функций. Однако для достижения эффективности проводимой фармакотерапии в случае тяжелых ЧМТ необходимо четко установить временные рамки рационального использования таких препаратов, а также четко определить, какие именно структуры головного мозга оказались повреждены в каждом конкретном случае.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Талыпов А., Мятчин М., Куксова Н. и соавт. Медикаментозная нейропротекция в остром периоде черепно-мозговой травмы средней степени тяжести // Медицинский совет. – 2015; 10: 82-92.

2. Alban J., Hopson M., Ly V., Whyte J. Effect of methylphenidateon vital signs and adverse effects in adults with traumatic brain injury // Amer J Phys Med Rehab. – 2004; Vol. 2: 131-137.

3. Aquilani R., Iadarola P., Boschi F., et. al. Reduced plasma levels of tyrosine, precursor of brain catecholamines, and of essential amino acids in patients with severe traumatic brain injury after rehabilitation // Arch Phys Med Rehab. – 2003; Vol. 9: 1258-1265.

4. Cardenas D., McLean A., Jr., Farrell-Roberts L., et. al. Oral physostigmine and impaired memory in adults with brain injury // Brain Inj. – 1994; Vol. 7: 579-587.

5. Conner J., Chiba A., Tuszynski M. The basal forebrain cholinergic system is essential for cortical plasticity and functional recovery following brain injury // Neuron. – 2005; Vol. 2: 173-179.

6. Dhillon H., Dose J., Prasad R. Amphetamine administration improves neurochemical outcome of lateral fluid percussion brain injury in the rat // Brain Res. – 1998; Vol. 2: 231-237.

7. Dose J., Dhillon H., Maki A., et. al.bLack of delayed effects of amphetamine, methoxamine, and prazosin (adrenergic drugs) on behavioral outcome after lateral fluid percussion brain injury in the rat // J Neurotrauma. – 1997; Vol. 5: 327-337.

8. Feeney D., Gonzales A., Law W. Amphetamine restores locomotor function after motor cortex injury in the rat // Proc West Pharmacol Soc. – 1981; Vol. 24: 15-17.

9. Hamill R., Woolf P., McDonald J., et al. Catecholamines predict outcome in traumatic brain injury // Ann Neurol. – 1987; Vol. 212: 438-443.

10. Kline A., Massucci J., Ma X., et. al. Bromocriptine reduces lipid peroxidation and enhances spatial learning and hippocampal neuron survival in a rodent model of focal brain trauma // J Neurotrauma. – 2004; Vol. 12: 1712-1722.

11. Levin H., Peters B., Kalisky Z., et. al. Effects of oral physostigmine and lecithin on memory and attention in closed head-injured patients // Cent Nerv Sys Trauma. – 1986; Vol. 4: 333-342.

12. Markianos M., Seretis A., Kotsou A., et. al. CSF neurotransmitter metabolites in comatose head injury patients during changes in their clinical state // Acta Neurochir. – 1996; Vol. 1: 57-59.

13. Massucci J., Kline A., Ma X., et. al. Time dependent alterations in dopamine tissue levels and metabolism after experimental traumatic brain injury in rats // Neurosci Lett. – 2004; Vol. 2: 127-131.

14. McIntosh T., Yu T., Gennarelli T. Alterations in regional brain catecholamine concentrations after experimental brain injury in the rat // J Neurochem. – 1994; Vol. 63: 1426-1433.

15. Miyamoto M., Kato J., Narumi S., Nagaoka A. Characteristics of memory impairment following lesioning of the basal forebrain and medial septal nucleus in rats // Brain Res. – 1987; Vol. 419: 19-31.

16. Robinson S., Foxx S., Posner M., et. al. The effect of M 1 muscarinic blockade on behavior and physiological responses following traumatic brain injury in the rat // Brain Res. – 1990; Vol. 511: 141-148.

17. Schmidt R., Grady M. Loss of forebrain cholinergic neurons following fluid-percussion injury: implications for cognitive impairment in closed head injury // J Neurosurg. – 1995; Vol. 83: 496-502.

18. Wilson M., Gibson C., Hamm R.. Haloperidol, but not olanzapine, impairs cognitive performance after traumatic brain injury in rats // Amer J Phys Med Rehab. – 2003; Vol. 11: 871-879.

## ОСОБЕННОСТИ ОТНОШЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ К СОБСТВЕННОМУ ЗДОРОВЬЮ

**Томилова М.И.**
**Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация**

В материалах представлено понятие «отношение к здоровью», описаны особенности отношения медицинских работников к собственному здоровью.

***Ключевые слова:*** *здоровье, отношение к здоровью, медицинские работники.*

Труд медицинских работников имеет особое социальное значение. Он относится к сфере деятельности, которая не принимает непосредственное участие в процессе производства, но этот труд необходим для нормального функционирования всех отраслей экономики. Образ жизни медицинских работников, отношение к своему здоровью непосредственно влияет на состояние здоровья работников здравоохранения, и в конечном счете, влияет на качество оказания медицинской помощи.

Отношение к здоровью – многозначное сложное понятие, которое встречается в литературе по философии, социологии, педагогике, психологии. Впервые как предмет научного исследования «отношение к здоровью» появилось в научной литературе в 1980 г. в работе Д. Н. Лоранского с соавторами, основной вывод ее заключался в том, что интенсивность заботы человека о своем здоровье определяется не столько его объективным состоянием, сколько отношением. Теоретическое обоснование и описание данного феномена было предложено в ряде социологических исследований под руководством И.В. Журавлевой: отношение к здоровью в них рассматривается как социокультурный феномен, как механизм совершенствования здоровья на уровне индивида, группы и общества [5].

В психологической литературе чаще всего приводится следующее определение: отношение к здоровью – это «система индивидуальных, избирательных связей личности с различными явлениями окружающей действительности, способствующими или, наоборот, угрожающими здоровью людей, а также определяющими оценку индивидом своего физического и психического состояния» (Г.С.Никифоров).

От отношения к здоровью зависит здоровье самого человека. Разные исследователи рассматривают отношение к здоровью как «ответственное», «осознанное», «ценностное».

Ответственное отношение к здоровью – это сложное психическое новообразование. По мнению Д.В. Колесова, оно включает: отношение к здоровью как к ценности; представления о себе как о здоровом человеке; осознание возможности потери здоровья; способность вести здоровый образ жизни.

В.М. Кабаева предлагает использование термина «осознанное отношение» к здоровью. Она подчеркивает, что человек может по своему выбору улучшить или ухудшить свое здоровье.

Наиболее перспективным, с нашей точки зрения, является развитие аксиологического (ценностного) подхода к исследованию проблемы здоровья. По Т.В. Белинской, ценностное отношение к здоровью представляет собой сложное психическое новообразование, которое сформировано знаниями и представлениями о здоровье как о ценности, способствующей позитивным изменением поведения.

Проблеме отношения медицинских работников к собственному здоровью посвящены исследования Ефименко С.А., Гурьянова С.М., Иконниковой Г.Ю., Шишовой Н.А., Агаларовой Л.С., Гамазаевой М.А. [1,2,3,4].

Отношение к своему здоровью средних медработников изучалось в одной из крупных клиник Санкт-Петербурга Г.Ю. Иконниковой и Н.А. Шишовой. В случае плохого самочувствия только 1/5 часть опрошенных медработников старается сразу обратиться к врачу. Несмотря на то, что половина врачей имеет хронические заболевания, 44,2% респондентов обращаются за медицинской помощью только при появлении серьезных симптомов, 18,3% опрошенных откладывают визит к врачу до критического состояния, а еще 18,3%) предпочитают лечиться самостоятельно. При заболевании, медицинские работники обращаются за помощью к коллегам, по месту работы. Лишь каждый четвертый случай заболевания медработников был зарегистрирован. Исследование показало, что образ жизни врачей и средних медработников нельзя назвать здоровым, он не отвечает требованиям самосохранительного поведения. Существует разрыв между знаниями врачей, как специалистов, и необходимости соблю-

дать научные рекомендации по здоровому образу жизни, и его практической реализацией в реальной жизни. Отношение к своему здоровью медицинских работников оценено как деструктивное. Жизненные установки медицинских работников не способствуют его сохранению и укреплению. При этом, по данным анкетирования, декларируемое отношение к здоровью – позитивное, оно признается как великая ценность и один из главных приоритетов. В данном случае имеет место профессиональная деформация: «отягощенность» знаниями с одной стороны, и самоуверенность, нежелание применять на практике того, что касается собственного здоровья [2].

В 2012-2013 гг. на базе 2 городских поликлиник (№4 и 9) Махачкалы Республики Дагестан было проведено исследование отношения медицинских работников к своему здоровью. Результаты исследования выявили, что только 5,4 % врачей считают состояние своего здоровья отличным и 22,3 % – хорошим, 62,6% оценивают его как удовлетворительное и 8,7 как плохое. 64,3% опрошенных врачей имеют какое-либо хроническое заболевание.

Большинство опрошенных врачей важнейшими факторами сохранения здоровья назвали занятия физкультурой и спортом (45%), на 2-м месте был указан нормальный режим труда, отдыха и питания (32%), затем – отказ от вредных привычек (29,1 %), значение психологического климата в семье и трудовом коллективе (15,9%).

Подавляющее большинство опрошенных считают, что им необходимо уделять большее внимание состоянию своего здоровья, однако находят оправдательные причины весьма непоследственного и непрофессионального поведения («нет времени», «нет желания» и т.д.). Только 19,7% врачей самокритично отметили в качестве решающего фактора неорганизованность. Однако, исходя из характера оправдательных мотивов, можно утверждать, что последний показатель составляет значительно больший процент, так как многие врачи не осознают, что все эти моменты также в конечном итоге являются проявлением неорганизованности. Следует отметить, что 19% врачей ссылаются на то, что «все образуется само собой». Естественно, что такая пассивная позиция по отношению к собственному здоровью чревата подобным отношением и к здоровью обслуживаемого населения, что противоречит требованиям активной профилактической позиции современного врача.

Установлено, что 13, 1% врачей курили, причем большинство обрели эту негигиеническую привычку уже после поступления в институт. Подавляющее большинство опрошенных врачей (92,6 %) отрицательно относились к употреблению алкоголя и курению, однако только 52, 8%

настаивали на решительном отказе от них, а 47, 2% были согласны с тем, чтобы они были сведены к минимуму.

Заставляют задуматься ответы на вопрос: «Какое место в системе жизненных ценностей человека занимает здоровье?». В 54,2 % ответов было указано, что «здоровье – самое главное в жизни», 26,3% врачей считали, что «здоровье – необходимое условие полноценной жизнедеятельности человека», однако 6,2 % опрошенных полагали, что есть и другие ценности, которые так же важны, как здоровье, а 2,1% опрошенных считали, что существуют ценности, ради которых можно поступиться и здоровьем. В 11, 2 % случаев опрошенные врачи ответили, что «предпочитают жить, не думая о здоровье» [1].

Анализ исследований, посвященных изучению отношения медицинских работников к своему здоровью позволяет сделать следующие выводы:

1. Более половины медицинских работников оценивают состояние своего здоровья как удовлетворительное.

2. Основными факторами сохранения здоровья медицинские работники считают: занятия физкультурой и спортом, нормальный режим труда, отдыха и питания, отказ от вредных привычек.

3. Более половины медицинских работников считают здоровье главной ценностью, однако их образ жизни нельзя назвать здоровым, большое количество медицинских работников имеют вредные привычки.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Агаларова Л.С., Гамазаева М.А. Изучение отношения медицинских работников к своему здоровью // Справочник врача общей практики. – 2015. – № 2. С. 3-6.

2. Будилова М.А. Аттестационная работа «Разработка комплекса профилактической работы по пропаганде здоового образа жизни в ЛПУ». Вологда, 2014. – 39 с.

3. Гурьянов М.С., Камаев И.А., Коптева Л.Н. Самооценка здоровья и медицинская активность работников здравоохранения // Альманах современной науки и образования Тамбов: Грамота, 2008. № 11 (18). С. 55-56.

4. Ефименко С.А. Социальный портрет современного участкового врача-терапевта: автореферат дис. кандидата социологических наук. 14.00.52 Социология медицины. Москва, 2004. – 28 с.

5. Журавлева И.В. Отношение к здоровью как социокультурный феномен: Дис. д-ра социол. наук: 22.00.04. Социальная структура, социальные институты и процессы. Москва, 2005. – 434 с.

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ НАСЕЛЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (НА ПРИМЕРЕ АПТЕЧНОЙ СЕТИ ООО «САУЛЫК», Г. КАЗАНИ)

**Тухбатуллина Р.Г., Нагаева А.Р.**
**ФГБОУ ВО « Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Российская Федерация**
**ООО «РАН», г. Казань, Российская Федерация**

Определено потребление населением лекарственных препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в аптеках частной формы собственности с использованием методологии ATC/DDD.

***Ключевые слова**: ATC, DDD, установленная суточная доза , УСД, потребление лекарств, сердечно-сосудистые заболевания.*

По данным ВОЗ, одной из ведущих причин смертности населения в экономически развитых странах мира являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). По прогнозным оценкам, в ближайшие десятилетия ожидается увеличение риска развития ССЗ вследствие роста распространенности факторов риска ССЗ, напряженного и интенсивного темпа жизни со всеми вытекающими последствиями, а также увеличения доли населения пожилого возраста. [1]

В Республике Татарстан в структуре смертности за 2013 год преобладали болезни системы кровообращения – 637,6 случаев на 100 тыс. населения, что на 4,4% ниже значения 2012 г. – 666,6. В общей структуре смертности умершие от болезней системы кровообращения составляют 52,7%. [2].

Для проведения исследования применяли ATC/DDD методологию, рекомендованную ВОЗ.

Для расчетов использовали данные о числе проданных за год в анализируемые периоды упаковок ЛС (тыс.шт.) на примере аптек ООО «Саулык», о количестве действующего вещества в одной таблетке, числе таблеток в одной упаковке и значения DDD по данным сайта ВОЗ.

Расчет потребления:

Результат выражали следующим образом: DDD/1000 жителей в сутки X 100%

Этот показатель показывает, сколько процентов населения в среднем получает лечение конкретным лекарством в один день в году.

Расчет проводили по формуле:

Число проданных упаковок X DDD/УСД в упаковке /365 дней X численность населения района.

Пользуясь этой формулой можно определить потребление конкретного лекарственного средства населением конкретного района или на 1000 населения в процентах.

Изучение потребления лекарств проводили в 4 аптеках двух районов, расположенных в жилом доме или в торговом центре. Исследование показало, увеличения потребления лекарств в следующих группах: антиаритмические препараты, ингибиторы АПФ, бета- блокаторы, блокаторы кальциевых каналов в аптеке №6, расположенном в жилом доме. Интерес представляют показатели потребления диуретиков, органических нитратов и статинов.

Мы считаем, что большая доля реализации ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний аптекой №6, связана с тем, что близко к аптеке расположены лечебно-профилактические учреждения. В структуре потребления лекарств лидируют лекарственные средства, применяемые при лечении гипертонической болезни, что подтверждает статистическую отчетность официальных источников.

В других изученным нами аптеках №1 и №4 и №8, расположенных в торговых комплексах, мы не наблюдали общей тенденции продаж по подгруппам. Вероятно, это связано с разными потоками населения не только данного района, но и города. Также с учетом жизненного цикла аптеки не представляется возможным провести анализ потребления за ряд лет.

На следующем этапе исследования мы провели изучение структуры продаж основных сердечно-сосудистых средств по торговым наименованиям и выявили лидеры продаж среди отобранных групп лекарственных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе /Вестник росздравнадзора. – №5. – 2015. – С. 7-8.

2. Справка к расширенному заседанию коллегии министерства здравоохранения РТ «Итоги деятельности системы здравоохранения РТ в 2015 году. Основные направления стратегии развития до 2030 года». – Казань. – 2016. – С. 2-3.

3. Тухбатуллина Р.Г., Нагаева А.Р. Применение АТС/DDD классификационной системы в фармакоэпидемических исследованиях препаратов для лечения сердечно-сосудистой системы (на примере Аптечной сети «Саулык», г. Казань).

4. Л.Е. Зиганшина. АТС/DDD-классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях/Л.Е. Зиганшина,

5. Магсумова Д.Р., Кучаева А.В., Пикуза О.И., Герасимов В.Б., Яворский А.Н. // Качественная клиническая практика. – 2004. – №1. – С. 28-33.

# ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОБИОТИКОВ В ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI:* ЭФФЕКТИВНОСТЬ *IN VITRO*

**Успенский Ю.П.[1], Суворов А.Н.[2], Барышникова Н.В.[1], Сварваль А.В.[3] Арсениев Н.А.[4], Давыдов А.Т.[5]**

**[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

**[2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация**

**[3]Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Российская Федерация**

**[4]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

**[5]Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта Минтруда России, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В работе представлены результаты оценки антихеликобактерного действия различных пробиотиков *in vitro*. Ингибирование роста *H. pylori* в эксперименте может объясняться прямым антагонистическим действием пробиотиков в отношении данного микроорганизма, возможно за счет выработки бактериоцинов. Данная гипотеза нуждается в дальнейшем углубленном изучении.

***Ключевые слова**: пробиотики, Enterococcus faecium, Helicobacter pylori.*

Возможным путем повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* и оптимизации лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний является назначение пробиотиков [1, 2]. В ряде работ показано, что использование пробиотиков в схемах антихеликобактерной терапии (на основе бифидобактерий, лактобацилл, культуры сенной палочки и др.) способствует улучшению состояния микрофлоры кишечника, снижению риска развития побочных эффектов антибактериальной терапии, в том числе антибиотико-ассоциированной диареи, способствует наступлению более быстрой клинико-эндоскопической ремиссии заболевания и повышению эффективности эрадикации *H. pylori*

[3, 4]. В постулатах Четвертого Маастрихтского консенсуса упоминается, что некоторые пробиотики и пребиотики показали многообещающие результаты в качестве адъювантной терапии для купирования побочных эффектов антибиотиков [5].

**Цель работы:** изучить влияние некоторых пробиотиков на рост инфекции *Helicobacter pylori in vitro*.

**Материалы и методы.**

В работе 14 штаммов *Helicobacter pylori* были получены при проведении бактериологического анализа биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка пациентов с клиническим проявлениями диспепсии. Инкубирование проводилось в стандартных условиях для роста *H. pylori*. Оценивалось действие трех различных пробиотиков: на основе *Enterococcus faecium strain L-3,* на основе лиофилизированной культуральной жидкости *Bacillus subtilis*, на основе комбинации *Bifidobacterium longum* и *Enterococcus faecium*. Исследуемые пробиотики разводились в дистиллированной воде в соотношении 1:100 и затем добавлялись в чашку с агаром, на который высевался штамм *H. pylori*. Учет роста осуществлялся на 6-7 сутки.

**Результаты и обсуждение.**

Ингибирование роста *H. pylori* имело место в 50% случаев при контакте культуры микроорганизма с пробиотиком на основе *Bacillus subtilis*, в 78.6% случаев при контакте с пробиотиком на основе *Enterococcus faecium strain L-3* и в 64% случаев при контакте с пробиотиком на основе *Bifidobacterium longum* и *Enterococcus faecium* (таблица 1).

Таблица 1.

Исследование влияния пробиотических препаратов на рост штаммов *H. pylori in vitro*

| №т штамма | *Bacillus subtilis* | *Enterococcus faecium strain L-3* | *Bifidobacterium longum* и *Enterococcus faecium* | Контроль роста |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Р | Р | Р | Р |
| 2 | Н | Р | Р | Р |
| 3 | Н | Н | Н | Р |
| 4 | Н | Н | Н | Р |
| 5 | Н | Н | Н | Р |
| 6 | Н | Н | Н | Р |
| 7 | Р | Н | Н | Р |

| №т штамма | *Bacillus subtilis* | *Enterococcus faecium strain L-3* | *Bifidobacterium longum* и *Enterococcus faecium* | Контроль роста |
|---|---|---|---|---|
| 8 | Р | Н | Н | Р |
| 9 | Н | Н | Р | Р |
| 10 | Р | Р | Р | Р |
| 11 | Н | Н | Н | Р |
| 12 | Р | Н | Н | Р |
| 13 | Р | Н | Н | Р |
| 14 | Р | Н | Р | Р |
| % ингибирования роста *H. pylori* | 50,0 | 78,6 | 64,3 | - |

Примечание: Н – нет роста штамма *H. pylori*, Р – рост штамма *H. pylori*

Из представленной таблицы видно, что ингибирование роста *H. pylori* при контакте со всеми тремя выбранными пробиотиками произошло лишь у 35,7% штаммов данного микроорганизма. Ингибирование роста 35,7% штаммов микроорганизма было отмечено в присутствии каких-либо двух из трех пробиотиков. В 14,3% случаев ингибирование роста *H. pylori* определялось в присутствии только какого-то одного пробиотика. Это может говорить о различной реакции штаммов возбудителя на разные пробиотики и требует дальнейшего изучения.

**Заключение.** Результаты, полученные in vitro, могут быть следствием прямого ингибирующего (антагонистического) действия пробиотиков (возможно за счет синтеза бактериоцинов) в отношении *H. pylori*. Однако данная гипотеза нуждается в дальнейшем углубленном изучении. Лучшие показатели ингибирования *H. pylori* продемонстрировал пробиотический штамм *Enterococcus faecium strain L-3*. Следовательно, возможно проведение дальнейших исследований именно с этим пробиотиком.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Успенский Ю.П. и соавт. Эрадикационная терапия, включающая пробиотики: консенсус эффективности и безопасности // Клиническое питание. – 2005; 1: 14-20.

2. Суворов А.Н. H. Pylori как возбудитель заболеваний желудочно-кишечного тракта. Генетика патогенности. Возможность эрадикации с использованием пробиотиков (лекции для врачей) / А.Н. Суворов, В.И. Симаненков // СПб, 2006. – С. 5-7.

3. Limdi J.K., O'neill C., McLaughlin J. Do probiotics have a therapeutic role in gastroenterology? // World Journal of Gastroenterology. – 2006; 12 (34): 5447-5457.

4. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция Helicobacter pylori в клинической практике. – СПб, ИнформМед, 2011. – С. 497-537.

5. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. – 2012; 61:646-664.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СЕМАКСА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ОРГАНАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ИНФОРМАЦИОННОГО СТРЕССА

**Ясенявская А.Л., Сергалиева М.У.**
**ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»**
**Минздрава России, г. Астрахань, Российская Федерация**

Экспериментальная работа посвящена изучению влияния Семакса (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) на интенсивность перекисного окисления липидов в органах иммунной системы в условиях информационного стресса. Введение Семакса приводит к выраженному ингибированию свободнорадикальных процессов и может рассматриваться в качестве перспективного средства коррекции стресс-индуцированных нарушений, развивающихся в условиях чрезмерной информационной нагрузки.

***Ключевые слова:*** *информационный стресс, иммунная система, Семакс.*

Изучение стресс-реактивности иммунной системы организма, а также поиск средств коррекции, характеризующихся иммуноморегулирующими свойствами, является одной из актуальных проблем физиологии и фармакологии [1, 2]. В настоящее время значительно возрос интерес к причинам развития окислительного стресса, который сопровождается увеличением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и продуктов расщепления фосфолипидов, вызывающих повреждение на клеточном, тканевом и органном уровнях, что оказывает существенное влияние на физиологическое состояние различных систем, в частности иммунной системы. По данным ряда авторов, активация ПОЛ обнаруживается при стрессогенных воздействиях самой различной природы [3, 4].

Одним из инновационных направлений последних лет является из-

учение информационного стресса, обусловленного ростом числа информационных и коммуникационных систем, появлением современных технологий, увеличением темпа и объема поступающей информации, ускорением темпа и потребностей жизни, техногенных изменений в окружающей среде. Доказано, что информационный стресс вызывает изменение функционального состояния организма, развивающееся в условиях неблагоприятного сочетания факторов информационной триады: объема информации, подлежащей обработке с целью принятия решений; фактора времени, отведенного для такой работы мозга; а также высокой мотивацией принятия оптимального решения [5].

В настоящее время, большое внимание уделяется не только изучению факторов, вызывающих стресс-индуцированные состояния, но и способам их устранения [1, 3, 4]. На данный момент, перспективным является поиск стресспротекторов из группы нейропептидов, играющих важную роль в формировании компенсаторно-приспособительных реакций организма в ответ на стрессогенное воздействие и регулирующие важные гомеостатические функции. В качестве перспективного средства компенсации стресс-индуцированных нарушений интерес представляет Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro).

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования являлось изучение влияния Семакса на интенсивность перекисного окисления липидов селезенки крыс-самцов в условиях информационного стресса.

Исследование проведено на белых нелинейных крысах-самцах (6–8 мес.), содержавшихся в стандартных условиях вивария при естественном освещении. Все животные были синхронизированы по питанию при свободном доступе к воде. Животные были разделены на 4 группы (n=10): 1-я – контрольная группа, находящаяся в условиях стандартного содержания; 2-я – животные, подвергавшиеся воздействию информационного стресса (20 дней); 3-я – особи, получавшие интраназально Семакс (0,1% раствор) в дозе 150 мкг/кг/сут (20 дней) и 4-я – крысы, подвергавшиеся воздействию информационного стресса (20 дней) и получавшие интраназально Семакс (0,1% раствор) в дозе 150 мкг/кг/сут. Информационный стресс моделировали путем формирования пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте. Для усложнения задачи, поставленной перед крысами, структуру лабиринта меняли каждый день.

Определяли относительный коэффициент массы селезенки, а также уровень перекисного окисления липидов в селезенке спектрофотометрическим методом по трем показателям: исходный уровень продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивных продуктов), скорость спонтанного и индуцированного аскорбатом и ионами железа ПОЛ.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2007, BIOSTAT 2008 Professional 5.8.4.3. с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица

Влияние Семакса на показатели стресс-реакции
и перекисного окисления липидов
в селезенке крыс-самцов в условиях информационного стресса

| Экспериментальные группы (n=10) | Относительный коэффициент массы селезенки, M ± m, мг/100 г веса животного | Уровень ПОЛ | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Исходный уровень ТБК реактивных продуктов, M±m, нмоль/г ткани | Скорость спонтанного ПОЛ, M±m, нмоль/л·ч | Скорость аскорбатзависимого ПОЛ, M±m, нмоль/л·ч |
| Контроль | 0,3 ± 0,03 | 2,7 ± 0,1 | 19,2 ± 2,1 | 19,7 ± 1,7 |
| Семакс (150 мкг/кг/сут) | 0,3 ± 0,03 | 2,7 ± 0,2 | 20,3 ± 1,7 | 19,6 ± 1,8 |
| Информационный стресс | 0,2 ± 0,02 * | 3,6 ± 0,3 * | 24,3 ± 3,0 | 26,0 ± 2,4 * |
| Семакс (150 мкг/кг/сут) + Информационный стресс | 0,3 ± 0,01## | 2,8 ± 0,2 # | 21,2 ± 1,2 | 20,7 ± 1,1 # |

*Примечание*: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ относительно контроля; # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$; ### – $p<0,001$ относительно стрессированных животных.

В условиях информационного стресса у крыс-самцов произошло уменьшение относительного коэффициента массы селезенки по отношению к контрольной группе ($p<0,05$) и увеличение показателей уровня ПОЛ в селезенке (уровня ТБК-реактивных продуктов ($p<0,05$), скорости индуцированного аскорбатом ($p<0,05$) и спонтанного ПОЛ ($p>0,05$), что подтверждает угнетение иммунного статуса организма данным видом стрессогенного воздействия.

Введение Семакса на фоне информационной нагрузки, оказало корригирующее действие, приводя к ряду характерных изменений: наблюдалось снижение исходного уровня ПОЛ ($p<0,05$), скорости спонтанного ($p>0,05$) и аскорбатзависимого окисления липидов ($p<0,05$), а также увеличение относительного коэффициента массы селезенки до контрольных значений ($p<0,01$).

Таким образом, информационный стресс оказывает характерный эффект для стрессогенного воздействия в виде стимуляции свободнорадикальных процессов. Введение Семакса приводит к выраженному ингибированию свободнорадикальных процессов и может рассматриваться в качестве перспективного средства коррекции стресс-индуцированных нарушений, развивающихся в условиях чрезмерной информационной нагрузки.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Самотруева М.А., Овчарова А.Н., Тюренков И.Н. Иммунокорригирующие свойства фенибута // Вестник новых медицинских технологий. – 2008; 3: 168-169.

2. Хлебцова Е.Б., Самотруева М.А., Магомедов М.М., Иглина Э.М., Тырков А.Г., Кондратенко Е.И. Иммунотропные свойства флавоноидов Лофанта анисового // Фармация. – 2012; 3: 46-48.

3. Ясенявская А.Л., Кобзева Н.В. Влияние антиоксидантов на уровень перекисного гемолиза эритроцитов старых крыс в норме и при иммобилизационном стрессе // Современные наукоемкие технологии. – 2006; 2: 69-70.

4. Теплый Д.Л., Ясенявская А.Л., Кобзева Н.В. Функциональная взаимосвязь тиреоидной функции свободнорадикальных процессов на разных этапах онтогенеза // Естественные науки. – 2008; 1: 49-54.

5. Самотруева М.А., Сергалиева М.У, Ясенявская А.Л., Мажитова М.В., Теплый Д.Л., Кантемирова Б.И. Информационный стресс: причины, экспериментальные модели, влияние на организм // Астраханский медицинский журнал. – 2015; 4: 25-30.

## СЕКЦИЯ: ИННОВАЦИИ В ФАРМАЦИИ

### КОВАЛЕНТНО КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2-Н-1-БЕНЗОПИРАН-2-ОНА

**Абышев А.З., Нгуен К.Б.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В данной работе представлены результаты анализа некоторых важных данных отечественной и иностранной литературы в области исследования ковалентно комбинированных производных 2-Н-1-бензопиран-2-она (или 2Н-хромен-2-она-кумарина) природного и синтетического происхождения. При этом показано, что в настоящее время исследователи уделяют исключительное внимание к данному классу соединений, исходя из многих точек зрения и интенсивно расширяют области их практического применения, особенно, при профилактики и лечении заболеваний сердечно-сосудистой и иммунной системы организма.

***Ключевые слова:*** *кумарины и их комбинированные производные (мономерные, димерные и тримерные), лекарственные препараты, «структура – активность».*

**Природные кумарины** и их многочисленные синтетические производные являются гетероциклическими соединениями, в основе химического строения которых лежит скелет кумарина. Сюда также относят фурокумарины и пиранокумарины, 4-фенилкумарины (или нео-флавоноиды), терпеноидные кумарины, лигнанокумарины и множества других природных соединений, содержащих в своих структурах ядро кумарина. Кумарины характерны в основном для растений семейств сельдерейных, рутовых, бобовых и др. В них они находятся преимущественно в свободном виде и очень редко – в форме гликозидов.

В зависимости от химического строения кумарины обладают различной физиологической активностью: одни проявляют спазмолитическое действие, другие – капилляроукрепляющую активность. Есть кумарины кураreподобного, успокаивающего, мочегонного, противоглистного, обезболивающего, противомикробного и иного действия. Некоторые из них стимулируют функции центральной нервной системы, понижают уровень холестерина в крови, препятствуют образованию тромбов в кровеносных сосудах и способствуют их растворению. Имеются кумарины, повышающие чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам (их используют

для лечения лейкодермии), обладающие спазмолитическим и коронарорасширяющим действием, ускоряющие заживление язв, стимулирующие дыхание и повышающие артериальное давление. Некоторые кумарины и фурокумарины задерживают деление клеток и поэтому обладают противоопухолевой активностью. Наиболее выражено это у некоторых кумаринов и фурокумаринов, например, остола, пейцеданина, ксантотоксина, прангенина и др.

Необходимо отметить, что хотя первое вещество – родоначальник данного ряда 2Н-1-бензопиран-2-он (кумарин) выделен H.A.Vogel [1,2] из *Coumarouna odorata* (*Dipteryx odorata*) более 196 лет тому назад, химия и фармакология соединений кумаринового ряда получила интенсивное развитие лишь в течение последних 15-20 лет. Это связано с тем, что в последние годы все большее число крупнейших химиков-биооргаников и фармакологов различных стран направляют свои усилия на развитие этой интереснейшей области химии природных соединений, используя при этом самые современные методы исследования физической и органической химии: все разновидности хроматографии, спектроскопии, классической биоорганической химии и рентгено-структурного анализа. За это время учеными различных стран было выделено и изучено более 2500 индивидуальных соединений данного ряда, многие из них получены встречным синтезом, что чрезвычайно важно при внедрении их субстанций в практическую медицину и организации производства лечебных препаратов.

В связи с тем, что более подробные информации по химии и фармакологии различно замещенных производных кумарина представлены в некоторых обзорных статьях и монографиях профессора А.З. Абышева с соавторами [2-7] , в данной статье мы рассматриваем только данные последних лет по ковалентно комбинированным природным и синтетическим производным кумарина.

В связи с вышеизложенным за последний 20-30 лет нами – коллективом химиков, фармакологов, клиницистов и токсикологов проводятся интенсивные поиски наиболее активных индивидуальных соединений среди природных и синтетических производных кумарина с целью создания на их основе новых лечебных препаратов. За это время было изучено более 900 соединений, отобраны наиболее перспективные вещества (см. табл. 1) для углубленного фармакологического, фармацевтического и токсикологического исследования. При этом наши внимания привлекли не только общеизвестные свойства (фотосенсибилизирующее, анти-микробное, антикоагулянтное, гипотензивное, антиаритмическое и др.) этих веществ, но и в процессе экспериментальных исследований были обнаружены такие чрезвычайно важные свойства, как кальцийантагони-

стическое, β-адреноблокирующее, м-холиномиметическое, иммуномодулирующее и противовирусное действия, которые до начало наших исследований для данной группы соединений не были известными.

Таблица 1.

Перечень соединений, отобранных
для более глубоких фармакологических исследований

| № | Название | Происхождение | Действие |
|---|---|---|---|
| 1 | Остол | Природное | Спазмолитическое |
| 2 | Госферол | - | Гипотензивное |
| 3 | Геракленол | - | Гипотензивное |
| 4 | Декурсинол | - | Антиаритмическое, Антиангинальное, β-адреноблокирующее, Антикоагулянтное |
| 5 | Кампестринол | - | Антиаритмическое |
| 6 | Обтусифол | - | Антиангинальное, Седативное |
| 7 | Диуманкал-форте | Синтетическое | Антиангинальное, Антигипертензивное, Антиаритмическое Антиоксидантное, Иммуномодулирующее, Седативное |
| 8 | (Анкардин-форте) | | |
| 9 | Анкардин–ретард (AZT и AZIn) | | |
| 10 | Беказол | - | Антиангинальное |
| 11 | Иммунокор | - | Иммуномодулирующее |
| 12 | Гетеровир-ГА | - | Противовирусное |
| 13 | Гетеровир-НВ | - | Противовирусное |

Результаты этих обширных фундаментальных и прикладных исследований нами подробно изложены в многочисленных публикациях и монографиях [2-7], а для ряда наиболее высокоактивных соединений (диуманкала, декурсинола, обтусифола, иммунокора, беказола и др.), которые успешно прошли доклинические испытания, разработаны соответствующие лекарственные формы (таблетки, растворы и лиофилизаты) и нормативные документы (ФС, ФСП, лабораторные и промышленные регламенты производства, инструкции по медицинскому применению и др.), необходимые для клинических испытаний. Из них субстанция диуманкала, ее Государственный стандартный образец и лекарственные формы (диуманкал–фор-

те и анкардин–форте) в виде таблеток по 0,01г одобрены Фармакологическим Государственным комитетом МЗ РФ как анти-ангинальные средства (протокол N10 от 27.06.96) и успешно прошли клинические испытания в клиниках Санкт-Петербургского НИИ кардиологии имени В.А. Алмазова, Московской медицинской академии имени И. М. Сеченова, Волгоградского медицинского университета, Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова и приказом Министра здравоохранения РФ **разрешен (приказ N202 от 14.07.97) к применению в медицинской практике для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) у взрослых. Результаты данных исследований защищены патентами Российской Федерации (Абышев А. З., Денисенко П. П., Пухов М.П. патент России №1836086; Абышев А. З., Дьячук Г. И. патент России №2155036; Абышев А. З., Агаев Э. М., Марищенко О. В. патент России №2187303).**

Для стандартизации и контроля качества таблеток диуманкала – форте и анкардина – форте в дозе по 0,01 г нами разработана и утверждена Фармакопейным Государственным комитетом РФ фармакопейная статья предприятия (ФСП) на субстанции, лекарственной формы диуманкала и анкардина, а также на Государственного стандартного образца (ГСО) на диуманкала (ФСП 42-01251360-01, Рег. № 000773/01-2001; ФСП 42-012514360-01, Рег. № 000112/01-2001; ФС 42-0074-01, Рег. № 000773/02-2001, соответственно). Получена лицензия № 42/169/2002 для производства, хранения и реализации диуманкала – форте и анкардина – форте, субстанции и ГСО диуманкала. Более подробная информация представлена в соответствующих нормативных документах (ФС, ФСП и регламентах производства) рассматриваемых препаратов.

К настоящему времени для синтезированного комбинированного соединения диуманкала разработана технология получения другой твердой лекарственной формы, а именно в виде таблеток со средней массой 0,16 г (анкардин-ретард-AZT) с использованием водорастворимого носителя PEG-1500, разрешенного к медицинскому применению, который облегчил поступ-ление активного компонента препарата в кровь и позволил препарату длительно циркулировать в кровяном русле. Терапевтическая эффективность препарата при этом не снизилась.

Кроме того, в аналогичных условиях, но с использованием в качестве инертного носителя полиэтиленоксида с молекулярной массой 400 (PEO-400) разработана инъекционная форма препарата в виде 0,1% раствора по 1 мл (анкардин-ретард-AZIn) для внутривенного введения. По данной технологии получены и испытаны 5 серий таблеток и инъекционной формы анкардина-ретард, удовлетворяющих требований ГФ РФ XI-XIII изданий и ФСП 42-012514360-01. Разработка препаратов анкардин-ретард

(AZT и AZIn) и результаты их доклинического исследования защищены **патентами России (Абышев А.З., Э. М. Агаев Э.М.- патент России №2219927; Абышев А.З., Агаев Э.М..- патент России №2255728); Абышев А.З., Крауз В.А., Ивкин Д.Ю..- патент России №2427368).**

Из числа разработанных оригинальных препаратов диуманкал – форте ранее до 2007 года производился на базе научно-производственного комплекса «Химия и технология лекарственных препаратов» СПб. НИИ вакцин и сывороток. Анкардин – форте с 2012 года производится за рубежом – **фирмой Азерфарм** Азербайджанской республики.

Следует отметить, что в зависимости конденсации цикла кумарина с другими гетеро-циклами (фурановым, пирановым и их дигидроаналогами) и степени замещенности (алифати-ческими или циклическими заместителями) данного ядра в растениях и микроорганизмах встречаются ряд ковалентно комбинированных димерных и тримерных производных кумарина, обладающих чрезвычайно важной фармакологической активностью. Некоторые из таких соединений представлены на рисунке 1. Однако синтетические трансформации природных соединений (конъюгирование или комбинирование с другими циклами гетероциклического ряда) с целью разработки биологически активных агентов стали основой активно развивающегося научного направления тонкого органического синтеза. Наибольшее внимание исследователей привлекают нативные соединения, о биологической активности которых имеются достоверные данные. Немаловажным привлекательным фактором при этом является доступность природных метаболитов, обусловленная распространенностью природных источников и сложной технологичностью методов выделения природных веществ. Эффективность поиска и создания новых полусинтетических лекарств во многом определяется правильным выбором исходного соединения, предназначенного для комбинирования. Исследователи должны учитывать не только качество исходных соединений, его доступность, стабильность воспроизводства, безопасность и технологичность методов синтеза, но и структурные особенности самой базовой природной или синтетической молекулы, которые позволяют проводить ее химическую модификацию.

Наличие в определенных участках ее углеродного скелета функциональных групп (гидроксильной, карбоксильной, аминогруппы и т. п.) легче позволяет осуществлять «точечное» воздействие на молекулу и избежать образования ненужных продуктов реакции. С нашей точки зрения соединениями, сочетающими с важной биологической активностью, являются именно новые комбинированные производные кумарина, синтезированные нами за последние годы (см. рис. 2 и 3) [2-7].

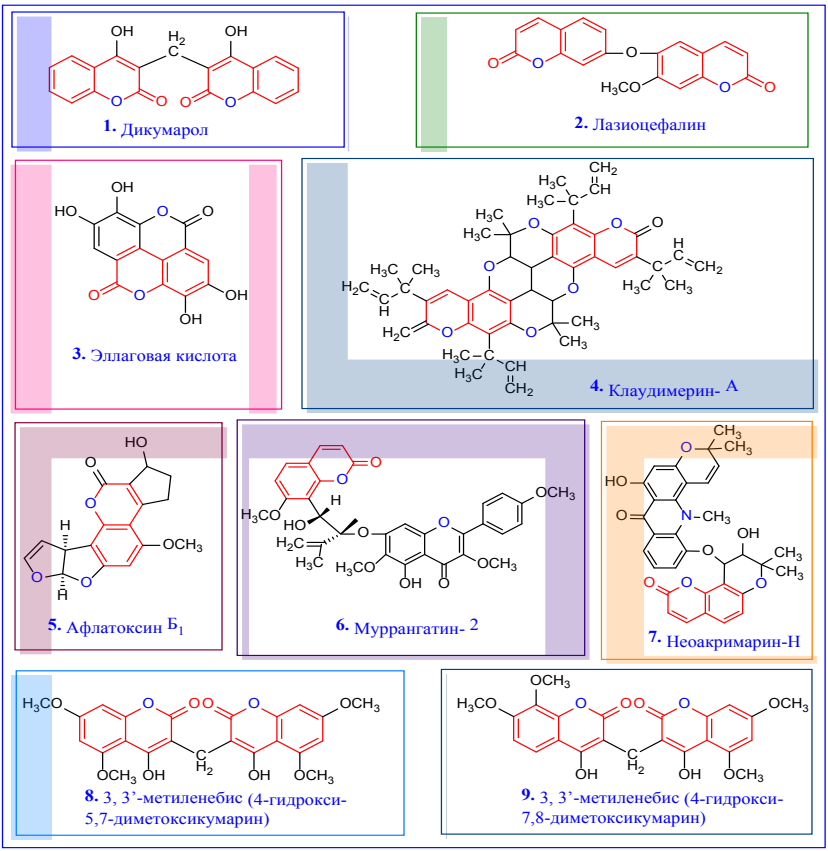



Рисунок 1. Структуры некоторых ковалентно комбинированных производных кумарина, найденных в растениях и микроорганизмах.

Эти соединения, к которым в настоящее время привлечено внимание химиков, биохимиков, фармакологов и клиницистов, представляются интересными и перспективными для создания ряда новых наиболее активных лечебных препаратов с ценным терапевтическим эффектом, особенно, для лечения болезней сердечно-сосудистой системы, злокачественных опухолей и инфекционных заболеваний. Широкие фармакологические исследования указанной группы веществ развернулись сравнительно недавно, но уже в настоящее время препараты кумаринового ряда широко применяются в медицинской практике для лечения многих заболеваний (см. табл. 1).

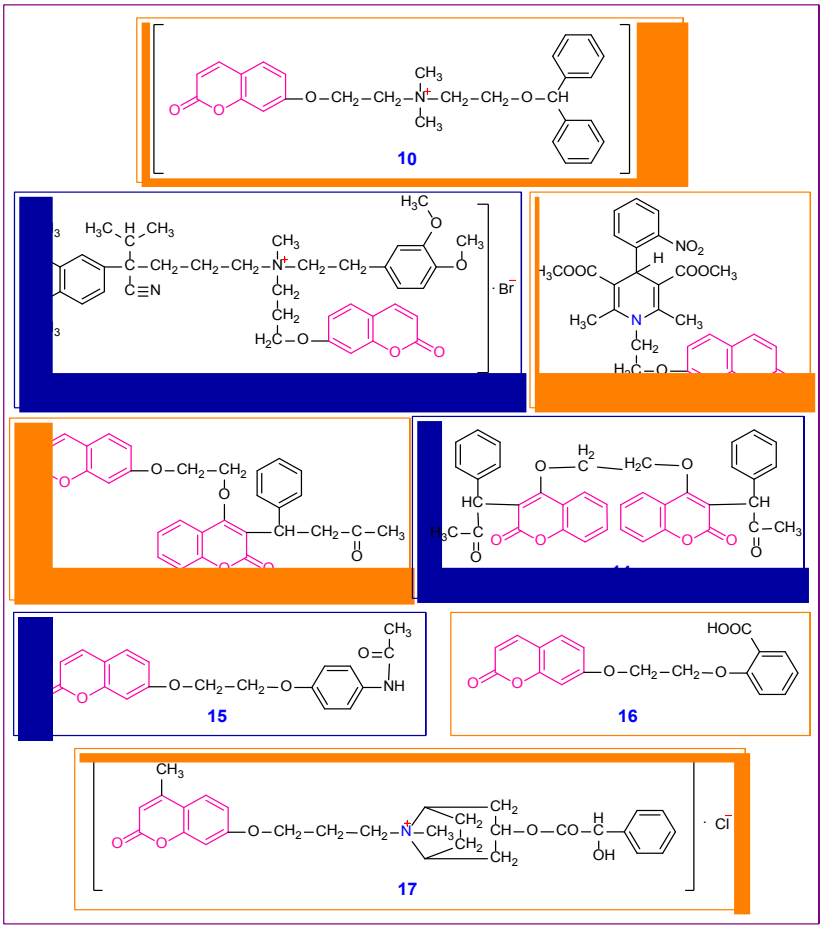



Рисунок 2. Комбинированные лекарственные субстанции: **10** – димедрол-БЭК; **11** – верапамил-БПК; **12** – нифедипин-БЭК; **13** – варфарин-БЭК; **14** – димер варфарина; **15** – парацетамол-БЭК; **16** – салициловая кислота-БЭК; **17 –** гоматропин-4-МПК; **18 –** амантадин-4-МЭК; **19 –** ремантадин-4-МЭК; **20** –димер 4-оксикумарина; **21** – дибазол-7-БЭК.

Эти препараты, как правило, созданы на основе синтетических ковалентно комбинированных производных кумарина, или же, модификацией имеющихся в них заместителей, либо введением в различные положения кумаринового ядра аминоалкильных, сложноэфирных и других радикалов. Однако, следует отметить, что многочисленные индивидуальные кумариновые производные пока не получили всесторонней фармакологической оценки.

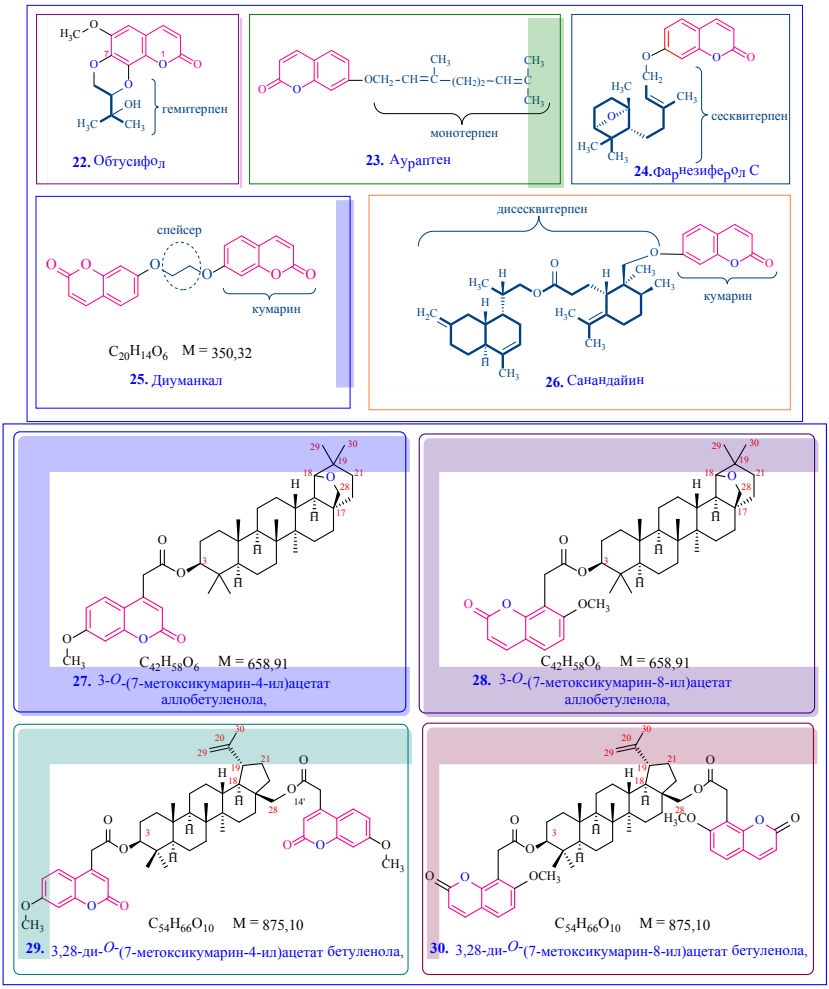



Рисунок 3. Структуры некоторых перспективных комбинированных соединений.

В настоящее время зарубежными авторами также синтезированы и широко опубликованы в мировой литературе [8-18] многочисленные комбинированные соединения. В этих работах в основном представлены результаты синтеза и изучения фармакологических свойств димерных производных кумарина, особенно аналогов дикумарола, ковалентно комбинированных с различными гетероциклическими соединениями. Ниже (см. рис.4, **31-40**) представляем структуры некоторых из них, наиболее перспективных для создания новых высокоактивных лекарственных препаратов.

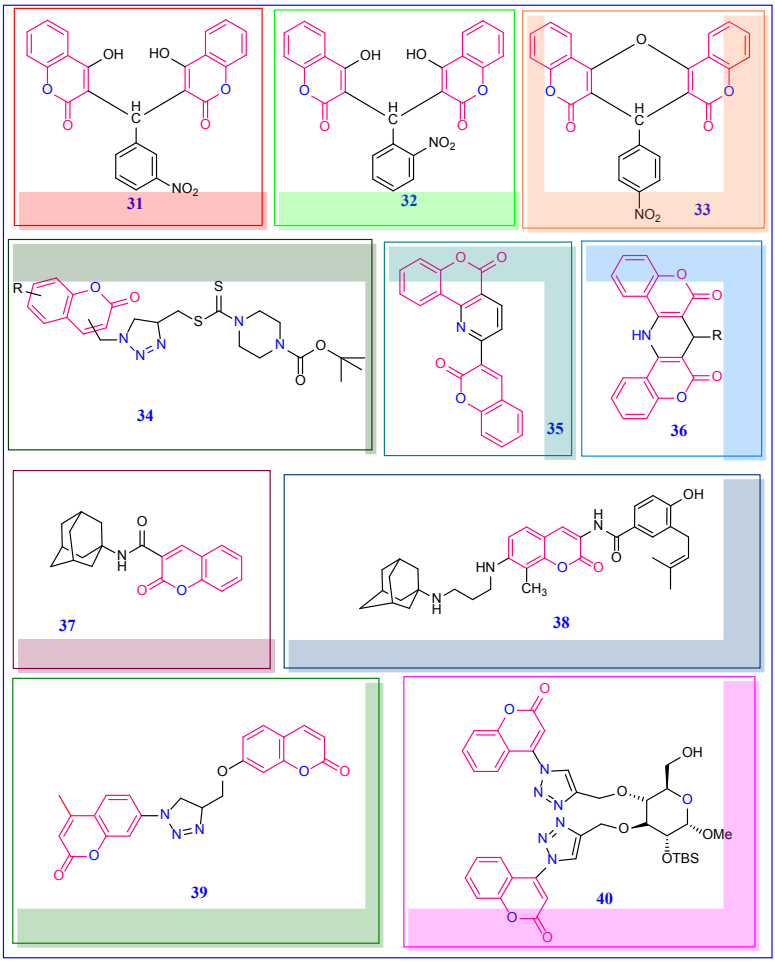



Рисунок 4. Структуры некоторых синтетических
ковалентно комбинированных, различно замещенных кумаринов.

Таким образом, можно заключить, что основная цель синтеза различных комбинированных соединений заключается в создании фармакологически высокоактивных структур из различных биологически активных предшественников. Например, при разработке лекарственных веществ сердечно-сосудистого действия нами [2-7] впервые были осуществлены гибридизации целого ряда природных и синтетических соединений (см. рис. 2,3), обладающих различными биологическими и физико-химическими свойствами, учитывая при этом особенно сосудорасширяющий эффект комбинируемых соединений.

В обзорной работе Kamilia M. Amin et al. [18] это направление развивается на основе некоторых новых производных кумарина и пиримидина. Ими были синтезированы и изучены сосудорасширяющая активность двух групп комбинированных соединений – производными кумарина с пиримидинами и халконами (см. рис. 4) через стадии циклизации предшественников халконов с гуанидингидрохлоридом.

При изучении фармакологических свойств синтезированных комбинированных соединений (см. рис. 1-4) показано, что из них наиболее перспективными являются соединения, полученные при гибридизации кислород- и азотсодержащих гетероциклов.

При этом количественный анализ корреляции между структурой синтезированных соединений и экспериментальных фармакологических данных, например, по сосудорасширяющей активности выполнен методом двумерного 2D-QSAR (Quantitative structure – activity relationship) анализа с учетом их различных физико-химических параметров. Результаты этих исследований показали, что увеличение растворимости в воде, сохраняя хороший гидрофобный характер общей молекулы, является ключевым для поддержания высокой активности релаксации.

Кроме того, основная цель настоящей работы также заключается в гибридизации кумарино-вого фрагмента, как сосудорасширяющий фрагмент с α-пироновым и пиримидиновым циклами, являющимися потенциальными сердечно-сосудистыми средствами, для создания некоторых новых мощных антигипертензивных препаратов.

Таким образом, анализ результатов фармакологической активности изученных комбинированных соединений привело к выводу, что наличие в структуре замещенного приримидино-вого кольца, связанного с кумариновым циклом через NH-группу, свидетельствует о наличии сосудорасширяющей активности. Кроме того, гидрофобные заместители и связанные с ними пространственные эффекты в α-пироновом и пиримидиновом циклах также влияют на наличие сосудорасширяющей активности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Vogel, A. Dissertation on benzo-acid from the Tonka bean and from the Melilotus (sweet clover). // Annalen Der Physik. – 1820. – Vol. *64*. – P. 161-166.

2. Абышев А.З., Агаев Э.М.. Абышев Р.А. Природные и синтетические кумарины и флавоноиды (Монография). //Санкт-Петербург-Баку.: «Издательство» –«Прима». – 2014.463 с.

3. Абышев А.З., Абышев Р.А., Гадзиковский С.В., Нгуен В.Х., Морозова В.А. Противовирусная активность соединений кумаринового ряда (Обзор, Часть 1). // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5. – № 1. – С. 34-41.

4. Абышев А.З., Абышев Р.А., Гадзиковский С.В., Нгуен В.Х., Морозова В.А. Противовирусная активность соединений кумаринового ряда (Обзор, Часть 2). // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5. – № 2. – С. 25-34.

5. Абышев А.З., Абышев Р.А., Гадзиковский С.В., Нгуен В.Х., Морозова В.А. Современное состояние синтеза и исследования анти-ВИЧ активности соединений ряда 2Н-1-бензопиран-2-она (Обзор). // Бутлеровские сообщения. – 2013. – Т. 33. – № 1. – С. 1-21.

6. Абышев А.З., Агаев Э. М., Семенов Е.В. Антагонисты ионов кальция нового поколения (Монография). // Баку.: Изд-во Азербайджанского медицинского университета, 2003. –236 с.

7. Абышев А.З, Агаев Э.М., Керимов Ю.Б., Химия и фармакология природных кумаринов (Монография). – Баку.: Изд-во «Caspian Supplies», 2003. – 112 с.

8. Fernanda G. Medina, Joaqui'n G. Marrero, Mariana Maci'as-Alonso et al. Coumarin heterocyclic derivatives: Chemical synthesis and pharmacological activity (Review). // Natural Product Reports. – Published on 07 July 2015. Berlin.

9. Lisha You, Rui An, Xinhong Wang, Yimin Li. Discovery of novel osthole derivatives as potential anti-breast cancer treatment. //Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2010. – Vol. 20. – N24. – P. 7426-7428.

10. Hai-Yu Zhou, Feng-Quan Dong, Xin-Liang Du et al. Antitumor Activities of Biscoumarin and Dihydropyran Derivatives. //Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2016.

11. Nguyen Manh Cuong, Tran Thu Huong, Pham Ngoc Khanh et al. Paratrimerins A and B, Two New Dimeric Monoterpene-Linked Coumarin Glycosides from the Roots and Stems of *Paramignya trimera. //* Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2015. – Vol. 63. – No. 11. – P. 945-949.

12. Guri L.V. Damu, Sheng-Feng Cui, Xin-Mei Peng et al. Synthesis and bioactive evaluation of a novel series of coumarinazoles. //Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.-2014. – Vol. 24. – N 15. – P. 3605–3608.

13. Jimin Xu, Jing Ai, Sheng Liu et al. Design and synthesis of 3,3′-biscoumarin-based c-Met inhibitors. // Org. Biomol. Chem. – 2014.-Vol.12. – №22. – P. 3721-3734.

14. Oualid Talhi, Michael Schnekenburger, Jana Panning et al. Bis(4-hydroxy-2*H*-chromen-2-one): Synthesis and effects on leukemic cell lines proliferation and NF-κB regulation. //Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 22. – N 11. – P. 3008–3015.

15. Huiping Zhao, Brian S.J. Blagg. Novobiocin analogues with second-generation noviose surrogates. //Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.– 2013. – Vol. 23. – N 2. – P. 552–557.

16. Koneni V. Sashidhara, Manoj Kumar, Ram K. Modukuri. Synthesis and anti-inflammatory activity of novel biscoumarin–chalcone hybrids. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2011. – Vol. 21. – N 15. – P. 4480-4484.

17. Santhosh Penta. Advances in Structure and Activity Relationship of Coumarin Derivatives. //Academic Press is an imprint of Elsevier. 2016.

18. Kamilia M. Amin, Fadi M. Awadalla, Amal A.M. Eissa et al. Design, synthesis and vasorelaxant evaluation of novel coumarin-pyrimidine hybrids. // Biorg. Med. Chem.-2011. – Vol.19.-N20. – P. 6087-6097.

## СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛЕНОЛА

**Абышев А.З.[1], Журкович И.К.[2], Ивкин Д.Ю.[1], Лисицкий Д.С.[2], Нгуен. К.Б.[1]**
**[1]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,**
**[2]Институт токсикологии ФМБА,**
**Санкт- Петербург, Российская Федерация**

В данной работе представлены результаты синтеза, анализа физико-химических и фармакологических свойств четырех комбинированных производных бетуленола. В частности, изучены их структурные особенности, антикоагулянтная и антигипоксическая активность.

***Ключевые слова:*** *бетуленол, кумарин, антикоагулянтная и антигипоксическая активность.*

Одной из актуальных задач современной фармацевтической науки является поиск новых высокоэффективных лекарственных средств, имеющих как природное так и синтетическое происхождение. Среди этих соединений резко выделяется класс тритерпеноидов. Его многочисленные представители обладают широким спектром различных видов биологической активности, достаточно легко подвергаются химической модификации. Бетуленол является естественным тритерпеноидом, и обнаруживается в больших количествах в коре березы (*Betula sp*.L.) [1].

Из многочисленных литературных данных и собственных работ авторов известно, что бетуленол является родоначальником целого ряда биологически активных соединений, у которых существует определенная закономерность взаимосвязи между структурой и активности, особенно, у комбинированных форм (конъюгатов) [1]. В связи с этим, химическая модификация бетуленола является актуальным направлением в области создания новых высокоэффективных лекарственных средств.

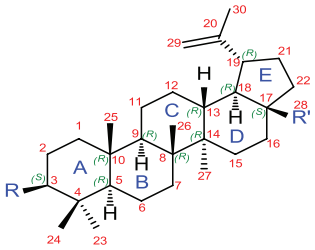
Целью настоящей работы является разработка методов синтеза некоторых сложных эфиров бетуленола, в том числе его комбинированных форм с кумаринами и изучение их строение и биологической активности.

В качестве исходного соединение в синтезе 28-О-гемисукцинат бетуленола (AZ- 1) и 3,28-ди-О-гемифталата бетуленола (AZ-2) использовали двух ангидридов янтарной и фталевой кислот, соответственно. Синтез 3,28-О-ди-(7-метоксикумарин-4-ил)ацетат бетуленола (AZ-3) был осуществлен из бетуленола при помощи водоотнимающего реагента (дициклогексилкарбо-диимида – ДЦГК) и катализатора диметиламинопиридина (ДМАП). Синтез 3,28-О-ди-(7-метоксикумарин-8-ил) ацетат бетуленола (AZ-4) был осуществлен из ключевого интермедиата 7-метоксикумарин-8-уксусной кислоты, которая была получена при окислении остола, по методике ранее разработанной профессором Абышевым А.З. [2].

Строения и физико-химические свойства синтезированных соединений определяли современными химическими и спектральными методами (ИК-, ЯМР- спектроскопии и масс- спектрометрии) (см. табл. 1-3).

Таблица 1.

Структуры производных бетуленола




| Соединения | R | R’ |
|---|---|---|
| **AZ-1** | OH | $R_a$ |
| **AZ-2** | $R_b$ | $R_b$ |
| **AZ-3** | $R_c$ | $R_c$ |
| **AZ-4** | $R_d$ | $R_d$ |

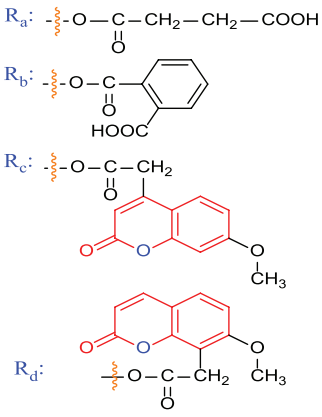


Таблица 2.

Физико-химические свойства синтезированных соединений

| Соединения | Название | Молекулярная формула | Выход, % | Температура плавления, °С |
|---|---|---|---|---|
| **AZ-1** | 28-О-гемисукцинат бетуленола | $C_{34}H_{54}O_5$ | 70,5 | 232-234 |
| **AZ-2** | 3,28-ди-О-гемифталат бетуленола | $C_{46}H_{58}O_8$ | 75,8 | 178-180 |
| **AZ-3** | 3,28- О-ди-(7-метоксикумарин-4-ил) ацетат бетуленола | $C_{54}H_{66}O_{10}$ | 50,0 | 136-138 |
| **AZ-4** | 3,28-О-ди-(7- метокси-кумарин-8-ил) ацетат бетуленола | $C_{54}H_{66}O_{10}$ | 56,7 | 177-180 |

Таблица 3.

Некоторые данные ИК- и $^1$Н-ЯМР-спектров синтезированных соединений

| Соединения | ИК-спектр, см$^{-1}$ | $^1$Н-ЯМР (δ, м.д.) |
|---|---|---|
| **AZ-1** | 1720 (оч.с.) (С=О), 1500-1650 (ср.), 2950 ( с.) ($CH_2$). | 3,90 (д, 1 Н), 4,31 (д, 1 Н), 4,60 (с, 1 Н), 4,70 (с, 1 Н), 5,01 (уш. с, 1 Н). |
| **AZ-2** | 1714- 1736 (оч.с.) (С=О) ,3340( ср.) (ОН) | 0,5 (м-комплекс), 4,12 (д, 1 Н, На-28), 4,54 (д, 1 Н, Нб-28), 4,62 (с, 1 Н, На-29), 4,72 (уш. с, 1 Н, Нб-29), 4,76 (дд, 1 Н, Нα-3), 7,48 (2 уш. с, 2 Н, 2 -СООН). |
| **AZ-3** | 1728,29 (оч.с., уш) (С=О), 1612,56 (оч.с.) (СН=СН) , 1558,55 (ср.), 1514,19 (сл.) | 0,5-5 (м-комплекс), 3,73 (с, 2 Н, 2 Н-11' (-$CH_2$COO), 3,76 (с, 2 Н, 2 Н-11" (-$CH_2$COO), 3,88 (с, 6 Н, 3 Н-13' и 3 Н-13" (-$OCH_3$), 6,24 (уш. с, 2 Н, Н-3', Н-3"), 6,79-6,91 (м, 4 Н, Н-8', Н-8", Н-6', Н-6"), 7,51 (2 дублета, 2 Н, Н-5', Н-5"). |
| **AZ-4** | 1724 (оч.с., уш) (С=О), 1550-1600 (оч.с.) (СН=СН) , 1730 (сл.) (С=О слож. эфир) | 0,5-5 (м-комплекс), 3,76 (с, 2 Н, (-$CH_2$COO), 3,88 (с, 6 Н, (-$OCH_3$)), 6,25 (уш. с, 2 Н, Н-3', Н-3"), 6,75-7,5 (м, 5Н, 6Н). |

Оценки качества синтезированных соединений определяли методами ТСХ и ВЭЖХ. Так как вещество AZ-2 проявил наибольшую активность

среди исследуемых соединений, для него провели также количественную оценку методом ВЭЖХ. При этом было установлено, что содержание действующего вещества в субстанции составляет 99,5%., а примесей исходных компонентов в субстанции составляют : бетуленола – 0,2%, а фталевого ангидридаа – 0,3%. Суммарно – 0,5%.

**Экспериментальная фармакологическая** часть работы выполнена на 24 белых нелинейных половозрелых мышах самцах 18-20 г и на 70 белых нелинейных половозрелых крысах самцах массой 160-200 г, полученных из питомника «Рапполово» РАМН.

Антикоагулянтная активность установлена путем определения протромбинового времени. Анализируемые субстанции вводили (перорально) группе белых беспородных крыс-самцов массой 180-200 грамм (10 особей) в течение недели, контрольной группе крыс вводили тот же объем воды очищенной, препаратом сравнения являлся варфарин. Расчет доз вводимых вещес-тв осуществлялся путем пересчета по молярной эквивалентности дозы субстанции варфарина.

Следует отметить, что *модель гипоксии с гиперкапнией* позволяет оценить состояние организма, находящегося в замкнутом пространстве с повышающейся долей углекислого газа и снижением процентного содержания кислорода в воздухе. Для выполнения данного эксперимента, мышей, получивших за час до этого определённые субстанции, помещают в закрытые герметично стеклянные банки объёмом 250 мл, которые переворачивают вверх дном и опускают в поднос с водой для предотвращения попадания свежего воздуха. Засекают время от начала проведения опыта до момента смерти особи.

При анализе результатов, полученных в процессе определения антикоагулянтной активности синтезированных соединений, установлено, что исследуемые соединения не обладают данным видом активности, так как полученные результаты сравнимы с данными контрольного опыта и были значительно ниже протромбинового времени варфарина (см. табл. 4).

Таблица 4.

Результаты определения антикоагулянтной активности синтезированных соединений

| № п/п | Исследуемая субстанция | Протромбиновое время, сек. |
|---|---|---|
| 1 | Варфарин | 37,4+2,8 |
| 2 | Бетуленол | 20,8 ± 0,8 |
| 3 | **AZ-1** | 20,1 + 1,5 |
| 4 | **AZ-2** | 19,5 + 1,3 |
| 5 | **AZ-3** | 20,9 ±1,20 |

| № п/п | Исследуемая субстанция | Протромбиновое время, сек. |
|---|---|---|
| 6 | **AZ-4** | 18,2 ± 1,4 |
| 7 | ДМСО | 17,8± 1,7 |

При определении антигипоксической активности на модели гипоксии с гиперкапнией были получены следующие результаты: в данных условиях бетуленол проявил себя как про-гипоксант, вещество AZ-3 активностью не обладает, так как его активность сравнима с контролем (ДМСО), слабой активностью обладает вещество AZ-1, лучшие результаты показали соединения AZ-2 и AZ-4(см. табл. 5).

Таблица 5.

Результаты определения антигипоксической активности синтезированных соединений

| № п/п | Исследуемая субстанция | Результат, мин. |
|---|---|---|
| 1 | ДМСО | 45,4±2;3 |
| 2 | Бетуленол | 38,6+5,0 |
| 3 | **AZ-1** | 50,0±6,6 |
| 4 | **AZ-2** | 60,6±7,0 |
| 5 | **AZ-3** | 44,4+7,0 |
| 6 | **AZ-4** | 55, 0+3,8 |

Исходя из полученных экспериментальных данных исследуемые соединения можно расположить в следующий ряд:

Бетуленол < AZ-3 = ДМСО < AZ-1 < AZ-4 < AZ-2.

Так так AZ-2 и AZ-4 проявили самую высокую активность, для них по ГОСТу-32296-2013 [3] была определена $ЛД_{50}$, которая превышала 2000 мг/кг, что позволяет отнести данные вещества к малотоксичным.

Таким образом, в процессе проведенных химико-фармакологических исследований впервые установлено, что из числа синтезированных комбинированных производных бетуленола некоторые на модели гипоксии с гиперкапнией обладают антигипоксической активностью. Наиболее выраженной активностью обладают комбинированные субстанции AZ-2 и AZ-4. Следовательно, данные соединения рекомендуется для более глубоких доклинических фармакологических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абышев А.З. Природные и снтетические тритерпеноиды / А.З. Абышев, В.Х. Нгуен // Санкт-Петербург.: Издательство «Арт-Экспресс» 2015. – 284 с.

2. Абышев А.З. Природные и снтетические кумарины и флавоноиды / А.З. Абышев, Э.М. Агаев, Р.А. Абышев // Баку – «Наука и образование», – 2014, 482 с.

3. ГОСТ 32296-2013 Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы [Текст]. – Введ. 01.08.2014. – М. : Стандартинформ, 2014. – 12 с.

## СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ВАРФАРИНА

**Абышев А.З.[1], Журкович И.К.[2], Ивкин Д.Ю.[1], Лисицкий Д.С.[2], Нгуен. К.Б.[1]**
**[1]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,**
**[2]Институт токсикологии ФМБА,**
**Санкт- Петербург, Российская Федерация**

Разработаны методы синтеза 6 производных варфарина, из которых три являются комбинированными. Изучены их структурные особенности, физико-химические свойства и антикоагулянтная активность.

***Ключевые слова:*** *кумарин, варфарин, антикоагулянтная активность.*

Тромбоэмболия сосудов разной локализации занимает одно из ведущих мест среди причин инвалидизации, смертности и сокращения средней продолжительности жизни населения, которые определяют необходимость широкого применения в медицинской практике препаратов с антикоагулянтными свойствами. Антикоагулянты непрямого действия (антагонисты витамина К) являются краеугольным камнем современной противотромботической терапии.

Доказательные исследования показали высокую эффективность антикоагулянтов непрямого действия для предупреждения и лечения венозной тромбоэмболии, профилактики системных эмболий, ассоциированных с фибрилляцией предсердий или искусственными клапанами сердца, предотвращения инсульта и повторного инфаркта миокарда [1].

Варфарин является наиболее часто применяемым антикоагулянтом данной группы лекарственных препаратов. Однако использование варфарина в медицинской практике ограничено ввиду его тяжелых побочных эффектов. Среди них нужно выделить возможность возникновения серьезных кровотечений [2].

В связи с этим целенаправленный поиск и синтез новых модифицированных эффективных лекарственных средств на основе молекулы варфарина и изучение их биологической активности является весьма актуальным научным направлением.

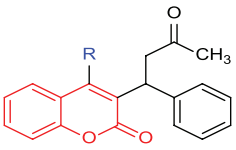
В данной статье представлены результаты синтеза, анализа физико-химических и фармакологических свойств некоторых производных варфарина. При этом в качестве ключевых интермедиатов в синтезе целевых продуктов, например, комбинированных соединений AZ-5 и AZ-4 использовали соединения 4-бромэтоксикумарин и 7-бромэтоксикумарин, которые были получены по методикам ранее разработанными профессором Абышевым А.З. [2]. Синтез AZ-1 был осуществлен ацилированием варфарна уксусным ангидридом в качестве сильных ацилирующих агентов.

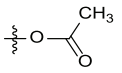
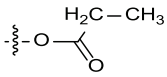
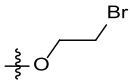
Строения и физико-химические свойства синтезированных соединений определяли современными химическими и спектральными методами (ИК-, ЯМР- спектроскопии и масс-спектрометрии) (см. табл. 1-3).

Оценки качества синтезированных соединений определяли методами ТСХ и ВЭЖХ. Так как AZ-5 проявил наибольшую активность среди исследуемых соединений, для него также провели количественную оценку методом ВЭЖХ. При этом установили, что содержание действующего вещества в субстанции составляет 99,5%, а примесей исходных компонентов в субстанции составляют: 7-бромэтоксикумарина – 0,2%, а варфарина– 0,3%. Суммарно – 0,5%.

Таблица 1.

Структура производных варфарина




| Соединения | Название | R |
|---|---|---|
| **AZ-1** | 4-ацетат варфарина |  |
| **AZ-2** | 4- пропионат варфарина |  |
| **AZ-3** | 4-Бром-этокси-варфарин |  |

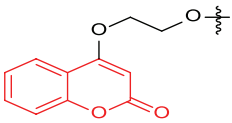
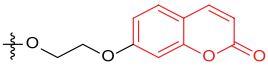
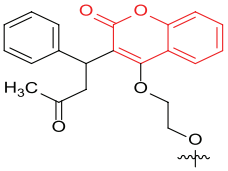
| Соединения | Название | R |
|---|---|---|
| **AZ-4** | 4-кумаринил-этокси-варфарин |  |
| **AZ-5** | 7-кумаринил-этокси-варфарин |  |
| **AZ-6** | Димер-варфарина |  |

Таблица 2.

Физико-химические свойства синтезированных соединений

| Соединения | Молекулярная формула | Выход, % | Температура плавления, °С |
|---|---|---|---|
| **AZ-1** | $C_{21}H_{18}O_5$ | 89% | 116-118 |
| **AZ-2** | $C_{22}H_{20}O_5$ | 50% | 134-136 |
| **AZ-3** | $C_{21}H_{19}BrO_4$ | 30% | 87-90 |
| **AZ-4** | $C_{30}H_{24}O_7$ | 42% | 198-200 |
| **AZ-5** | $C_{30}H_{24}O_7$ | 38% | 210-212 |
| **AZ-6** | $C_{40}H_{34}O_8$ | 28% | 192-195 |

Таблица 3.

Некоторые данные ИК- и $^1$H-ЯМР -спектров синтезированных соединений

| Соединения | ИК-спектр, см$^{-1}$ | $^1$H-ЯМР (δ, м.д.) |
|---|---|---|
| **AZ-1** | 1763 (оч.с.), 1720 (с.), 1454-1627 (ср.) | 2,1 (с, 3H), 2,51 ( с. 3H), 3,49 (д., 2H), 4,85 ( т, 1H), 7,22-7,52 (м-комплекс) |
| **AZ-2** | 1626 (C=O в алифатической цепочке), 1718 (C=O в бензопирановом цикле), 1774 (сложноэфирная группа) | 1,38 (т, J = 7.53 Гц, 1H), 2,19 ( с. 1H), 2,83 (дк., J = 7.49, 2.64 Гц, 1H), 3,48 (ддд, J = 41.40, 18.14, 7.02 Гц,1H), 7,33-7,17 (м, 1H), 7.36 (дд. J =11.02, 42 Гц, 1H), 7.52-7.46 (м, 1H) |

| Соединения | ИК-спектр, см$^{-1}$ | $^{1}$Н-ЯМР (δ, м.д.) |
|---|---|---|
| **AZ-3** | 1720 (С=О в бензопирановом цикле), 1455-1565 (-СН=СН- в аром. цикле) | 1,25 (т,1Н),1.80 (с.,1Н), 2,0 (с. 4Н), 3.00- 5.20 (м., 7Н), 7.0-8.0 (м. 9Н) |
| **AZ-4** | 1622 (оч.с.), 1710 (с.), 1454-1564 (ср.) | 2,1 (с, 3Н), 4,62-4,71 (д, 4Н), 3,5 (д., 2Н), 4,98 ( т, 1Н), 7,2-7,7 (м-комплекс) |
| **AZ-5** | 1778 (оч.с.), 1718 (с.), 1454-1635 (ср.) | 2,1 (с, 3Н), 3,2 (д, 4Н), 4,71 (д., 2Н), 6,95-7,5 (м-комплекс) |
| **AZ-6** | 1624 ( С=О в алифатической цепочке), 1722 (С=О в бензопирановом цикле), 2926, 3101 (– $CH_2$-$CH_2$-) | 2.19 (д, J = 7.01 Гц, 1Н), 3.08 (дд, J = 18.32,4-83 Гц, 1Н), 4.15 (тд, J = 21.78, 10.90 Гц, 1Н), 4.69- 4.57 (м, 1Н), 4.93-4.84 (м, 1Н), 5.12 (дд, J = 10.32, 10.32 Гц, 1Н), 7.39-7.14 (м, 1Н), 7.58-7.47 (м, 1Н), 7.93 (дд, J = 7.91, 1.09 Гц, 1Н) |

**Экспериментальная фармакологическая часть** работы выполнена на 24 белых нелинейных половозрелых мышах самцах 18-20 г и на 70 белых нелинейных половозрелых крысах самцах массой 160-200 г, полученных из питомника «Рапполово» РАМН.

Антикоагулянтную активность устанавливали путем определения протромбинового времени. Анализируемые субстанции вводили (перорально) группе белых беспородных крыс-самцов массой 180-200 грамм (10 особей) в течение недели, контрольной группе крыс вводили тот же объем воды очищенной, препаратом сравнения являлся варфарин. Расчет доз вводимых веществ осуществляли путем пересчета по молярной эквивалентности дозы субстанции варфарина.

Определение острой токсичности субстанции определяли методом фиксированной дозы. Группе животных одного пола, используя пошаговую процедуру, дали фиксированные дозы 5, 50, 300 и 2000 мг/кг (в особых случаях можно рассматривать дополнительную фиксированную дозу 5000 мг/кг). Начальная доза подбирается на основе прицельного исследования, так как доза предполагает воспроизведение некоторых признаков токсичности, не причиняя сильных токсических действий или летального исхода. Затем группам животных могут вводиться более высокие либо низкие дозы, это зависит от наличия или отсутствия признаков токсичности, или летального исхода. Процедура продолжается до тех пор, пока доза не приведет к выраженной токсичности или пока не будет зафиксирован один случай смерти, а также до тех пор, пока не будет наблюдаться

отсутствие реакции при введении наибольшей дозы или пока не наступит смерть при наименьшей дозе.

По результатам исследований было установлено, что протромбиновое время субстанций AZ-6 (димер варфарина) оказалось на уровне контрольного опыта, а AZ-4 меньше протромбинового времени препарата сравнения – варфарина. Это свидетельствует о том, что димер варфарина не обладает антикоагулянтной активностью, а соединение AZ-4 проявляет слабое антикоагулянтное свойство. Протромбиновое время веществ AZ-5 и AZ-1 оказалось больше проторомбинового времени препарата сравнения. При этом стоит отметить, что данный показатель у вещества AZ-5 немного превышает значение показателя вещества AZ-1. Из этого можно сделать вывод, что субстанции AZ-5 и AZ-1 обладают более высокой антикоагулянтной активностью в сравнении с варфарином. Таким образом антикоагулянтная активность возрастает в ряду AZ-6 <AZ-4 < варфарин < AZ-1 < AZ-5 (см. табл. 4).

Таблица 4.

Результаты определения протромбинового времени

| **Препарат** | **Протромбиновое время, сек.** |
|---|---|
| Диметилсульфоксид (группа контроля) | 17,8±1,7 |
| Варфарин (группа препарата сравнения) | 37,4±2,8 |
| AZ-5 | 41,2±2,3 |
| AZ-4 | 21,8±1,3 |
| AZ-1 | 40,4±1,4 |
| AZ-6 | 11,4±0,9 |

В связи с тем, что вещества AZ-5 и AZ-1, проявили самую высокую активность, для них по ГОСТу-32296-2013 [3] была определена $ЛД_{50}$, которая превышала 2000 мг/кг, что позволяет отнести данные вещества к малотоксичным (см. табл. 5).

Таблица 5.

Результаты определения острой токсичности

| **Субстанция** | **$ЛД_{50}$, мг/кг** |
|---|---|
| AZ-5 | >2000 |
| AZ-1 | >2000 |

Исходя из результатов исследования острой токсичности, проведённой на белых беспородных мышах, исследуемые соединения являются

менее токсичными, чем варфарин. Испытания специфической активности на двух видах животных (крысы и кролики) показало более высокий антикоагуляционный эффект, чем у препарата сравнения. Безопасность применения соединений AZ-5 и AZ-1 подтверждена гистологическими исследованиями.

Таким образом, в процессе проведенных химико-фармакологических исследований установлено, что из числа синтезированных комбинированных соединений некоторые обладают антикоагуляционной активностью. Наиболее выраженной активностью обладает субстанция AZ-5. Это свидетельствует о получении структурного аналога варфарина со схожей антикоагулянтной эффективностью, но гораздо менее токсичного, чем базовая молекула. Следовательно, данное соединение рекомендуется для более глубоких доклинических и клинических фармакологических исследований с целью внедрения субстанции AZ-5 в медицинскую практику в качестве непрямого антикоагулянта.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Абышев А.З. Антагонисты ионов кальция нового поколения / А.З. Абышев, Э.М. Агаев, Е.В. Семенов // Баку – «Типография Азерб. медуниверситета», – 2003, 236 с.

2. Абышев А.З. Природные и снтетические кумарины и флавоноиды / А.З. Абышев, Э.М. Агаев, Р.А. Абышев // Баку – «Наука и образование», – 2014, 482 с.

3. ГОСТ 32296-2013 Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы [Текст]. – Введ. 01.08.2014. – М. : Стандартинформ, 2014. – 12 с.

## СРАВНЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ МИНЕРАЛЬНЫХ СОСТАВОВ ПЛОДОВ, ЛИСТЬЕВ И КОРНЕЙ В СЫРЬЕ МОРИНДА ЦИТРУСОЛИСТНАЯ (MORINDA CITRIFOLIA L.)

**Агбади Р. К., Каухова И.Е., Кутлушина А.У.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Изучение содержания токсичных элементов в растениях важно, так как определяет его степень применения в медицине. Моринда цитрусо-

листная содержит ряд химических элементов. В связи с этим, проведены лабораторные исследования для определения степени токсичности трех частей этого растения. В итоге корни Моринды цитрусолистной показали наименьший профиль токсичности.

***Ключевые слова**: Моринда цитрусолистная, токсичность, плоды, листья, плоды.*

**Введение**

Моринда цитрусолистная, которая имеет популярное название Нони (Noni), является тропическим вечнозеленым растением, входящим в семейство Мареновые (Rubiaceae). Предки полинезийцев, народа южной части Тихого океана, обнаружили Нони около 2000 лет назад [1,3]. Разные виды Моринды имеют разные географические ареалы распространения: в Австралии, Карибском бассейне, Северной и Южной Америке, Азии и Африке (Гана, Нигерия, Слоновая кость). По морфологическому строению Нони представляет собой куст или маленькое дерево, 3-10 м высотой. Листья Нони имеют овальную форму и мясистый с тиснением внешний вид, они слегка морщинистые, цвет варьируется от зеленого до желтого и почти белого цвета во время сбора. Спелые фрукты обильно выделяют масляную кислоту и имеют прогорклый запах. Мякоть сочная и горькая, цвет тусклый желтый или беловато-желтый, после созревания плода возникают многочисленные жесткие треугольные красновато-коричневые ямки, каждая из которых содержит четыре семени [1,2,3]. Корень может быть больше, чем 10 см в диаметре, коричневого цвета снаружи и имеет темно-желтую ткань внутри. Кора корней слегка горьковатая на вкус; однако, основная ткань корня не горькая. Экстракт корня (1600 мг/кг) показал анальгезирующую активность, сходную с действием морфина (75% и 81% защиты, используя экстракт нони и морфин соответственно), и был не токсичен [4].

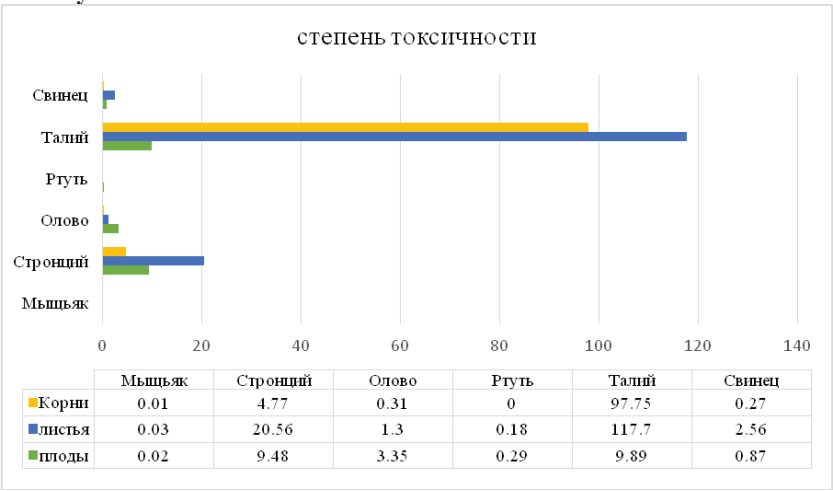
**Экспериментальная часть**

Проанализированы плоды, листья и корни Моринды цитрусолистной, собранные в 2015 г. в Гане.

Исследование проводили с помощью метода масс-спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС), метода, обладающего высокой чувствительностью и селективностью и позволяющего определять в одной пробе содержание токсичных элементы после специальных подготовок проб [5]. Аналитические исследования выполнены в научно-исследовательской лаборатории элементного анализа ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Для проведения исследований использовали по 3 пробы каждого образца. Представленные данные обработаны статистически и выражены как средне арифметические со стандартным отклонением (SD). Для оценки различий между экспериментальными данными исполь-

зовали критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне вероятности P≤0,05.

**Результаты**




| | Мышьяк | Стронций | Олово | Ртуть | Талий | Свинец |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Корни | 0.01 | 4.77 | 0.31 | 0 | 97.75 | 0.27 |
| листья | 0.03 | 20.56 | 1.3 | 0.18 | 117.7 | 2.56 |
| плоды | 0.02 | 9.48 | 3.35 | 0.29 | 9.89 | 0.87 |

Рисунок 1. Определение токсичных элементов в различных частях Моринды цитрусолистной (единицы измерения – мкг/ 1 г сырья).

**Заключение**

Таким образом на основании полученных результатов (см. рис. 1) можно сделать вывод о том, что корни Моринды цитрусолистной содержат наименьшую сумму таких токсических элементов как Свинец, Талий, Ртуть, Олово, Стронций и Мышьяк.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Agbadi R.K., Kaukhova I.E, Kutlushina A.U.; A Comparative investigation of the Elemental composition of the Fruits, Leaves and Roots of Morinda citrifolia. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy (***Phytopharm 2016***): 7.

2. Agbadi R.K., Kaukhova I.E, Kutlushina A.U.; Comparative Studies of Phytochemical Constituents found in the Fruits, Roots and Leaves of Morinda citrifolia plant. Emerging Trends in Drug Developments. Oct 2015.

3. Wang M Y.; Brett J WEST; C Jarakae Jensen; Diane Nowicki; Su Chen; Afa K Palu; Gary Anderson. Morinda citrifolia (Noni): A literature review and recent advances in Noni research. *Acta Pharmacol Sin* **2002** Dec; 23 (1 2): 1127-1141.

4. Chan-Blanco Y, Vaillant F, Perez AM, Reynes M, Brillouet JM, Brat P. The noni fruit (Morinda citrifolia L.): A review of agricultural research,

nutritional and therapeutic properties. J Food Compost Anal. 2006;19(6-7): 645-654.

5. Подунова Л.Г., Скачков В.Б., Скальный А.В. и др. Методика определения микроэлементов в диагностических субстратах атомной спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой. Методические рекомендации, утвержденные ФЦГСЭН МЗ РФ 26.03.2003. М.: ФЦГСЭН МЗ РФ. 2003. – 50 с.

## ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОИЗВОДСТВЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ

**Акамова А.В., Голант З.М.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В работе рассмотрен ряд инновационных технологий, способных обеспечить достаточно высокое содержание комплекса биологически активных веществ в лекарственном препарате, а также выделить индивидуальные вещества.

***Ключевые слова:*** *фитопрепараты, биологически активные вещества, ультразвуковая экстракция, криоизмельчение, лиофилизация, сверхкритическая экстракция, двуокись углерода.*

В настоящее время лекарственные растения, содержащие комплекс биологически активных веществ (БАВ), являются ценным источником получения эффективных и безопасных препаратов для фармакологической коррекции патологических состояний различного генеза. В последние годы пристальное внимание фармакологов, фитохимиков и технологов привлекают современные технологии фитопрепаратов, все возрастающий интерес к которым связан, прежде всего, с перспективой создания лекарственных средств, обладающих высокой и многовекторной биологической активностью на фоне приемлемого профиля безопасности. По данным Государственного реестра лекарственных средств на сегодняшний день 40% ассортимента представлено препаратами, разработанными на основе лекарственного растительного сырья, а выделение индивидуальных веществ является одним из центральных векторов в разрезе разработки фитопрепаратов [1].

*Целью работы* было провести сравнительный анализ современных базовых технологий, используемых при разработке препаратов на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС).

*Ультразвуковую экстракцию* сегодня по праву можно считать эффективным способам извлечения биологических активных веществ, а применение механизма комбинированного ультразвукового воздействия позволяет ускорить процесс экстрагирования более чем на порядок и повысить выход БАВ [2].

*Криоизмельчение,* предполагающее механическое воздействие на ЛРС в условиях низких температур, обеспечивает сохранение не только уровня БАВ, но и биологической активности конечного продукта, т.к. в диапазоне сверхнизких (-35-70° С) температур разрыв клеточных оболочек происходит по границам клеток, что предотвращает разрушение активного компонента [3].

*Сублимационная сушка (лиофилизация)* сегодня активно используется в фармацевтической, косметической и пищевой промышленности. При лиофилизации экстрагент из полученного традиционным методом жидкого экстракта удаляют путем возгонки под вакуумом при температуре до 70°С, что является более щадящим режимом высушивания.[3]

*$CO_2$-экстракция* также получила достаточно широкое распространение. Стоит отметить, что в докритическом состоянии сжиженная двуокись углерода имеет свойства жидкости, а в сверхкритическом состоянии газы проявляют как свойства жидкости с очень высокой способностью к растворению, так и свойства газов, что способствует возрастанию массообменного потенциала, а соответственно более полной экстракции целевого продукта из ЛРС. При этом докритическая газовая экстракция позволяет проводить экстракцию и отгонку при температуре растворителя 0-28 °С, что очень важно для выделения термолабильных БАВ [4].

Обращает на себя внимание тот факт, что растворяющая способность сверхкритических газов в значительной степени зависит от физических параметров (температура, давление). Таким образом, варьирование величин указанных показателей способно изменять свойства растворителя, что, в свою очередь, позволяет получить как отдельные фракции, так и сумму фракций, а также фракции высокой степени очистки. Кроме того, в условиях сверхкритической флюидной экстракции хорошо регенерирует экстрагент. При этом углекислый газ является безопасным и доступным экстрагентом [4].

Установлено, что докритическая экстракция наиболее эффективна при получении универсальных многокомпонентных смесей, сверхкритическая же экстракция, способствующая быстрому извлечению из сырья определенных веществ или групп веществ, оптимальна для производства субстанций [1, 4].

Таким образом, обобщая все вышеизложенное, есть основания заключить, что внедрение перспективных технологий обработки лекарственного растительного сырья, позволяющих получить высококачественный продукт с хорошим выходом, полноценным использованием шрота и мак-

симальной регенерацией растворителя, является центральным направлением расширения номенклатуры эффективных растительных препаратов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Немятых О.Д., Акамова А.В. Производство фитопрепаратов: опыт и перспективы в России// VIII НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ, Науковий симпозіум СОЦІАЛЬНА ФАРМАЦІЯ: СТАН, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ»; Харьков 15-16 сентября 2016 года.

2. СПОСОБ ЭКСТРАКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ: пат. 2390364 Российская Федерация: МПК B01D11/00 (2006.01), B01J19/10 (2006.01) / Е.Р. Давидов, П.С. Каныгин, О.А. Фракин, И.В.Черемнов; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью "ПРОФ БИЗНЕС". – № 2008151906/15; заявл. 29.12.2008; опубл. 27.05.2010, [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://bd.patent.su/2390000-2390999/pat/servl/servlet86f9.html (Дата обращения 23.09.2016).

3. Осецкий А.И., Грищенко В.И., Гольцев А.Н., Кравченко М.А., Стрючкова Е.В. Криогенные технологии в производстве фармацевтических, косметических, агротехнических препаратов и биологически активных пищевых добавок // Проблемы криобиологии. – 2009. – Т. 19, № 4. – С. 488-499.

4. Могилюк В., Добровольный А. Сверхкритическая флюидная экстракция растительного сырья: перспективная технологическая платформа для фармацевтической промышленности.// «Фармацевтическая отрасль» – 2015; 1(48): 62-68.

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ В ПЕРВИЧНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ БЕЛКА ЦИТРАТСИНТАЗЫ ИЗ ГРИБА-ПРОДУЦЕНТА ASPERGILLUS NIGER

**Алексеев К.В., Комов В.П.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В данной работе представлены возможности идентификации по первичной структуре белка цитратсинтазы гриба *A. niger* Л-4 сигнальных последовательностей, транспортных мотивов и сайтов расщепления, ограниченного протеолиза, с привлечением биоинформатических программных средств.

***Ключевые слова:*** *цитратсинтаза, процессинг, транспорт белков, биоинформатика Aspergillus niger.*

Ранее нами была получена копия гена цитратсинтазы (ЦС) гриба-продуцента лимонной кислоты *A.niger* Л-4 [1]. По полученным в результате секвенирования гена нуклеотидным последовательностям программными методами была определена аминокислотная последовательность, продемонстрировавшая 99% сходство с ЦС из других штаммов вида *A. niger*. Полученная аминокислотная последовательность была проанализирована на наличие сигнальных последовательностей, транспортных мотивов и сайтов расщепления, ограниченного протеолиза, и др.

Цитратсинтаза (ЦС), как правило, обнаруживается в митохондриях, однако у дрожжей, растений и некоторых грибов обнаружены пероксисомные и цитозольные изоформы. В работе Рюйтера и др [2] показано, что помимо митохондриальной транспортной последовательности (МТП) в аминокислотной цепи ЦС гриба содержится пероксисомальная сигнальная последовательность. Поэтому было решено протестировать первичную последовательность белка ЦС на наличие возможных сигнальных последовательностей и сайтов ограниченного протеолиза.

Анализ аминокислотной последовательности ЦС посредством программного средства MITOPROT, специализированного на поиске и предсказании митохондриальных транспортных мотивов, показал, что в ней с 96% вероятностью содержится специфическая митохондриальная адресная/транспортная последовательность МТП: MASTLRLGTSALRSTSIA AKPVVQSAAFNGLRCY|S, состоящая из 35 аминокислот, обогащенная основными, и, судя по высокому алифатическому и среднему значению индекса гидрофобности GRAVY (Grand average of hydropathicity) 92,06 и 0,350, соответственно, обладающая амфифильными свойствами. Сайт расщепления подчеркнут и отмечен вертикальной чертой. Полученные данные по сигнальным последовательностям были подтверждены с помощью комплексного программного средства TargetP 1.1 Server, которое также показало отсутствие в последовательности ЦС иных сигнальных мотивов.

Эти данные противоречат результатам Рюйтера, который показал, что аминокислотная цепь ЦС помимо МТП содержит пероксисомальную сигнальную последовательность (ПТП) – AKL на С-конце [2]. Поэтому было решено провести целенаправленный анализ ЦС гриба *A. niger* на наличие ПТП с привлечением специализированного на поиске данных мотивов программного обеспечения: Target Sequence Predictor и PTS1 predictor.

При более детальном анализе последовательности, было показано, что обнаруженная ранее ПТП, соответствующая, наиболее распространённому и эволюционно высококонсервативному сигнальному мотиву, представляющему собой консенсусный трипептид S/A-K/R-L/M, с большой вероят-

ностью является случайным совпадением. Это может быть объяснено тем, что со времени опубликования работы [2], данный мотив был расширен до 12 аминокислот и в нем были выявлены необходимые для правильного функционирования паттерны, которые в нашем случае обнаружить не удалось. Тем не менее полностью отрицать отсутствие пероксисомального сигнального мотива в аминокислотной последовательности ЦС гриба *A. niger* Л-4 без эмпирического доказательства нельзя, несмотря на то, что в литературе нет экспериментальных подтверждений немитохондриальной локализации данного фермента у грибов вида *A. niger* [3].

Аминокислотную последовательность ЦС гриба *A. niger* также тестировали на наличие аргининовых и лизиновых пропептидных сайтов протеолиза – общего Arg(R)/Lys(K) мотива протеолитического расщепления пропротеинов, характерного для пост-трансляционной модификации секреторных биологически активных полипептидов и энзимов посредством ProP 1.0 и программного средства SignalP 4.1 на наличие иных сигнальных последовательностей и сайтов протеолиза. Тестирование показало, что иных сигнальных последовательностей и мотивов расщепления, кроме найденного выше митохондриального обнаружено не было.

В первичной последовательности ЦС гриба с помощью ряда инструментальных программных средств ExPASy Proteomics tools (http://www.expasy.org/proteomics) не было обнаружено сайтов модификации анкорными группами. Однако по результатам анализа базы данных (БД) PROSITE было предсказано потенциальное наличие сайтов миристоилирования и гликозилирования, что может указывать на то, что белковая молекула хотя и не зафиксирована жестко в мембране, но имеет примембранную локализацию и по всей видимости может быть слабо ассоциирована с ее микродоменами. В этом случае наиболее вероятной представляется ассоциация ЦС с внутренней поверхностью внутренней мембраны митохондрий, реализованная за счет электростатических и/или слабых и гидрофобных взаимодействий с интегральными и/или периферическими белками и/или липидными рафтами [4].

В ходе исследования была выявлена почти полная идентичность ЦС из грибов вида *A. niger* и высокая степень сходства с ЦС организмов из других таксонов. Это свидетельствует о высокой консервативности структуры ЦС у эукариот, что также может быть проиллюстрировано результатами оценки эффектов одноаминокислотных замен на функцию белка с помощью программного средства SNAP2 (https://rostlab.org/services/snap2web) рис. 1 (рамкой отмечена МТП, ниже показана увеличенная область, синим – нейтральные одноаминокислотные замены, не оказывающие эффекта на функциональность протеина, красным – оказывающие существенное воздействие). Наибольшие различия в структуре ЦС

из различных организмов наблюдаются в линкерных областях, которым примерно соответствуют синие области на рис.1.

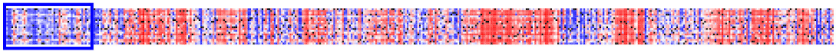


Рисунок 1. Оценка эффектов одноаминокислотных замен на функцию белка ЦС *A.niger*.

На основе проанализированной первичной последовательности ЦС и сопоставлении ее с аннотированными в БД были найдены транспортные мотивы – МТП, идентифицирован сайт расщепления при процессинге белка, проведен поиск сайтов анкорных модификаций, а также проведена оценка влияния одноаминокислотных замен на функциональность протеина.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Алексеев К.В., Ильичева Е.Ю., Комов В.П. Изучение структурной организации гена цитратсинтазы гриба-продуцента Aspergillus niger // II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в здоровье нации»: сборник материалов конференции. СПб.: изд-во СПХФА – 2014: 283-287.

2. Ruijter G.J.G. et al. Properties of Aspergillus niger citrate synthase and effects of citA overexpression on citric acid production // FEMS Microbiol. Lett. – 2000; 184: 35–40.

3. Murray S.L., Hynes M.J. Metabolic and developmental effects resulting from deletion of the citA gene encoding citrate synthase in Aspergillus nidulans. // Eukaryot. Cell. – 2010; 9(4): 656–666.

4. Levental I., Grzybek M., Simons K. Greasing their way: lipid modifications determine protein association with membrane rafts. // Biochemistry. American Chemical Society – 2010; 49(30): 6305–6316.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА МЕДИЦИНСКИХ КАРАНДАШЕЙ ВЕНОТОНИЗИРУЮЩЕГО, ПРОТИВОВИРУСНОГО И АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ

**Алешникова К.Ю., Джавахян М.А., Грибкова Е.И.**
**Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва, Российская Федерация**

В статье анализируется фармацевтический рынок медицинских карандашей венотонизирующего, противовирусного и антимикробного дей-

ствия для того, чтобы производитель мог определить положение новых разработанных лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке, сделать продвижение направленным и тем самым повысить конкурентоспособность, разрабатываемых препаратов.

***Ключевые слова:*** *медицинские карандаши, фармацевтический рынок, венотонизирующее действие, противовирусное действие, атимикробное действие.*

Выбирая тему для исследования, мы руководствовались, прежде всего, тем, что по данным ВОЗ, заболевания вирусом простого герпеса занимают второе место после гриппозной инфекции, хроническая венозная недостаточность (ХВН) является самым распространенным заболеванием периферических сосудов (диагностируются в той или иной форме у 15 – 20 % взрослого населения), а инфекции кожи и мягких тканей различной этиологии в экономически развитых странах составляют 1/3 всех инфекционных заболеваний. Таким образом, высокий уровень поражения этими заболеваниями трудоспособной части населения свидетельствует о медико-социальной значимости в разработки медицинских карандашей венотонизирующего, противовирусного и антимикробного действия для современного общества.

Впервые, в отечественной фармацевтической практике на основе конского каштана обыкновенного семян экстракта сухого, гипорамина, впервые выделенного из листьев облепихи крушиновидной, и лютенурина, выделенного из кубышки желтой, во Всероссийском научно – исследовательском институте лекарственных и ароматических растений ВИЛАР разрабатывается и обосновывается оптимальный состав карандашей для профилактики и терапии ХВН, инфекционных и вирусных заболеваний кожи, а так же рациональная технологическая схема их получения с использованием физико–химических, технологических, аналитических методов анализа.

Далее был исследован рынок венотонизирующих, противовирусных и антимикробных средств.

На первом этапе мы изучили рынок лекарственных препаратов, сформировали ассортимент конкретной группы ЛС на основе информации в официальных источниках о ЛС зарегистрированных и разрешённых к применению в РФ для получения полных данных о перечне конкурирующих товаров конкретной группы лекарственных препаратов, обслуживающих целевой рынок. Также провели анализ изменений в ассортименте лекарственных препаратов. Он помог нам определить, какие изменения претерпевает фармацевтический рынок за определённый период времени. С помощью анализа изменений в ассортименте мы выявили новые

препараты, вводимые в ассортимент лекарственных средств, и препараты, изымаемые из продаж.

Было выявлено, что большинство препаратов венотонизирующего, противовирусного и атимикробного действия имеют синтетическое происхождение. По данным Реестра лекарственных средств, на российском рынке представлено всего 52 лекарственных препаратов венотонизирующего действия, что является примерно 0,3 % от всех лекарственных препаратов российского фармацевтического рынка (рис. 1).

383 лекарственных препаратов противовирусного действия, что является примерно 2,0 % от всех лекарственных препаратов российского фармацевтического рынка (рис. 2), и 662 лекарственного препарата атимикробного действия, что является примерно 3,5 % от всех лекарственных препаратов российского фармацевтического рынка (рис. 3).

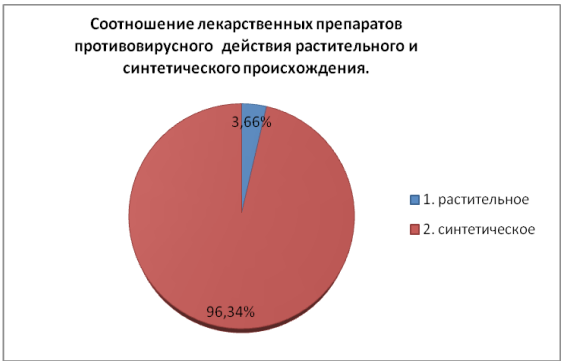



Рисунок 1. Соотношение лекарственных препаратов венотонизирующего действия растительного(1) и синтетического(2) происхождения.

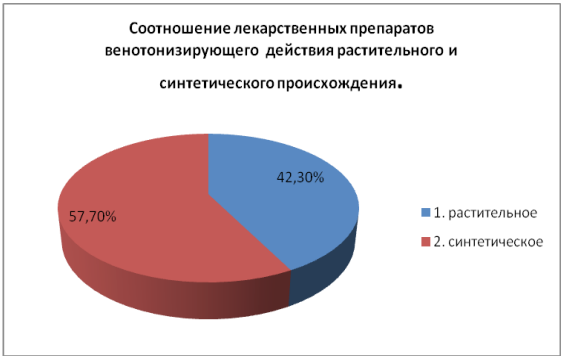



Рисунок 2. Соотношение лекарственных препаратов противовирусного действия растительного(1) и синтетического (2) происхождения.




Рисунок 3. Соотношение лекарственных препаратов противомикробного действия растительного(1) и синтетического(2) происхождения.

Анализ ассортимента венотоников позволяет сделать вывод, что большинство препаратов являются импортными. Германия, Франция, Болгария, Словения – ведущие страны по производству этих препаратов. Преобладающими действующими веществами являются экстракт семян каштана конского и производные рутина. В ходе исследования было установлено, что основная часть российского рынка препаратов противовирусного и антимикробного действия представлена импортными препаратами, главными компонентами которых являются интерферон, рибавирин, амантадин, римантадин, тилорон, оселтамивир, ацикловир и сульфадимидин, офлоксацин, метронидазол, флуконазол, клиндамицин, левофлоксацин соответственно. А лидирующую позицию по производству этих лекарственных препаратов занимают зарубежные компании (70,0%). Словения, Финляндия, Польша, США, Китай – ведущие страны по их производству.

В результате анализа полученных данных можно сделать вывод, что на современном российском фармацевтическом рынке представлено относительно небольшое разнообразие препаратов венотонизирующего, противовирусного и антимикробного действия, сравнительно с общим перечнем всех лекарственных форм на фармацевтическом российском рынке. Большую долю составляют препараты синтетического происхождения. 30,0% – препараты отечественного производства.

Вторым этапом являлось выявление и описание основного рыночного сегмента потребителей конкретной группы препарата для того, чтобы, захватив как можно больше особенностей потребителя, выделить сегмент конкретного продукта, предложить этот продукт потребителям и на основе анализа предпочтений каждой группы потребителей, вывести точные данные, какие группы потребителе предпочитают предложенный товар.

Препараты на основе лекарственного растительного сырья востребованы на рынке лекарственных препаратов, поскольку достаточно эффективны при минимуме побочных эффектов. Проведен социальный опрос покупателей аптеки г. Москвы и Московской области по разработанной нами оригинальной анкете. Согласно проведенному опросу около 62% потребителей предпочтут растительные препараты синтетическим. Для 30% опрошенных не важно какие препараты принимать, для них главное – эффективность лекарственных средств. И только 8% потребителей предпочитают препараты синтетического происхождения.

Также был проведен SWOT-анализ, в котором исследовалась конкурентоспособность геля.

В результате построения матрицы позиционирования и проведения SWOT-анализа было установлено, что карандаши, содержащие гипорамин и лютенурин, и карандаши, полученные из лекарственного растительного сырья – конского каштана обыкновенного семян экстракта сухого – высокоэффективные и конкурентоспособные лекарственные средства.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственный реестр лекарственных средств. – Фонд фармацевтической информации. – 2002 [Электронный ресурс]. URL: http://www.drugreg.ru/Bases/WebReestrQuery. asp (дата обращения: 20.09.2016).

2. Регистр лекарственных средств РОССИИ. 2000–2010 [Электронный ресурс]. URL: http://www.rlsnet.ru/ (дата обращения: 25.09.2016).

3. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России [Электронный ресурс]. URL: http://www.vidal.ru/ (дата обращения: 18.09.2016).

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИКЛОПЕНТОЛАТА (ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ-ЦИКЛОМЕД) В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

**Анисимова Н.А., Куклин В.Н.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Определены оптимальные условия изолирования циклопенталата из биологических жидкостей – хлороформом – 2- пропанол (9:1) при pH 10 среды. Выделенное вещество и его метаболиты из биологических жидкостей идентифицированы с применением химических и физико-химических методов. Количественное определение циклопентилата в из-

влечениях из биологических жидкостей осуществляли тремя методами. Результаты их сопоставимы.

***Ключевые слова***: *циклопентолат, изолирование, идентификация и количественное определение.*

В настоящее время наблюдается тенденция к злоупотреблению некоторыми новыми холиноблокаторами, и к замене традиционных наркотиков и психоактивных веществ на менее дорогие и более доступные. К ним относятся, по данным бюро судебно- медицинской экспертизы и наркологических диспансеров следующие лекарственные препараты: «Тригана-Д» (действующее вещество – дицикловерин), «Цикломеда» (действующее вещество – циклопентолат), «Тропикамида», Нафтезин (дейсвующее вещество – нафазолин [1]. В немедицинских целях цикломед применяется с превышением терапевтической дозы в несколько раз с целью развития зрительных и слуховых галлюцинаций, изменения эмоционального состояния. При этом отмечается дезориентация в пространстве, искажение речи и зрения, провалы в памяти и прочие эффекты, характерные для передозировки препарата. В литературе имеются клинические данные о злоупотреблении циклопентолатом (цикломедом) больными, которые находятся на лечении от алкогольной и героиновой зависимости [2].

Целью нашего исследования является циклопентолат, который относится к фармакологической группе м – холинолитиков и для него создать методики химико – токсикологического анализа его в биологических жидкостях (кровь, моча).

За стандартный образец был принят циклопетолат, выделенный из лекарственной формы раствора "Цикломеда" 1.0%, подлинность которого, подтверждали химическими: цветными и осадочными реакциями и физико-химическими методами: УФ, ИК- спектроскопии и масс-спектрометрии и сравнивали с данными библиотек, а чистоту и индивидуальность методом ТСХ [4].

Изолирование, идентификацию и количественное определение циклопентолата в биологических жидкостях проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г. Препарат вводили внутрибрюшинно и подкожно в количестве 5, 10 мг с последующей водной нагрузкой. Забор крови производили через 1 и 2 часа после введения, через 24 часов производился забор мочи.

Изолирование циклопетолата из биологических жидкостей проводили при pH=10 среды хлороформом – 2-пропанолом 9:1 ( по методике, разработанной для вещественных доказательств- капли), после предварительного осаждения белков вольфроматом натрия в растворе серной кислоты 10% (кровь) и прямой жидкость – жидкостной экстракцией органическим растворителем при pH=10 среды без предварительного кислотного гидролиза и высаливающего реагента (моча).

При изолировании циклопенталата основания из биологических жидкостей экспериментальных животных был применен так же метод твердофазной экстракции (ТФЭ), который проводили на патронах марки Oasis HLB [3]. Удалось увеличить процент экстракции циклопенталата основания методом ТФЭ для крови по сравнению с жидкость-жидкостной экстракцией в два раза, но не удалось подобрать условия для экстракции анализируемого вещества из мочи методом ТФЭ.

Процент извлечения циклопентолата из биологических жидкостей определяли методом УФ спектроскопии в хлористоводородной кислоте 0,1 М растворе при длине волны 257 нм по калибровочному графику построенному по циклопентилату выделенного из вещественных доказательств капли – цикломед.

Тонкослойную хроматографию исследуемого вещества совместно с кодеином, тропикамидом и нафозолином проводили на пластинках «Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ» в разных системах растворителей. В результате статистической обработки полученных данных было установлено, что наилучшей системой растворителей для разделения исследуемых веществ является система метанол – раствор аммония гидроксида 25% (100:1,5) при детекции реактивом Драгендорфа или в УФ-свете [5].

Установлено, что циклопентолат выделенный из биологичеческих жидкостей (сухой остаток) дает реакции с цветными Марки, Манделина и осадочными Драгендорфа, Бушарда-Вагнера реактивами.

Подобраны условия разделения и определены времена удерживания вышеперечисленных веществ методами ГХ/МС (нафазолин – 12.45 мин, тропикамид – 16.3 мин, циклопентолат – 7.95 мин) [ оборудование фирмы «Hewlett Packard» (США): газовый хроматограф Agilent HP 6850 с масс-селективным детектором HP 5973N, капиллярная колонка HP – 5 MS (5% фенилметилсилоксан) с внутренним диаметром 0,25 мм с длиной 30м (HP – 5 MS), газ-носитель -гелий, скорость газа-носителя 0,8 мл/мин, начальная температура 80°С (0,5 мин) до 100°С конечная температура 290°С, объем пробы 1 мкл] и высокоэффективной (нафазолин – 5.21 мин, тропикамид – 4.25 мин, циклопентолат – 6.17 мин) [ оборудование фирмы «Agilent»: жидкостный хроматограф Agilent 1200 с ДМД; предколонка Zorbax Eclipse XDB – С 185 мкм 4,6х12,5 мм; колонка Zorbax Eclipse XDB – С185 мкм 4,6 х 150 мм; скорость подачи подвижной фазы –1 мл/мин; время регистрации хроматограммы – 8 мин; подвижная фаза: ацетонитрил, фосфатный буфер с pH=3,0 (60:40); температура термостата колонки – 40°С; объем вводимой пробы 2 мкл; режим анализа градиентный; длина волны детектирования 210 нм].хроматографии.

В масс-спектре наблюдали характерные пики ионов с m/z 58, 71, 72, 207, 42, 91, 59, 118 и полученный спектр совпадал с данными библиотек.

Разработаны методики количественного определения циклопентолата выделенного из биологических жидкостей методами УФ-спектрометрии, денситометрии и масс-спектрометрии. Определение концентрации вещества проводилось с учетом разведений взятых аликвот по предварительно построенным калибровочным графикам. Расходимость результатов, полученных разными методами, не превышает 5%. Для метода ВЭЖХ были определены некоторые валидационные характеристики.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Порсева Н.Ю., Солонинина А.В., Дворская О.Н., Карпенко Ю.Н., Тумилович Е.Ю. Применение холинолитикок в немедицинских целях. // Фармация 2012; 2: 51-53.

2. Мохначев С.О., Рохлина М.Л., Усманова Н.Н. О злоупотреблении циклопентолатом (цикломедом). // Наркология 2010; 10: 40–44.

3. Чувина Н.А., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. Ферментативный гидролиз плазмы крови как метод химико-токсикологического анализа, используемый для изолирования токсических веществ. // Токсикологический вестник 2013; 1 (118): 31-35.

4. Clarke`s analysis of drugs and Poisons. 4th Edition // Ed. By A.C. Moffat, M.D.Osselton and B.Widdop. London: Pharmaceutical Press, 2011; 1632.

5. Хроматография в анализе некоторых противовоспалительных средств.// Суд мед эксперт 2010.

6. Федоров Д.Б., Волченко С.В., Новокшонова Н.А., Куклин В.Н. Исследование препарата нафтизин в вещественных доказательствах и биологических жидкостях. // Суд-мед эксперт 2013; 5: 29-33.

## ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА БЕССМЕРТНИКА ПЕСЧАНОГО В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО КОМПОНЕНТА В СОСТАВЕ ФОТОЗАЩИТНЫХ СРЕДСТВ

**Астахова Т.В., Скрыпова А.А., Котова Н.И.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Показано, что сухой экстракт бессмертника обладает антиоксидантной активностью и поглощающей способностью в отношении УФ-излучения.

***Ключевые слова:*** *УФ-фильтр, антиоксидантная активность, сухой экстракт бессмертника, флавоноиды.*

В состав фотозащитных средств входят, как правило, две группы активных соединений: УФ-фильтры, поглощающие, рассеивающие или отражающие УФ-лучи, и антиоксиданты, связывающие свободные радикалы, образующиеся в большом количестве под действием УФ-излучения.

Показано [1], что синтетические УФ-фильтры, поглощающие УФА и УФВ-лучи (область 280-400 нм), не являются абсолютно безвредными для организма, а применяемые антиоксиданты (витамины Е, С и др.) недостаточно стабильны. В связи с этим большой интерес вызывает изучение возможности замены указанных компонентов веществами растительного происхождения, в первую очередь флавоноидами.

Целью настоящего исследования явилось изучение антиоксидантной активности и поглощающей способности в отношении УФ-лучей сухого экстракта бессмертника.

Цветки бессмертника песчаного заготавливали в Ленинградской области от культивируемых на питомнике СПХФА растений, высушивали при $60^0$С. Экстракцию сырья осуществляли 70% спиртом этиловым методом настаивания с ультразвуком в течение 15 минут. Вытяжку очищали отстаиванием при 8-10ºС в течение 2 суток, фильтровали, упаривали на водяной бане и высушивали при температуре 55-60ºС, контролируя содержание влаги. Полученный сухой экстракт представляет собой порошок буро-коричневого цвета с ароматным запахом, удовлетворяющий требованиям ГФ XIII [2]: содержание влаги составило 2,25±0,17%, флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид – 8,50±0,24%.

Состав флавоноидов в полученном сухом экстракте бессмертника устанавливали методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Сорбфил» в системе растворителей н-бутанол – ледяная уксусуная кислота – вода (4:1:2). Детектирование хроматограмм осуществляли в УФ-свете при длине волны 360 нм. Затем хроматограмму обрабатывали 5% спиртовым раствором алюминия хлорида, нагревали при 100ºС в течение 5 минут и повторно просматривали в УФ-свете. В ходе исследования были обнаружены следующие флавоноиды: кемпферол, лютеолин, нарингенин и апигенин.

Общую антиоксидантную активность (ОАА) экстракта определяли методом активированной люминисценции [3]. Оценку хемилюминесценции проводили на хемилюминометре «Lum-5773». Управление, регистрация, обработка и анализ данных осуществлялась посредством персонального компьютера с использованием программного обеспечения «PowerGraph». Антиоксидант (экстракт и кверцетин в контрольном опыте) добавляли к аналитической системе АБАП (2,2’-азо-бис (2-амидино-пропан) гидрохлорид) / люминол (5-амино-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-фтала-зиндион, гидразид 3-аминофталевой кислоты). Измеряли в каждом случае латентный период – интервал от времени достижения максимума

хемилюминисцентной кривой системы без антиоксиданта до времени достижения максимума в системе с антиоксидантом [4] по формуле:

$$ЛП = t\text{-}t_0,$$

где t – время до середины пика кривой в присутствии раствора экстракта, с;

$t_0$ – время до середины пика кривой в контрольном опыте, с.

Расчет ОАА проводили по формуле:

$$ОАА = \frac{ЛП_{экстр} * С_{кверт} * М_{кверт} * 1000}{ЛП_{кверт} * С_{экстр}},$$

где $ЛП_{экстр}$ и $ЛП_{кверт}$ – латентные периоды экстракта и кверцетина соответственно;

$С_{экстр}$ и $С_{кверт}$ – концентрации растворов экстракта и кверцетина соответственно, моль/л;

$М_{кверт}$ – молярная масса кверцетина, г/моль.

Значение ОАА (ЕД) составляет 2,41±0,01 – количество миллиграммов кверцетина, соответствующее 1 грамму сухого экстракта по антиоксидантной активности.

Спектр поглощения сухого экстракта бессмертника (раствор в 70% спирте этиловом) снимали на спектрофотометре «СФ-2000» в кюветах с толщиной слоя 10 мм в диапазоне длин волн 280-400 нм (раствор сравнения – 70% спирт этиловый). Установлено, что максимум поглощения экстракта составляет 290 нм (рис. 1).

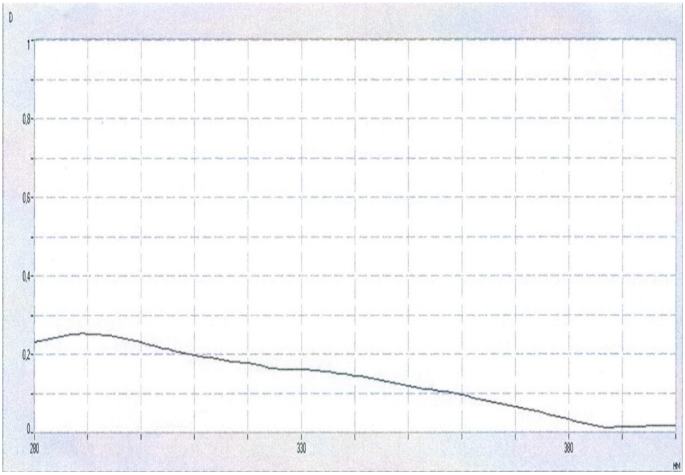



Рисунок 1. Спектр поглощения сухого экстракта бессмертника (раствор в 70% спирте этиловом).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена антиоксидантная и поглощающая УФ-излучение активность сухого экстракта бессмертника, что позволяет говорить о возможности включения его в состав фотозащитных средств в качестве УФ-фильтра и антиоксиданта.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Панюшин С.К. Гормонотропные свойства солнечного света и токсичность солнцезащитной косметики [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://medka.ru/archive/a041104.html.

2. Государственная фармакопея XIIIизд. 2 том. [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://193.232.7.120/feml.clinical_ref/pharmacopoia_2/HTML/

3. Демченкова Е.Ю., Пахомов В.П. Определение антиоксидантной активности лекарственных средств, БАДов и лекарственного растительного сырья // Биомедицина. – 2010; №5: С. 76-78.

4. Владимиров Ю.А. Активированная хемилюминисценция и биолюминисценция как инструмент в медико-биологических исследованиях // Соросовский образовательный журнал – 2001: т.7, №1: С. 16-23.

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ФОТОЗАЩИТНЫХ КРЕМОВ, СОДЕРЖАЩИХ СУХОЙ ЭКСТРАКТ БЕССМЕРТНИКА ПЕСЧАНОГО

**Астахова Т.В., Скрыпова А.А., Котова Н.И.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация.**

Предложены два состава и технология фотозащитных кремов, в которых химический УФ-фильтр частично заменен флавоносодержащим сухим экстрактом, обладающим, кроме того, актиоксидантной активностью.

***Ключевые слова:*** *фотозащитный крем, сухой экстракт, УФ-фильтр, антиоксидантная активность.*

Замена химичеких (синтетических) УФ-фильтров, не являющихся абсолютно безвредными для организма человека, и антиоксидантов, не обладающих высокой стабильностью, в составе фотозащитных средств природными соединениями, в частности флавоноидами, является важной и актуальной задачей.

В настоящей работе использовали сухой экстракт бессмертника песчаного (СЭБ). Экстракт соответствовал требованиям ГФ XIII [1] по со-

держанию влаги ( 2,25±0,17 %), флавоноидов (8,50±0,24 %) и содержал кемпферол, лютеолин, нарингенин и апигенин. Экстракт показал общую антиоксидантную активность 2,41±0,01 в пересчете на кверцетин, что было определено методом активированной хемилюминисценции [2], а также имел максимум поглощения в УФ-спектре 290 нм. Эти данные позволили ввести его в состав фотозащитных кремов в качестве антиоксиданта и природного УФ-фильтра с целью частичной замены синтетического УФ-фильтра Eusolex 6300 Merek (3-(4-methylbenzylidene)-camphor). Максимально допустимая концентрация Eusolex в солнцезащитной продукции 4% [3]. На начальных этапах исследования было решено вводить этот фильтр в концентрации половинной от максимальной, то есть 2% или в пересчете на 100,0 продукта – 2,0 УФ-фильтра.

Были сняты спектры поглощения синтетического УФ-фильтра и СЭБ. Графический расчет соотношения площадей под кривыми спектров поглощения (рис.1) Eusolex и СЭБ (1:0,55) показал, что 1,0 г УФ-фильтра может быть заменен 1,82 г СЭБ. Это позволило заменить 1,0 вводимого синтетического УФ-фильтра на эквивалентное количество изучаемого экстракта. Таким образом, в состав кремов было решено вводить 1,0 г УФ-фильтра Eusolex и 2,0 г СЭБ.

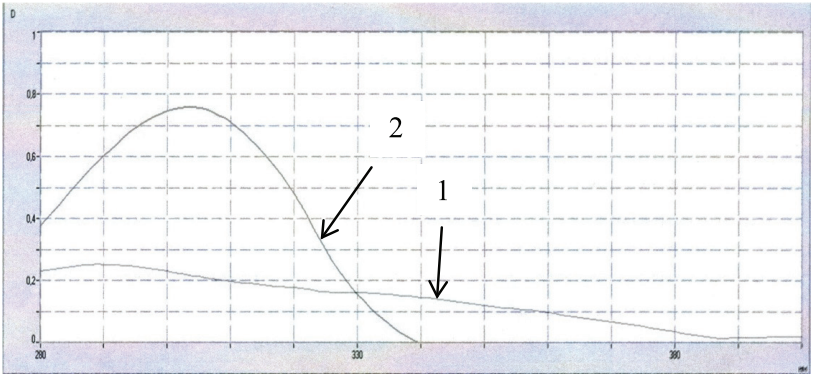



Рисунок 1. Спектры поглощения СЭБ (1) и УФ-фильтра Eusolex (2).

В качестве основ кремов выбрали составы 1 и 2 (таблица 2) с разными загустителями: ГПМЦ и карбопол.

Масляную (масла, ланолин, МДГ, воск, стеарин, кремофор) и водную (вода, ТЭА, нипагин, глицерин, пропиленгликоль и загуститель) фазы смешивали в горячем ($70^0$C) виде и к горячей эмульсии добавляли диметикон.

Фильтр Eusolex, являющийся гидрофобным соединением, вводили в масляную фазу. СЭБ предполагалось включить в водную фазу. Однако,

экстракт показал низкую растворимость в воде. В тоже время оказалось, что экстракт хорошо растворим в пропиленгликоле, поэтому количество последнего в составе основ было значительно увеличено. Для приготовления кремов окончательно были предложены составы основ 1а (загуститель – ГПМЦ) и 2а (загуститель – карбопол) (таблица 1.) На их основе были получены две солнцезащитные композиции путём введения по 1,0 УФ-фильтра Eusolex и 2,0 СЭБ на 100,0 продукта.

Таблица 1.

Составы основ фотозащитных кремов

| Наименование компонента | Функция компонента | Состав компонента в нем, г | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 1а | 2 | 2а |
| Масло касторовое | Формообразующий компонент, смягчает кожу | 3,0 | 3,0 | - | - |
| Масло кукурузное | Формообразующий компонент. Антиоксидант, смягчающее питательное действие | 3,0 | 3,0 | 8,0 | 6,0 |
| Ланолин | Элюент, эмульгатор | 2,0 | 2,0 | 3,0 | 3,0 |
| Метилдибромглютаронитрил (МДГ) | Консервант | 2,0 | 2,0 | 3,0 | 3,0 |
| Воск эмульсионный | Смягчает кожу, эмульгатор | 1,0 | 1,0 | 2,0 | 2,0 |
| Стеарин | Эмульгатор | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Кремофор RH-40 | Эмульгатор | 1,0 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| Диметикон | Улучшает распределение крема на коже | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Триэтаноламин (ТЭА) | Регулятор pH | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 1,0 |
| Нипагин | Консервант | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 |
| Глицерин | Увлажняющее средство | 5,0 | - | - | - |
| Пропиленгликоль | Растворитель, увлажняющее средство | - | 35,0 | 5,0 | 35,0 |

| Наименование компонента | Функция компонента | Состав компонента в нем, г | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 1а | 2 | 2а |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза ГПМЦ К-100 | Загуститель | 1,5 | 1,5 | - | - |
| Карбопол Ультрез | Загуститель | - | - | 1,0 | 0,5 |
| Вода очищенная | | до 100,0 | | | |

Спектры поглощения кремов (рис. 2) имеют выраженные максимумы в УФ-области.

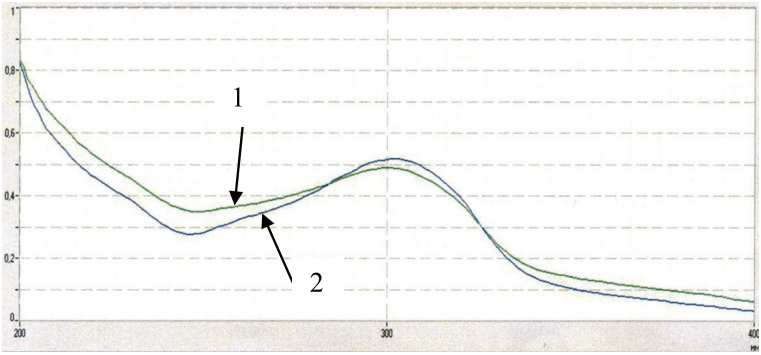



Рисунок 2. Спектры поглощения кремов на основе 1а (1) и 2а (2).

Анализ кремов показал, что они соответствуют требования ГОСТа [4] по органолептическим показателям и термостабильности. Их намазываемость, растекаемость, смываемость водой оцениваются как положительные. В опытах на морских свинках-альбиносах было установлено отсутствие раздражающее действие солнцезащитных композиций[5].

Таким образом, нами разработаны два состава и технология фотозащитных кремов с частичной заменой синтетического УФ-фильтра продуктом природного происхождения, содержащим флавоноиды и обладающим антиоксидантной активностью – сухим экстрактом бессмертника песчаного.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XIII изд. 2 том. [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://193.232.7.120/feml.clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/.

2. Демченкова Е.Ю., Пахомов В.П. Определение антиоксидантной активности слекарственных средств, БАДов и лекарственного растительного сырья //Биомедицина_2010; №5, С.76-78.

3. ТР/ТС 009/2011. О безопасности парфюмерно-косметической продукции. Введ. 2011-09-23.- М.: Стантинформ, 2011. – 255 с.

4. ГОСТ 31460-2012. Кремы косметические. Общие технические условия. – Введ. 2013-07-01. М.:Стандартинформ, 2013. – 6 с.

5. ГОСТ 32436-2013. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке острого раздражающего/разъедающего (коррозионного) действия на кожу. – Введ. 2014-08-01. – М.: Стандартинформ, 2014. – 10 с.

## АНАЛИЗ КОНФЛИКТНЫХ СИТУАЦИЙ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

**Бадакшанов А.Р., Самигуллина Ф.Р., Бадакшанова Е.В.**
**Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация**

Изучены внешние конфликтные ситуации в аптечных организациях, между посетителями и фармацевтическим персоналом, а также между контрагентами и аптечной организации.

***Ключевые слова:*** *конфликты, внешние конфликты, аптечные организации.*

Аптечная организация представляет довольно широкое конфликтное поле, что оттеняет важность требования гармонично увязывать гуманистические основы межличностной коммуникации в аптеке с ее социальными и экономическими задачами, с законами рыночных отношений, умения переводить их в плоскость безукоризненного, с этической точки зрения, процесса общения, предполагающего безболезненное для обеих сторон решение конфликтных ситуаций [1]. Конфликт возникает только в ситуации тревожности; значит, дело фармацевтического работника – не допустить дальнейшего развития возникшей тревоги [2].

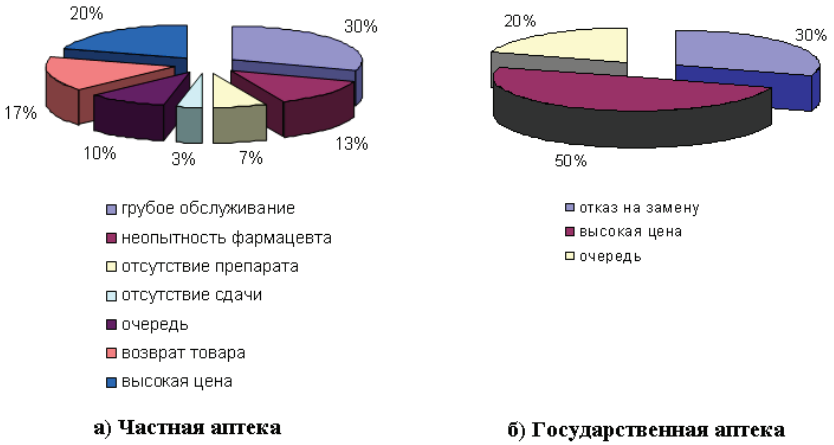
Поэтому целью стало: изучить природу возникновения конфликтов и проанализировать виды конфликтных ситуации в аптечных организациях. Объектами исследования стали частная аптечная организация г. Бирск и государственная аптека ГУП «Башфармация» г. Уфа Республики Башкортостан.

Для изучения конфликтов в фармацевтических организациях, были рассмотрены внешние конфликты аптечной организации, к которым относятся конфликты с посетителями и конфликты с контрагентами (поставщики, институциональные потребители и т.п.).

Конфликтные ситуации между фармацевтическими работниками и посетителями аптеки были проанализированы с помощью Книги отзывов и предложений.

В аптечных организациях проведенный анализ за период с января 2015 г. по май 2016 г. показал наличие конфликтных ситуаций между фармацевтическими работниками и посетителями аптеки. Причем отрицательные записи в частной аптечной организации г. Бирска составили 75% от общего объема проанализированных отзывов, а в государственной аптеке ГУП «Башфармация» – 29%.

Так как, для анализа необходимы данные по конфликтным ситуациям, нами были более подробно проанализированы отрицательные записи. Результаты анализа представлены на рисунке 1.




**а) Частная аптека** **б) Государственная аптека**

Рисунок 1. Причины отрицательных записей в Книге отзывов и предложений

Как видно из рисунка 1, больше всего записей в книге отзывов и предложений сделано в частной аптеке из-за грубого обслуживания персонала (30%), а меньше всего людей беспокоит отсутствие сдачи (3%). В государственной аптеке больше всего посетителей не устраивает высокая цена на лекарственные препараты и другие товары аптечного ассортимента (50%). Меньше всего посетители недовольны очередью в данной аптеке (20%).

Из проведенного анализа в аптечных организациях, можно сделать вывод, что наличие конфликтных ситуаций между фармацевтическими работниками и посетителями аптеки больше всего присутствует в частной аптеке, что может быть связано с большим количеством чеков в данной аптеке, возрастным контингентом посетителей и т.п.

На следующем этапе, были проанализированы внешние конфликтные ситуации, возникшие между аптечной организацией и ее контрагентами за период с января 2015 г. по май 2016 г. Были разработаны анкеты и проанкетированы руководители аптечных организаций на предмет возникновения спорных ситуаций в процессе поставки товаров аптечного ассортимента от поставщиков.

В аптечных организациях было выявлено три вида проблемных моментов при поставках: недостача поставляемой продукции; поставка медикаментов с боем и браком; поставка медикаментов с нарушением условий об остаточном сроке годности в договоре поставки. В ходе опроса руководителей аптечных организаций были определены поставщики, у которых чаще всего возникают проблемные моменты при поставках.

Анализ контрагентов по различным видам конфликтных ситуаций за изученный период представлен в таблице.

Таблица 1.

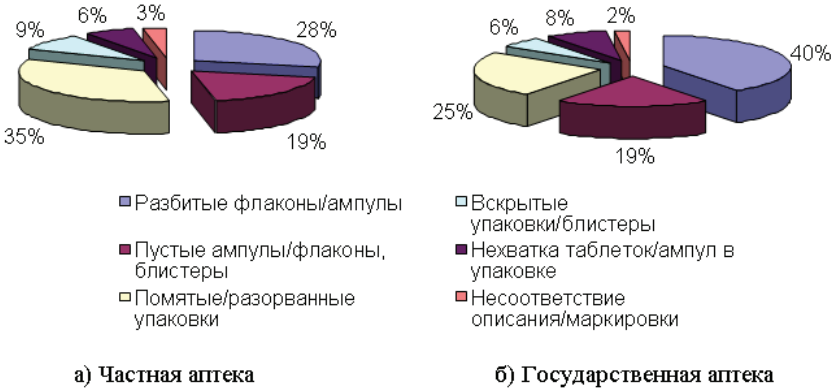
Уровни конфликтных ситуаций
с поставщиками в аптечных организациях

| Наименование поставщика | Частная аптека г. Бирск | | | Наименование поставщика | Государственная аптека | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Недостачи | Бой, брак | Сроки годности | | Недостачи | Бой, брак | Сроки годности |
| ООО «Годовалов» | 46% | 17% | 29% | ООО «Уфа-фарм» | 18% | 7% | 9% |
| ООО «Пульс-Оренбург | 27% | 0% | 0% | ООО «Пульс-Оренбург | 11% | 5% | 5% |
| ЗАО Фирма ЦВ «Протек» | 18% | 17% | 57% | ООО «Фарм-комплект» | 21% | 14% | 14% |
| ООО «ТД ФораФарм» | 9% | 66% | 14% | ФК «Аптека-Холдинг» | 29% | 17% | 23% |
| | | | | АО НПК «Катрен» | 14% | 47% | 18% |
| | | | | ФК «Роста» | 7% | 10% | 31% |

Как видно из таблицы, в частной аптеке г. Бирска по недостачам при поставках медикаментов ООО «Годовалов» имеет 46%, в государственной аптеке по недостачам наибольший уровень имеет ФК «Аптека-Холдинг». Товары с боем и браком наиболее часто поступают в частную аптеку от ООО «ТД ФораФарм» (66%), в государственной аптеке – АО НПК «Катрен» (47%). Медикаменты с нарушением остаточного срока годности, согласно договора

поставки наиболее часто поступают в частную аптеку от ЗАО Фирма ЦВ «Протек» (57%), а в государственную аптеку – ФК «Роста» (31%).

Более подробный анализ о наличие боя и брака при поставке медикаментов контрагентами в аптечные организации, представлены на рисунке 2.




**а) Частная аптека** **б) Государственная аптека**

Рис. 2. Структура боя и брака, поступивших медикаментов в аптечные организации.

Как видно из рисунка 2, больше всего при поставке в частную аптеку нарушается целостность и вид паковки – поступают помятые и разорванные упаковки лекарственных средств (35%). Меньше всего при поставке обнаруживается несоответствие описания и маркировки на упаковке (3%). При поставке в государственную аптеку нарушается целостность упаковки – поступают разбитые флаконы и ампулы с лекарственными средствами (40%). Меньше всего при поставке в эту аптечную организацию также обнаруживается несоответствие описания и маркировки на упаковке (2%)

Таким образом, проведя анализ конфликтных ситуаций, выявлены основные виды внешних конфликтов, которые возникают в аптечных организациях, что позволит менеджменту фармацевтического бизнеса более тщательно обращать внимание на деловую репутацию контрагентов, при выборе поставщиков, а также учитывать основные претензии посетителей аптеки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бадакшанов А.Р., Ларионов М.В. Разработка системы контроллинга персонала аптечных организаций // Вопросы образования и науки: теоретический и методический аспекты: сб. научных трудов. Тамбов, – 2012; 14-16.

2. Кох И.А. Конфликты и их регулирование / И.А. Кох. – Екатеринбург, 2014. – 48 с.

# ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СПРЕЯ НАЛОКСОНА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ СПЕЦИФИЧНОСТЬ И ЛИНЕЙНОСТЬ

**Бариев Э.А., Бардаков А.И., Лянунов Н.А., Краснюк И.И.**
**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования**
**Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России,**
**Москва, Российская Федерация**

В статье представлены результаты валидации методики количественного определения спрея налоксона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по показателям специфичность и линейность.

***Ключевые слова:*** *налоксон, назальный спрей, ВЭЖХ, валидация, специфичность, линейность.*

Целью данного исследования является валидация методики количественного определения налоксона в лекарственной форме назальный спрей по показателям: специфичность, линейность.

В основе методики количественного определения налоксона в лекарственной форме лежит методика определения сопутствующих примесей налоксона гидрохлорида, описанная в монографии «Naloxone Hydrochloride Dihydrate» Европейской Фармакопеи 8.0 [1]. В работе использовали изократическое элюирование с применением в качестве подвижной фазы смеси ацетонитрила с фосфатным буферным раствором pH 2,0, детектирование проводили при длине волны 281 нм (рис.1).

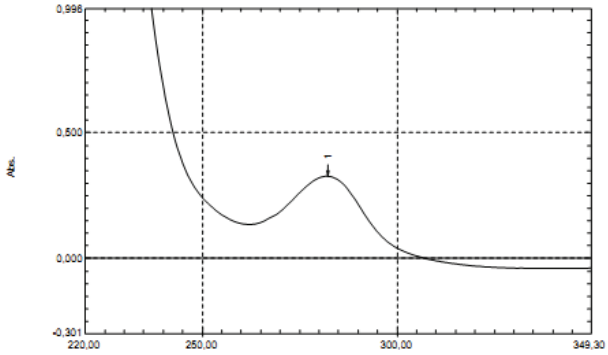



Рисунок 1. УФ-спектр поглощения раствора спрея налоксон.
Максимум оптического поглощения при длине волны 281 нм.

Условия хроматографирования приведены в таблице 1. Хроматографирование проводили на хроматографе Shimadzu, насос LC-20AD, автосамплер SIL-20A, детектор SPD-20AV, термостат СТО-20AS, системный контролер CBM-20 ALITE по следующей методике: около 5,0 г (точная навеска) препарата помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили объём раствора водой до метки и перемешивали (испытуемый раствор). Для приготовления раствора сравнения около 65 мг (точная навеска) налоксона гидрохлорида помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в 40 мл воды доводили объём раствора водой до метки и перемешивали.

Таблица 1.

Условия хроматографирования

| | |
|---|---|
| Состав подвижной фазы | фосфатный буферный раствор pH 2,0 – ацетонитрил для хроматографии (82:18) |
| Неподвижная фаза | «Reprosil-PurBasic C18», размер частиц 3 мкм, колонка стальная размером 100 мм х 4,0 мм |
| Температура термостата колонки | 40°C |
| Объем вводимой пробы | 10 мкл |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин |
| Детектирование | 281 нм |
| Время выхода налоксона | около 7,0 мин |

Для определения специфичности методики использовали образцы «плацебо», полученные из компонентов препарата. Специфичность методики определения количественного содержания налоксона гидрохлорида представлена на хроматограммах на рис. 2, 3.

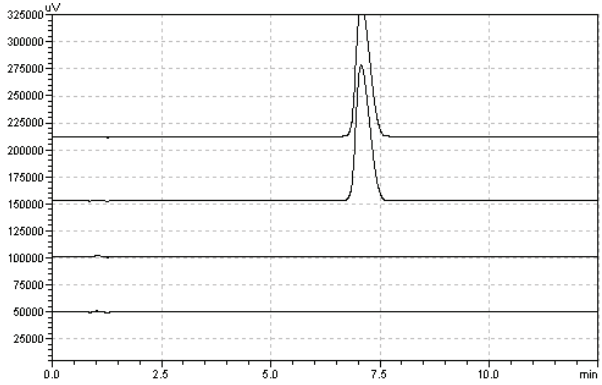
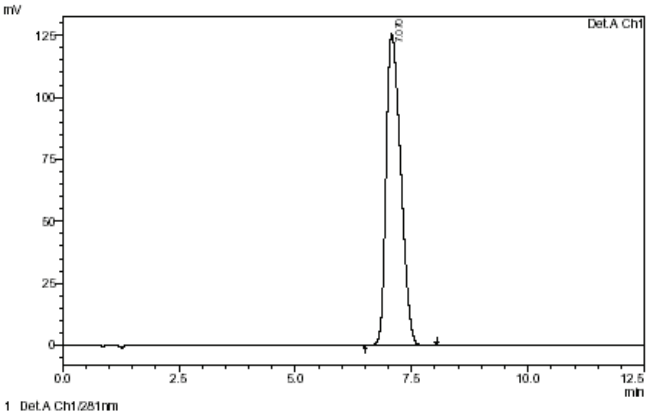



Рисунок 2. Хроматограммы (сверху вниз): испытуемого раствора, раствора сравнения, раствора «плацебо» и растворителя («бланка»).

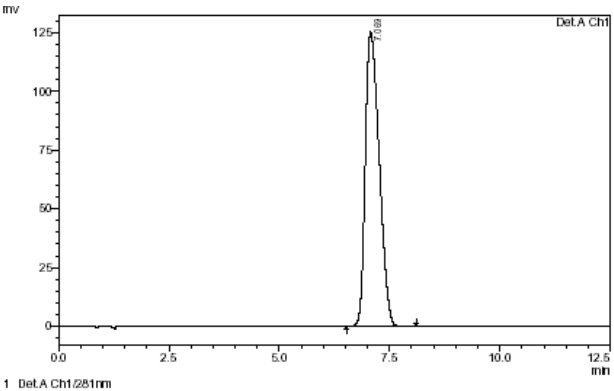



PeakTable

Detector A Ch1 281nm

| Peak# | Name | Ret. Time | Area | Theoretical Plate# | Tailing Factor |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | naloxon | 7,070 | 2742054 | 2297.550 | 1.373 |

Рисунок 3. Хроматограмма раствора сравнения в условиях количественного определения налоксона гидрохлорида.




PeakTable

Detector A Ch1 281nm

| Peak# | Name | Ret. Time | Area | Theoretical Plate# | Tailing Factor |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | naloxon | 7,069 | 2749782 | 2268.010 | 1.381 |

Рисунок 4. Хроматограмма испытуемого раствора препарата в условиях количественного определения налоксона гидрохлорида.

Пик с временем удерживания 7,070 мин на хроматограмме раствора сравнения соответствует налоксона гидрохлориду. Пик с временем удерживания 7,069 мин на хроматограмме испытуемого раствора также соответствует налоксона гидрохлориду.

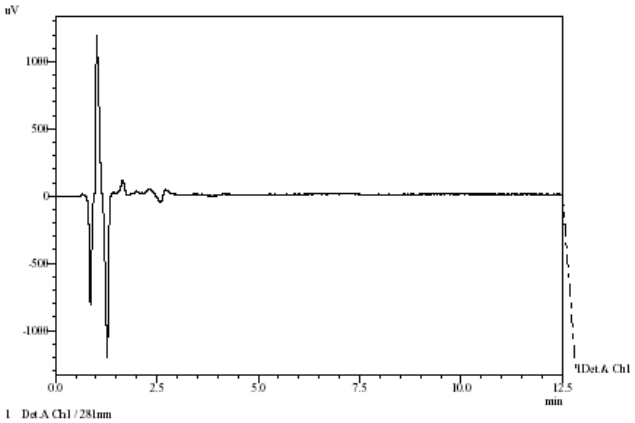



Рисунок 5. Хроматограмма раствора «плацебо» в условиях количественного определения налоксона гидрохлорида.

Специфичность испытания подтверждается тем, что на хроматограммах раствора плацебо и растворителя отсутствуют пики с временем удерживания, совпадающим с временем удерживания пика налоксона на хроматограмме испытуемого раствора (рис. 2, 4 и 5). То есть, компоненты плацебо и растворитель не мешают проведению испытаний по определению количественного содержания налоксона гидрохлорида; время удерживания пика налоксона на хроматограмме испытуемого раствора совпадает с временем удерживания пика налоксона на хроматограмме раствора сравнения с точностью 0,014 % (рис. 2 и 3); на хроматограмме испытуемого раствора и раствора сравнения имеется один пик, который хорошо разделяется с системными шумами. Время удерживания пика налоксона намного больше «мертвого времени». Таким образом, можно сказать, что данная методика является специфичной для анализа лекарственной формы налоксона.

Характеристику линейности методики количественного определения исследовали в диапазоне концентраций налоксона гидрохлорида от 80 % до 120 % по отношению к номинальному значению. График линейной зависимости представлен на рис. 6, результаты расчета параметров линейной зависимости – в таблице 2.

Как следует из данных, представленных в таблице 2, требования к параметрам линейной зависимости выполняются, то есть линейность методики количественного определения налоксона гидрохлорида подтверждается в исследуемом диапазоне концентраций.

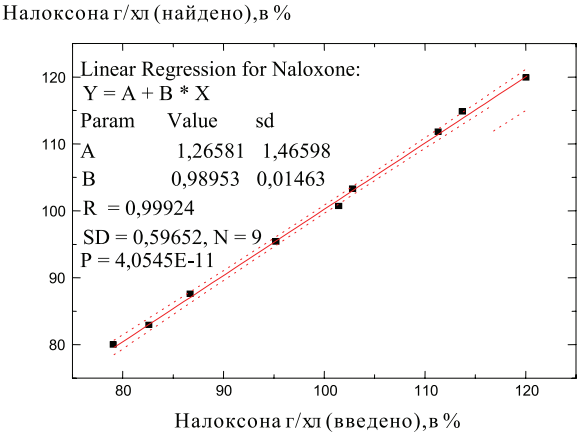



Рисунок 6. Линейная зависимость найденной концентрации налоксона гидрохлорида от его введенной концентрации в нормализованных координатах.

Таблица 2.

Метрологические характеристики линейной зависимости найденной концентрации налоксона гидрохлорида от его введенной концентрации

| **Параметры** | **Значения** |
|---|---|
| $b$ | 0,98953 |
| $S_b$ | 0,01463 |
| $a$ | 1,26581 |
| $S_a$ | 1,46598 |
| $RSD_0$ | 0,59180 |
| $RSD_0/b$ | 0,59806 |
| $r$ | 0,99924 |

Вывод. Методика количественного определения налоксона гидрохлорида в назальном спрее методом ВЭЖХ соответствует критериям приемлемости для валидационных характеристик [2, 3]: специфичности и линейности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia 8.0. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM).DruckereiC.H.Beck: Noerlinger, Germany(2014).

2. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна и др.; Разра-

ботчики В.Л. Багирова, А.И. Гризодуб, Т.Х. Чибиляев, Д.А. Леонтьев, Н.А. Ляпунов и др. – М.: Фармацевтическая промышленность, 2007. – 58 с.

3. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Подпружников Ю.В. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта / // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 3-17.

4. CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q 2 (R1)). – Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. – June 1995.

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТА ЖИДКОГО ИЗ ПЛОДОВ CRATAEGUS ALMAATENSIS

**Бекболатова Э.Н., Сакипова З.Б., Ибрагимова Л.Н., Маликова Н.Т.**
**Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан**

В данной работе представлены результаты исследования фармако-технологических факторов, влияющих на выход биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья боярышника алматинского. Установлено, что применение в качестве растворителя спирта этилового в концентрации 70% и степень измельчения сырья от 0.5 до 3.0 мм являются оптимальными для получения жидкого экстракта.

***Ключевые слова:*** *экстракт, методы экстракции, Боярышник, Crataegus almaatensis* Pojark*, плоды, лекарственное растительное сырье.*

Одной из важных задач развития фармацевтической науки и промышленности Республики Казахстан можно отнести поиск и внедрение собственных источников растительного происхождения для создания лекарственных средств. К такому источнику биологически активных веществ относится боярышник, который применяется при недостаточности кровообращения у людей в старческом возрасте, тиреотоксикозе, атеросклерозе, артериальной гипертензии, стенокардии, мерцательной аритмии, пневмонии, а также имеются данные о его диуретическом и антидепрессантном эффекте. Фармакологическое действие боярышника обусловлено содержанием в его плодах, цветках и листьях ряда биологически активных веществ, такие как фенольные соединения, в их числе флавоноиды, гидроксикоричные кислоты, также дубильные вещества, фитостерины, тритерпеновые кислоты и т.д. [1,2,3].

В Казахском Национальном медицинском университете им С.Д. Асфендиярова совместно с Тринити Колледж Дублин (Trinity College Dub-

lin) ведутся работы по полномасштабному изучению эндемика – боярышника алматинского, запасы которого составляют более 42,2 т сухой массы [4]. Данный вид малоизучен и представляет научно-практический интерес как перспективное сырье для создания фармацевтического продукта.

Целью настоящей работы является разработка оптимальных параметров для получения экстракта жидкого из плодов боярышника алматинского, соответствующего фармакопейным критериям.

Плоды боярышника алматинского заготовлены в соответствии с инструкцией по заготовке и хранению сырья согласно требованиям Надлежащей практики культивирования и сбора лекарственных растений ВОЗ.

Для разработки оптимальной технологии экстрагирования плодов боярышника алматинского исследованы некоторые свойства и технологические параметры сырья: удельная, объемная, насыпная масса, пористость, порозность, свободный объем слоя сырья и коэффициент поглощения экстрагента.

Выход экстрактивных веществ из сырья изучен в сравнительном аспекте в зависимости от природы, концентрации экстрагента и размера частиц сырья. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Выход биологически активных веществ из плодов боярышника алматинского в зависимости от некоторых параметров

| Модель | Экстрагент/растворитель | Степень измельчения сырья, мм | Выход экстрактивных веществ, % |
|---|---|---|---|
| 1 | Вода очищенная | 0,5-1,0 | 65,26±3,02 |
| 2 | Вода очищенная | 1,0-3,0 | 63,24±2,80 |
| 3 | Вода очищенная | 3,0-5,0 | 63,14±2,96 |
| 4 | Спирт этиловый 30% | 0,5-1,0 | 55,50±3,04 |
| 5 | Спирт этиловый 30% | 1,0-3,0 | 54,26±3,01 |
| 6 | Спирт этиловый 30% | 3,0-5,0 | 54,04±2,02 |
| 7 | Спирт этиловый 50% | 0,5-1,0 | 49,76±1,05 |
| 8 | Спирт этиловый 50% | 1,0-3,0 | 49,03±2,02 |
| 9 | Спирт этиловый 50% | 3,0-5,0 | 48,78±1,08 |
| 10 | Спирт этиловый 70% | 0,5-1,0 | 50,44±1,03 |
| 11 | Спирт этиловый 70% | 1,0-3,0 | 50,13±3,15 |
| 12 | Спирт этиловый 70% | 3,0-5,0 | 49,28±2,56 |
| 13 | Спирт этиловый 96% | 0,5-1,0 | 34,02±1,02 |

| Модель | Экстрагент/растворитель | Степень измельчения сырья, мм | Выход экстрактивных веществ, % |
|---|---|---|---|
| 14 | Спирт этиловый 96% | 1,0-3,0 | 33,26±3,02 |
| 15 | Спирт этиловый 96% | 3,0-5,0 | 33,01±3,01 |

Как видно из таблицы, наибольший выход экстрактивных веществ отмечается при применении в качестве экстрагента воды очищенной (от 63,14% до 65,26%) и спирта этилового 30% (от 54,04% до 55,50%). Для 96% этанола выход биологически активных веществ значительно ниже (составил от 33,01% до 34,02%), для спирта в концентрации 70%, выход составил от 49,28% до 50,44%, 50% этиловый спирт извлек от 48,78% до 49,76% экстрактивных веществ.

В результате исследований определены некоторые фармако-технологические параметры плодов: удельная масса (1,23 г/см$^3$), насыпная масса (0,55 г/см$^3$), пористость (0,20 г/см$^3$), порозность (0,44 г/см$^3$), свободный объем слоя сырья (0,55), коэффициент поглощения сырья для спирта этилового 70% (1,73) и выход экстрактивных веществ в зависимости от экстрагента и степени измельчения сырья.

Установлено, что для получения стабильного жидкого экстракта в качестве растворителя при извлечении биологически активных веществ эффективен этиловый спирт в концентрации 70%, оптимальным является размер частиц сырья от 0,5 до 3,0 мм.

Модели 1, 2, 3, 4, 5 и 6, полученные растворителями – вода очищенная и спирт этиловый 30%, определены как потенциальные промежуточные извлечения для получения сухих экстрактов, так как не стабильны в процессе хранения без сгущения.

Продолжается работа по определению критериев качества готового продукта на соответствие требованиям ГФ РК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Морозова В.А., Куркин В.А., Куркина А.В., Правдицева О.Е. и др. Фармакогностическое и фармакологическое исследование сырья боярышника. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015; №5: 959-963.

2. Самылина И.А., Сорокина А.А., Пятигорская Н.В. Боярышник (Crataegus): возможности медицинского применения. // Фарматека. – 2010; №8: 83-85.

3. Гончаров И.Ф. Гидроксикоричные кислоты нефармакопейных видов рода боярышник. // Научные ведомости. Серия медицина. Фармация. – 2014; №11: 187-190.

4. Кукенов М.К. Ресурсы лекарственных растений Казахстанского Тань-Шаня. – Наука Казахской СССР, 1989. – 177-185 с.

## ВЛИЯНИЕ 4,4'-(ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ МЫШЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГИПЕРКАЛОРИЙНУЮ ДИЕТУ

**Белых М.А., Захарова Е.А., Кобзарева О.А.**
**Санкт-Петербургская Государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Оценено влияние нового соединения – 4,4'-(пропандиамидо-)дибензоата натрия (малабен) на физическую работоспособность мышей, получающих гиперкалорийную диету. Установлено, что гиперкалорийная диета приводит к прогрессирующему падению времени плавания экспериментальных животных. Под влиянием малабена после первого месяца применения происходит значительное снижение работоспособности, однако со второго месяца начинается ее восстановление и к третьему месяцу она достигает исходных значений.

***Ключевые слова:*** *неалкогольная жировая болезнь печени, физическая работоспособность, гиперкалорийная диета, малабен.*

**Введение**

Согласно последним исследованиям [1], среди больных с подозрением на патологию печени доля подтвержденных диагнозов неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) в последние годы составила 37,3%. У таких больных снижается качество жизни и физическая работоспособность, а прогрессирование печеночной патологии может привести к развитию необратимых повреждений органа, таких, как цирроз или гепатоцеллюлярная карцинома.

Известен ряд лекарственных препаратов, способных оказывать стабилизирующее действие при патологических процессах печени [2], однако, все они обладают определенными недостатками. Так, установлено, что метформин независимо от дозы не влияет на уровень аминотрансфераз или гистологическую картину печени. Тиазолидиндионы уменьшают выраженность стеатоза, но не влияют на фиброз. Урсодезоксихолевая кислота не всегда улучшает гистологическую картину печени у больных с жировым гепатозом по сравнению с плацебо. Влияние фармакологических средств на показатели физической работоспособности у больных с

НЖБП практически не изучалось. Поэтому перспективным является исследование новых лекарственных веществ, способных оказывать антистеатозное действие и улучшать качество жизни.

**Цель исследования**

Оценить влияние нового фармакологического средства – 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия (малабен) на физическую работоспособность мышей, получающих гиперкалорийную диету.

**Материалы и методы**

Исследования выполнялись согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации [3], в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [4].

Работа проводилась на 42 мышах линии c57bl/6, возраста 8-12 недель, с начальной массой тела 22,0-27,0. Животные содержались в стандартных условиях вивария при температуре 18-22 °С, влажности 30-50 %, 12-часовом периоде освещения, со свободным доступом к воде и корму.

Мыши были поделены на 3 экспериментальные группы. У первой в качестве питания использовали стандартный брикетированный корм, а у второй – гиперкалорийный корм [5]. Обе группы получали перорально воду очищенную в количестве 10 мл/кг. Третьей группе мышей, помимо питания гиперкалорийным кормом, ежедневно вводили перорально малабен в дозе 10 мг/кг.

Оценка физической работоспособности проводилась в тесте «Вынужденное плавание» с грузом (7% от массы тела). Температура воды определялась термометром за 30 минут до начала исследования, и при необходимости доводилась до 22-24 °С.

Исследование проводилось в стандартных условиях (утренние часы, обычный уровень освещения). Животные накануне на ночь оставлялись без корма при свободном доступе к воде. Груз прикреплялся в область крестца за 15-20 минут до плавания.

При начале исследования животное без резких движений погружали в воду бассейна, секундомер включали при первых плавательных движениях животного. Критерием прекращения плавания (остановка секундомера) является погружение животного на дно бассейна без плавательных движений более чем на 3 секунды без попытки выплывания на поверхность.

**Результаты исследования**

По результатам трехмесячного эксперимента (табл.1) было установлено, что у мышей, получавших гиперкалорийную диету, среднее время плавания уже после первого месяца достоверно снизилось в сравнении с начальными показателями.

Таблица 1.

Время плавания (сек) исследуемых групп мышей

| Контрольные точки | Интактные | Гиперкалорийная диета (контрольная группа) | Гиперкалорийная диета +малабен |
|---|---|---|---|
| Исходно | 220,57±111,8 | 223,71±122,24 | 223,64±134,49 |
| Через 1 мес | 219±111,14 | 90,36±26,93* | 51,36±20,69* |
| Через 2 мес | 128,57±45,92* | 91,17±21,19* | 128,92±61,75 |
| Через 3 мес | 207,13±97,29 | 117,77±49,22* | 228,67±174,2 |

Примечания: * – достоверные отличия ($p<0,05$) по сравнению с исходным уровнем.

У мышей, получавших наряду с гиперекалорийной диетой малабен, после 1-го месяца работоспособность значительно снизилась, однако со второго месяца началось ее восстановление и к третьему месяцу она достигла исходных значений, превосходя показатель контрольной группы в 1,93 раза.

Возможно, первоначальное снижение работоспособности под влиянием малабена – производного малоновой кислоты, обусловлено его конкурентным антагонизмом с сукцинатом. Малонаты, как и сукцинаты, могут взаимодействовать с активным центром сукцинатдегидрогеназы (СДГ), однако отщепление двух атомов водорода от малоната невозможно, что снижает скорость реакции, катализируемой СДГ. Однако, постепенно накапливающийся сукцинат приводит к увеличению соотношения концентрации субстрата и ингибитора, что снижает степень ингибирования.

**Выводы**

1. Гиперкалорийная диета приводит к снижению времени плавания животных в 2,48 раза уже через месяц ее использования.

2. 4,4’-(Пропандиамидо)дибензоат натрия на фоне гиперкалорийной диеты обладает двухфазным действием на физическую работоспособность животных, приводя к ее первоначальному снижению, с дальнейшим восстановлением до уровня здоровых животных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. // РЖГГК. – 2015; 25; 6: 31-41.

2. Новиков В. Е., Климкина Е. И. Фармакология гепатопротекторов // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. – 2005; 4: 2-20.

3. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Приказ Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г.

4. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986.

5. Takahashi Y., Yurie S., Toshio F. Animal Models of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/nonalcoholic Steatohepatitis.// World Journal of Gastroenterology – 2012; 2300-2308.

## ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ СМЕСИ ТРАВЫ ЧЕРЕДЫ И ЛИСТЬЕВ КАЛИНЫ

**Болотова В.Ц., Басевич А.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Изучена фармакологическая активность геля на основе сухих экстрактов, полученных из травы череды и листьев калины, содержащих иридоиды и флавоноиды. Показано, что гель на основе смеси травы череды и листьев калины с максимальным выходом иридоидов, при поверхностном нанесении на кожу, оказывает ранозаживляющее действие.

***Ключевые слова:*** *фармакологическая активность, гель, трава череды, и листья калины, иридоиды, флавоноиды, топические препараты.*

Воспалительные заболевания кожи неинфекционной природы, в том числе атопический дерматит, являются серьезной проблемой человечества. По данным эпидемиологических исследований, 15-30% детского и 2–10% взрослого населения страдают атопическим дерматитом [5].

Наружные проявления атопического дерматита характеризуются экссудацией (мокнутием), сухостью кожи, появлением очагов поражения, покрытых корками, лихенификацией. В месте расчесывания, зудящих кожных покровов, наблюдаются расчесы и трещины. Средствами первой линии для лечения топического дерматита являются топические глюкокортикоиды [3, 5]. Наружное применение данных лекарственных средств основано на противовоспалительном, иммуносупрессивном, антиаллергическом, противозудном действии [2, 4]. При этом очень важно, что глюкокортикоиды действуют как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического воспаления, способствуют уменьшению вероятности дальнейшей сенсибилизации и смене органов-мишеней атопии, а также препятствуют развитию хронизации болезни. Однако, данная группа ле-

карственных средств, не только уменьшает проявления дерматитов, но и способна проникать в кровь и вызывать местные и системные побочные эффекты [2, 3]. Наиболее частыми местными побочными эффектами терапии глюкокортикоидами являются стрии, атрофия кожи, телеангиоэктазии, что ограничивает возможность длительного применения этой группы препаратов.

Важную роль оказывают мазевые основы, в которые вводится лекарственное вещество. Показано, что топические препараты на гидрофильной основе плохо проникают через кожные слои и оказывают лечебное действие только на поверхности кожи, создавая высокие концентрации действующего вещества. Липофильные же основы, наоборот, обеспечивают доставку лекарственного вещества внутрь кожных слоев, в дерму, где создают его высокие концентрации.

В связи с чем, особый интерес представляют топические препараты на основе лекарственных растений, которые на фармацевтическом рынке Российской Федерации представлены недостаточно. Поэтому изучение листьев калины и травы череды, обладающих гипоаллергенными и противомикробными свойствами, имеющих обширный ареал и большую сырьевую базу, является актуальным.

Целью исследования является изучение ранозаживляющих свойств геля на основе на основе сухих экстрактов, полученных из травы череды и листьев калины, содержащих иридоиды и флавоноиды [1].

Исследования выполнялись согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации [6], в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [7].

Работа проводилась на 60 белых беспородных мышах самцах, возраста 8-12 недель, с массой тела 22,0-27,0. Животные содержались в стандартных условиях вивария при температуре 18-22 °С, влажности 30-50 %, 12-часовом периоде освещения, со свободным доступом к воде и полноценному брикетированному корму. Объектами исследования были выбраны три геля, разработанные на кафедре производственной технологии лекарственных средств СПХФА. Референсным препаратам был выбран биогель «Чередуша» (ООО «Фитосила»).

Ранозаживляющая активность препарата была изучена на модели кожных линейных ран. На депилированном участке кожи спины у мышей под легким эфирным наркозом проводили линейный разрез. Животные были разделены на 6 групп по 10 в группе следующим образом:

1 группа – контроль (заживление без участия препаратов);

2 группа – основа (наносили только основу-гелеобразователь для изучения ее влияния на заживление линейного разреза);

3 группа – гель №1 (наносили гель с максимальным выходом флавоноидов);

4 группа – гель №2 (наносили гель с максимальным выходом сухого остатка);

5 группа – гель №3 (наносили гель с максимальным выходом иридоидов);

6 группа – препарат сравнения (наносили аптечный препарат сравнения «Чередуша»).

В течение недели на поврежденную поверхность, местно, один раз в день, наносили исследуемые средства. Наблюдали за процессом заживления линейных дефектов кожи, отмечали сроки образования корочек и тяжесть течения раневого процесса.

На восьмые сутки животных декапитировали и проводили тензиометрию ран для определения прочности образовавшегося рубца [4]. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (пакет Windows Statistica, 2012).

В ходе проведенного исследования было выявлено, что гели на основе полученного сухого экстракта обладают ранозаживляющей активностью в следующей последовательности в порядке возрастания эффекта: гель 2 < контроль (основа) < гель 1 < гель «Чередуша» < гель 3. Максимальный эффект наблюдался у геля 3, содержащего максимальное количество иридоидов. Его эффект был сопоставим с действием препарата сравнения «Чередуша», но в то же время превысил эффект геля 1, содержащего максимум флавоноидов (табл. 1).

Таблица 1.

Влияние состава геля на показатель тензиометрии

| Номер группы | Препарат | Данные тензиометрии, г | Процент по отношению к контролю, % | Прирост процента по отношению к основе, Δ, % |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Контроль (интактные) | 145±4,89 | 100 | -34 |
| 2 | Контроль-основа | 210±4,80 | 134 | 0 |
| 3 | Гель 1 | 220±3,84 | 152 | 18 |
| 4 | Гель 2 | 185±4,80 | 121 | -13 |
| 5 | Гель 3 | 240±0,00 | 166 | 32 |
| 6 | Гель «Чередуша» | 235±6,72 | 162 | 28 |

Таким образом, мягкая лекарственная форма (МЛФ) – гель на основе смеси травы череды и листьев калины с максимальным выходом иридоидов, при поверхностном нанесении на кожу оказывает ранозаживляющее действие. Это объясняется тем, что в качестве основы для получения геля

был использован нейтрализованный полиакрилатный карбомер, который биологически не активен, но образует защитную и увлажняющую пленку (без липкости) на поверхности раны, а высокое содержание в геле иридоидов обеспечивает местное выраженное противовоспалительное и ранозаживляющее действие.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Басевич А.В., Лукьянова О.А. Создание лекарственных средств на основе извлечений из калины листьев // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб.трудов. – Пятигорск, 2010. – Вып.65. – 838 с.

2. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Наружные глюкокортикостероидные препараты: критерии выбора с позиции эффективности и безопасности // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 6. С. 93-100.

3. Матушевская Е.В. Место топических глюкокортикостероидов в лечении осложненных и неосложненных дерматозов. Эффективная фармакотерапия. № 8. 2013. – С. 50-53.

4. Миронов А.Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований ЛС. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

5. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. Москва – 2013. – 42 с.

6. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Приказ Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г.

7. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986.


## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИМЕСЕЙ МЕДИ В СУБСТАНЦИИ «ГЛИЦИН» МЕТОДОМ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ


**Боровская И.Н., Блажеевский Н.Е.**
**ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Луганск, Украина**
**Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина**



Разработана методика количественного определения примесей меди (II) в субстанции глицин после предварительной минерализации пробы методом хемилюминесценции.



***Ключевые слова**: кинетический метод, хемилюминесценция, определение, медь (II), влияние железа (III), люминол, перекись водорода.*

Контроль малых содержаний меди (на уровне 0,0001-0,001 мас.%) в различных объектах (материалах) является важной задачей современного фармацевтического анализа. Медь – микроэлемент, который играет важную роль в биохимических процессах живых организмов (перенос кислорода в тканях, усвоения железа), однако избыток меди отрицательно влияет на организм человека: вызывает развитие анемии, неврологические расстройства, поражения печени и т.д. [1]. Разработка новых достаточно селективных и чувствительных методик количественного определения следовых содержаний меди (II) в присутствии других металлов в пробах органических веществ, остается актуальной аналитической задачей.

Для количественного определения меди (II) известно использование метода хемилюминесценции [2]. Так, в [3] описана методика количественного определения меди (II) с люминолом фотоэлектрическим методом. Метод основан на определении максимальной интенсивности хемилюминесценции в индикаторной реакции окисления люминола пероксидом водорода в щелочной среде.

Реакция люминола с перекисью водорода в щелочной среде катализируется следовыми количествами меди (II) и железа (III) и сопровождается яркой люминесценцией раствора. Она находит применение для каталитического определения меди [4].

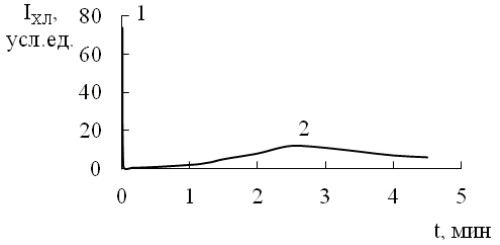



Рисунок 1. Кинетические кривые хемилюминесценции (ХЛ) в системах: $H_2L$-NaOH-$H_2O_2$-Fe (II) (1) $H_2L$-NaOH-$H_2O_2$-Cu (II) (2) с ($H_2O_2$) = $9 \cdot 10^{-3}$ моль / л; с ($H_2L$) = $1 \cdot 10^{-4}$ моль / л; с (Fe (III)) = $5 \cdot 10^{-5}$ моль / л; с (Cu (II)) = $5 \cdot 10^{-5}$ моль / л.

На рис. 1 приведены характерные кинетические кривые ХЛ в системе $H_2L$-NaOH-$H_2O_2$- Cu (II) и / или (Fe (III)). Как видно, в присутствии солей железа (III) они напоминают кратковременную вспышку света с быстрым угасанием интенсивности ХЛ, в то время как кривые зависимости $I_{хл}$ – время в присутствии меди (II) имеют S-образный характер.

Такая разница в кинетике возникновения и угасания ХЛ в исследуемой системе позволила нам разработать методику избирательного (дифференциального) определение ионов меди (II) в присутствии ионов железа (III). Оптимальные концентрации компонентов ХЛ системы были определены экспериментально.

***Минерализация исследуемой субстанции:***

**Раствор 1.** 2,001 г испытуемой субстанции лекарственного средства «Глицин» (точная навеска) помещали в кварцевый тигель, добавляли 10,00 мл кислоты серной разведенной, нагревали на водяной бане с добавлением 2,00 мл 1 моль / л пероксида водорода до влажных солей. Остаток сжигали в муфельной печи при $450^0$ С в течении 4 часов. Полученный остаток растворяли в 10,00 мл дважды дистиллированной воды с добавлением 0,05 мл 2 моль / л кислоты соляной.

**Раствор 2.** В 5,00 мл разбавленной серной кислоты добавляли 2,00 мл 1 моль / л раствора водород пероксида и нагревали на водяной бане до образования влажных солей. Остаток сжигали в муфельной печи при $450^0$ С в течении 4 часов. Полученный остаток растворяли в 10,00 мл дважды дистиллированной воды с добавлением 0,05 мл 2 моль / л кислоты соляной.

***Методика количественного определения примесей солей меди в исследуемом образце исследуемой субстанции*:** в кварцевую кювету вносили с помощью пипетки 1,00 мл $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л люминола ($H_2L$), 1,00 мл 0,09 моль / л раствора $H_2O_2$, 1,50 мл 0,05 моль/л раствора гидроксида натрия, 6,00 мл дважды дистиллированной воды и тщательно перемешивают. Кювета устанавливают в светонепроницаемую камеру хемилюминометра с фотоэлектронным умножителем, открывают шторку, включают самопишущий потенциометр и вливают с помощью пипеточного дозатора 0,50 мл раствора глицина после минерализации (раствор 1). В параллельном опыте, вместо раствора 1 добавляли раствор 2. На кинетической кривой Iхл – время (мин) регистрируют максимальное значение интенсивности хемилюминесценции в условных единицах. Сигналом считают значение величины максимальной интенсивности хемилюминесценции, полученной путем усреднения значений величин пяти повторных опытов. Чувствительность 1 mv; скорость движения – v = 0,6 cm / min. Все опыты выполняли при температуре 18-20 ° С.

На рис. 2 приведена кинетическая кривая зависимости интенсивности хемилюминесценции во времени.

На основании полученных результатов разработана методика хемилюминесцентного определения солей меди с использованием реакции

хемилюминесцентного окисления люминола пероксидом водорода в качестве индикаторной. В таблице 1 приведены результаты количественного определения содержания примесей солей меди в субстанции глицин.

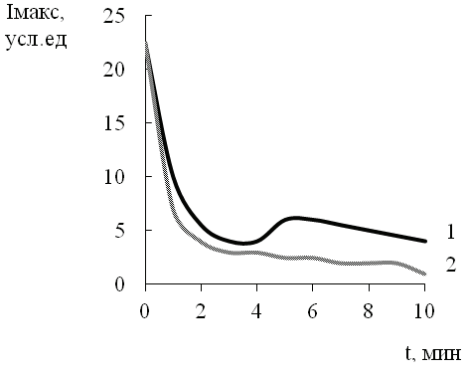



Рисунок 2. Зависимость интенсивности возникающей хемилюминесценции в системе $H_2L + NaOH + H_2O_2 + Cu$ (II) от времени в присутствии минерализата: 1 – раствора глицина, 2 – смеси раствора серной кислоты и водород пероксид. с ($H_2L$) = 1 · 10-4 моль / л; с ($H_2O_2$) = $9 \cdot 10^{-3}$ моль / л; с (NaOH) = $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

Таблица 1.

Результаты количественного определения содержания примесей солей меди в субстанции глицин

| Название препарата | Найдено содержание солей меди, г / г | Метрологические характеристики ($n$ = 5, P = 0,95) |
|---|---|---|
| Глицин фармакопейной чистоты, Китай | $2{,}56 \cdot 10^{-6}$ | $\overline{x} = 2{,}52 \cdot 10^{-6}$ г/г |
| | $2{,}53 \cdot 10^{-6}$ | $\Delta\overline{x} = 3{,}75 \cdot 10^{-8}$ г/г |
| | | $S = 3{,}02 \cdot 10^{-8}$ |
| | $2{,}49 \cdot 10^{-6}$ | $S_{\overline{x}} = 5{,}27 \cdot 10^{-8}$ |
| | $2{,}49 \cdot 10^{-6}$ | RSD = 1,2% |
| | | ε = 1,5% |
| | $2{,}53 \cdot 10^{-6}$ | $\delta^* = -2{,}4\%$ |

Примечание: * расчет выполнен на основании данных о содержании примеси солей меди в глицине, найденном с помощью независимой методики (μ) [5]. $\delta = (\overline{x} - \mu)\ 100\%/\mu$.

**Выводы.** Разработана методика и показана возможность количественного определения солей меди в минерализате субстанции «Глицин» ме-

тодом хемилюминесценции по реакции с люминолом. RSD = 1,2% (правильность, δ= – 2,4%).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Тульчинський Т. Х., Варавикова Е .А. Новое общественное здравоохранение. Введение в современную науку // Иерусалим: Amutah for Education and health. – 1999; 1024 с.

2. Skounas S., Methenitis C., Pneumatikakis G., Morcellet M. Kinetic studies and mechanism of hydrogen peroxide catalytic decomposition by Cu (II) complexes with polyelectrolytes derived from l-alanine and glycylglycine // Bioinorganic chemistry and applications. – 2010; 2010; 9-18.

3. Takahiro U., Shigeki S. A new copper (II) complex as an efficient catalyst of luminol chemiluminescence // Organic letters. – 2007; 9 № 21; 4383-4386.

4. Lin J., Hobo T. Chemiluminescence investigation of $NH_2OH$–fluorescein–$Cu_2C$ system and its application to copper analysis in serum // Talanta. – 1995; 42; 1619-1623.

5. Блажеєвський М. Є., Боровська І. М. Визначення домішок купруму у субстанції гліцину // Фарм. журнал. – 2012; 1; 63-67.

## ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ, КАРИОТИПИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ И ЭКСПРЕССИЯ РИБОСОМНЫХ ЦИСТРОНОВ МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У МЫШЕЙ

**[1]Бородина М.Е., [2] Цветков Н.Ю., [3] Косякова Г.П.**

**[1]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,**

**[2] НИИ ДОГ и Т им. Р.М.Горбачевой,**

**[3]Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных,**

**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Реакция «трансплантат против хозяина» – процессы иммунного воспаления в тех или иных тканях реципиентов, получивших донорские трансплантаты кроветворных тканей, которые содержат несингенные лимфоциты, в первую очередь Т–лимфоциты. В клинике РТПХ можно наблюдать у реципиентов костного мозга. Пересадка костного мозга от одно-яйцевого близнеца кажется идеальным решением по причине тождественности всех генов, то есть полного соответствия тканей и отсутствия риска проявления болезни "трансплантат против хозяина". Поэ-

тому нами было изучено иммунологическое моделирование аллогенной трансплантации а также выяснена кариотипическая стабильность и экспрессии рибосомных цистронов мононуклеаров периферической крови у мышей после кондиционирования. Кондиционирование это подготовка реципиента к трансплантации костного мозга (ТКМ, ТГСК). Это такая интенсивная терапия, которую больной получает непосредственно перед процедурой трансплантации..

***Ключевые слова:*** *РТПХ – реакция трансплантат против хозяина, ФЦ – фибриллярные центры, иЯОР – интерфазные ядрышкообразующие районы хромосом, ЧЭМ – частота эритроцитов с микроядрами, ЧЛМ-частота лимфоцитов с микроядрами, ТКМ – трансплантация костного мозга.*

**Материал и методы:** Мыши находились в виварии, где регулярно менялась вода, корм и подстилка. Они были разделены на 4 группы: 1 группа и 2 группа мышей -с аллогенной трансплантацией по 8 мышей При аллогенной трансплантации в нашем опыте реципиенту пересаживались стволовые клетки костного мозга, взятые у мышей одной и той же линии, 3 группа -сингенная трансплантация , когда пересаживали клетки костного мозга, взятые у однояйцовых близнецов – 6 мышей; 4 группа мыши с процедурой кондиционирования но без ТКМ – бусульфаном и циклофосфаном – 4 мышки. Также основная масса мышей была с профилактикой РТПХ т.к. клетки костного мозга донора вызывают реакцию «трансплантат против хозяина». Также по стандартной методике готовили мазки периферической крови. Частоту встречаемости эритроцитов с микроядрами и “хвостатыми” ядрами находили на гематологических препаратах под иммерсией при увеличении об.100Х ок.10Х на микроскопе “OlympusVanox-T”. Препараты гематологические периферической крови готовили обыкновенным способом: на чистые обезжиренные предметные стекла наносили каплю крови и с помощью стекла с отшлифованным краем изготовляли мазок средней толщины. При этом добивались равномерного расположения клеток в один слой. У мышей кровь забирали из шейной артерии после декапитации. Полученные мазки высушивали, фиксировали 96º этиловым спиртом, после этого окрашивали по Романовскому–Гимзе. Просмотр препаратов проводили с использованием зеленого светофильтра на микроскопе “Olympus” Vanox-T”. Анализ под микроскопом проводили в области нижней трети мазка, в которой клетки располагались равномерно. Частоты встречаемости эритроцитов с микроядрами проявляли в промилле. Препараты, предназначенные для выявления фибриллярных центров, фиксировали смесью “ледяной” уксусной кислоты и этилового спирта (1/3) в течение 15 минут. Для это-

го на влажные предметные стекла набавляли каплю 50% раствора азотнокислого серебра и две капли 2,5% раствора желатины с добавлением 2М муравьиной кислоты [1, 2]. Капли на предметном стекле тщательно перемешивали и накрывали покровным стеклом, а затем пристраивали во влажную атмосферу чашки Петри. Процесс окрашивания обусловлен связыванием ионов серебра и ряда транскрипционных белков. Ради процесса серебрения необходима достаточная влажность более 90% и температура не меньше 35ºС. Через 25 минут покровные стёкла удаляли, слой коллоидного раствора серебра скрупулезно смывали дистиллятом и подсушивали. В конце проводили докрашивание препаратов красителем Романовского-Гимза в течение 15-30 секунд, после полного высыхания препараты анализировались на микроскопе "OlympusVanox-T" при увеличении 1000х с использованием иммерсионного объектива. Делался расчет количества фибриллярных центров в 100 ядросодержащих клетках. Анализировались исключительно неповреждённые клетки как с ядрами правильной округлой формы, так и с ядрами нерегулярной формы. В дальнейшем проводился расчёт показателя индекс ЯОР посредством отношения суммы найденных в клетках ЯОР к количеству анализированных клеток.

**Экспериментальная часть.** Изучалась кариотипическая стабильность и экспрессия рибосомных цистронов периферической крови 4 групп мышей. При аллогенной трансплантации интерфазные ядрообразующие районы в мононуклеарах периферической крови (иЯОР) достоверно повышаются, что показывает увеличение синтеза РНК. Затем изучали данные показатели периферической крови при сингенной трансплантации и у группы мышей после кондиционирования, но без введения ТКМ Установили, мононуклеары при сингенной трансплантации вызывают различия по отношению к группе мышей при аллогенной трансплантации по микроядерному тесту в эритроцитах и лимфоцитах периферической крови.

При аллогенной трансплантации интерфазные ядрообразующие районы в мононуклеарах периферической крови (иЯОР) также повышаются, что показывает увеличение синтеза РНК. Это показывает увеличение пролиферативной активности рибосомных цистронов. Затем мы исследовали кариотипическую стабильность и экспрессию рибосомных цистронов периферической крови в группе мышей при кондиционировании но без ТКМ n = 4. Интересно отметить, что частота фибриллярных центров (ФЦ), которые являются маркерами цитологической активности иЯОР была выше в оставшихся лимфоцитах мышей в группе с аллогенной трансплантацией крыс. Полная аплазия клеток наблюдалась в группе мышей с кондицианированием, но без ТКМ. ЧЭМ (и ЧЛМ в группе 1

и 2 мышей при аллогенной трансплантации  отличались между собой). Хотя, следует отметить, что у мышей 2 группы имеет место тенденция к повышению частоты ФЦ в лимфоцитах периферической крови. Полученные результаты свидетельствуют о положительном иммунологическом моделировании аллогенной трансплантации на геном и протеом мышей. Показатели влияния аллогенной трансплантации доказывает эффективность моделирования. При сингенной трансплантации повышаются ЧЭМ и ЧЛМ, но незначительно в сравнении с аллогенной трансплантацией костного мозга.

Кариотипическая нестабильность и экспрессия рибосомных цистронов периферической крови мышей повышается при трансплантации костного мозга. Это явление будет продолжаться до тех пор пока клетки костного мозга донора не приживутся в организме реципиента. Частота встречаемости микроядер в эритроцитах и лимфоцитах периферической крови показывает о перестройках в хромосомном аппарате у мышей при трансплантации костного мозга [2].

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Proshin S.N., Kaminkasya E.V., Kuzovatov S.H.,Vakhtin I..B., Gavrilov. B.A, Kosyakova G.P., Yakovlev A.F. Structural changes of the nucleolar organizing regions in Rhabdomiosarcoma RA-23 tumor cells induced by okadaic acid. // Цитология 2001..Т, 43, № 8.С. 738-741.

2. Косякова Г.П, Прошин С.Н., Шабанов П.Д., Яковлев А.Ф. Анализ мононуклеаров in vitro для оценки частоты нарушений морфологии клеточного ядра. // Материалы 1 Всероссийской конференции «Внутриклеточная сигнализация, транспорт, цитоскелет» 11-13 октября Институт Цитологии РАН Ж.Цитология 2011, том 53, №9 стр.706-707.

## ПОИСК НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

**Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н., Попов С.С.**
**Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация**

Синтезированы и исследованы новые производные гидроксибензойных кислоты со спиртами, аминами, аминокислотами и гетероциклическими соединениями, сочетающие жаропонижающую, ноотропную, антибактериальную или антиишемическую активность с низкой токсич-

ностью и представляющие интерес как новые потенциальные, технологически доступные лекарственные средства.

***Ключевые слова:*** *гидроксибензойные кислоты, биологическая активность.*

Синтез эффективных лекарственных препаратов на основе гидроксибензойных кислот, обладающих широким спектром биологической активности в сочетании с низкой токсичностью и меньшей частотой побочных проявлений является одним из направлений в органической химии. Так поиски новых антибактериальных препаратов, несмотря на большое число уже синтезированных антибактериальных веществ, до сих пор являются одной из важнейших задач и проблем химиотерапии бактериальных инфекций. Препятствием для эффективной терапии известными препаратами являются случаи тяжелых форм бактериальных инфекций, вызванные штаммами бактерий, устойчивыми к применяющимся средствам, в том числе штаммами с множественной лекарственной устойчивостью. Вирусные инфекции сопровождаются гипертермией, бактериальной инфекцией и воспалительными процессами. Однако, известные противовоспалительные, жаропонижающие, противовирусные, антидепрессантные и ноотропные препараты, применяемые в настоящее время для лечения заболеваний, обладают рядом существенных недостатков. К ним относятся многочисленные побочные эффекты: головные боли, головокружение, атаксия, аритмия, кожные аллергические реакции и т.д.

На расширение круга перспективных, практически важных, доступных биологически важных соединений и направлена наша работа. Как известно, основной стратегией в синтезе новых лекарственных препаратов является идентификация и использование молекулярных фрагментов (т.е. «привилегированных» структур), которые способны взаимодействовать более чем с одним рецептором, а, следовательно, проявлять комплекс фармакологических свойств. Молекулы, включающие такие фрагменты, могут проявлять более широкий спектр биологического действия. Сочетание разных по биологической активности фрагментов в одной структуре могут проявлять синергизм в действии или вообще изменять направление этого действия.

Так в проведенной нами работе установлено, что химическая модификация гидроксибензойных кислот позволяет изменить спектр фармакологического действия и активность полученных производных. Например, взаимодействие этих кислот с алифатическими, фосфорилированными спиртами, эпоксидами ведет к значительному изменению ряда их физико-химических показателей; таких как, растворимость в воде, липофильность, проницаемость через клеточные мембраны, что привело к проявлению подчас неожиданных.

Совместно с кафедрой фармакологии ВолгГМУ была исследована жаропонижающая активность некоторых производных. Большинство из исследованных соединений демонстрировали более выраженное и длительное жаропонижающее действие по сравнению с салициловой (СК) и ацетилсалициловой (аспирин, АСК) кислотами. Кроме того, их токсичность оказалась более чем на порядок ниже, чем у широко используемого аспирина. Например, известное соединение – аллилацетилсалицилат – проявляет выраженный пролонгированный жаропонижающий эффект, превосходящий эффект АСК по температурным показателям в 1,5-2,5 раза, новое фосфорорганической производное СК – 2,5-3,0 раза. Поскольку производные СК могут оказывать ульцерогенное действие, при макроскопическом исследовании органов обращалось внимание на состояние слизистой оболочки желудка. По результатам вскрытия и макроскопического обзора органов погибших животных, получавших однократно изучаемые вещества, не обнаружено видимых различий относительно контрольных животных по сравнению с действием аспирина. Некоторые из соединений, продемонстрировавших жаропонижающую активность, были переведены в водорастворимую солевую форму для изучения их антиагрегантного действия. Исследования показали, что эти производные имеют антиагрегантную активность сравнимую с аспирином при более низкой токсичности, нежели у аспирина [1, 2].

Другой путь модификации – синтез амидов гидрокисибензойных кислот с аминокислотами (глицин, ГАМК), циклическим амином морфолином, с гетероциклическими соединениями (имидазол, пиразол). Были изучены различные методы синтеза получения амидов гидроксибензойных кислот. Среди них карбодиимидный метод, реакция Шоттен-Баумана, реакция взаимодействия хлорангидрида гидроксибензойной кислоты с азотсодержащим соединением. Разработан новый способ получения хлорангидридов гидроксибензойных кислот отличающийся тем, что в качестве хлорирующего агента используется органический оксогалогенид (оксалил хлорид) и процесс ведут в условиях кипения реакционной смеси при молярном соотношении кислота:оксалил хлорид:диметилформамид 1:1,1:0,07, что позволяет использовать хлорангидриды без дополнительной очистки.

Осуществлен анализ прогнозируемого спектра биологической активности полученных нами соединений в зависимости от их химической структуры с использованием компьютерной системы Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS C&T). Прогноз показал, что амиды гидроксибензойных кислот могут проявлять различные виды фармакологической активности, например, церебропротективную, фибринолитическую и антидиабетическую, существует вероятность наличия противоопухолевой активности и др. Однако, низкая водорастворимость большинства синтезированных гидроксибензамидов приводит к снижению их биологической доступности. Для

получения водорастворимых форм и изучения влияния природы катиона на фармакологическую активность были получены их калиевые, литиевые и натриевые соли, а предложенная новая методика получения литиевых солей позволяет значительно сократить время реакции и значительно увеличить выход таких форм. Совместно с кафедрой фармакологии и биофармации ФУВ и НИИ Фармакологии ВолгГМУ проведен скрининг фармакологической активности соединений. При исследовании психотропной активности синтезированных соединений выявлено, что натриевые соли полученных гидроксибензаидов практически не проявляли психотропной активности, но демонстрировали общее психостимулирующее действие. Некоторые литиевые соли проявили антидепрессивное (анксиолитическое), антиамнестическое и ноотропное действие, а также психостимулирующее действие в сочетании с анальгезирующей активностью. Некоторые калиевые и литиевые производные имеют выраженную церебропротективную активность, превосходящую таковую у препаратов сравнения (пирацетам, мексидол), при этом постишемические неврологические отклонения после моделирования патологии у животных были наименьшими среди всех экспериментальных групп. Изучение $ЛД_{50}$ солей, при внутрибрюшинном введении (i.p.), составила более 1 г/кг и по классификации опасности (вредности) веществ они относятся к классу умеренно токсичных соединений [3-5].

По результатам работы получено 15 патентов РФ на изобретение, исследования ежегодно освещаются в изданиях, включенных в библиографическую базу данных РИНЦ и международные системы цитирования.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного научного гранта Волгоградской области (#77/3323) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 15-43-02445).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лисина С.В. Синтез и жаропонижающая активность новых производных салициловой кислоты / С.В. Лисина [и др.] // Хим.-фарм.ж. – 2008; 42(10): 27-29.

2. Brel A.K. Antipyretic activity and acute toxicity of phosphorous containing salicylates / A.K. Brel, S.V. Lisina // Malaysian Journal of Science. – 2014; 33 (1): 106-110.

3. Брель А.К. Синтез и психотропная активность некоторых солей морфолида / А.К. Брель [и др.] // Хим.-фарм.ж. – 2013; 47(10): 16-18.

4. Брель А.К. Производные гидроксибензойных кислот и их соли: Синтез и фармакологическая активность / А.К. Брель, С.В. Лисина, Ю.Н. Будаева // ЖОХ. – 2015; 85(2): 213–218.

5. Брель А.К. Амидирование гидроксибензойных кислот имидазолом / А.К. Брель [и др.] // ЖОХ. – 2016; 86(3), 549-551.

# СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В МЕЖПРИСТУПНОМ ПЕРИОДЕ ВЕСТИБУЛЯРНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

**Вагнер Н.Е., Долгов А.М., Самородова Е.В.**
**ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России,**
**Оренбург, Российская Федерация**

В данной статье проводится изучение эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов у больных с гипертонической энцефалопатией.

***Ключевые слова:*** *гипертоническая энцефалопатия, эндотелиальная дисфункция, вестибулярный синдром.*

В настоящее время внимание исследователей направлено на изучение функционального состояния эндотелия как одной из ведущих причин развития многих заболеваний, в частности сердечно-сосудистой системы [1,2]. Эндотелиальная дисфункция – это увеличенное или сниженное образование в эндотелии различных медиаторов, обеспечивающих в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов и, в первую очередь, вазодилатации [3]. При повреждении эндотелия равновесие нарушается в сторону сосудосужения. У пациентов с вестибулярным головокружением на фоне артериальной гипертензии функциональное состояние эндотелия не изучено.

**Цель работы:** Исследование функции эндотелия у пациентов в межприступном периоде вестибулярного синдрома, страдающих гипертонической энцефалопатией.

**Материалы и методы:** Обследованы 45 пациентов (15 мужчин и 30 женщин) в межприступном периоде вестибулярного головокружения, получающих лечение на базе Клиники ОрГМУ г.Оренбурга. У всех пациентов в анамнезе имелись рецидивирующие приступы вестибулярного головокружения. Средний возраст пациентов исследуемой группы составил 56.2±3,1 лет. В первую группу (23 человек) включены пациенты с первой стадией гипертонической энцефалопатии, во вторую (22 человек) – пациенты со второй стадией энцефалопатии. Из обследования исключались пациенты с эндокринологической патологией, онкологическими заболеваниями, инсультом, инфарктом миокарда, нарушениями сердечного ритма и проводимости, анемией и деменцией, лица с декомпенсацией соматической патологии. Контрольная группа состояла из 10 пациентов с гипертонической энцефалопатией без вестибулярного головокружения и была сопоставима по половому и возрастному критериям и включала первую и вторую стадии энцефалопатии. Исследование вазорегулирующей функции эндотелия проводилось по методу D.S.Celermajer et al.

(1992). Измерения диаметра плечевой артерии осуществляли с помощью линейного датчика 7 МГц на ультразвуковой системе «Medison SonoAce X8». Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2 см выше локтевого сгиба на правой верхней конечности. Предварительно измеряли систолическое АД (САД) по методу Короткова. Затем выше места локации накладывали манжету сфигмоманометра и нагнетали воздух до давления выше САД на 50 мм рт.ст. Компрессия плечевой артерии поддерживалась в течение 3 мин. После окончания компрессии воздух из манжеты стравливался, в течение первых 15 секунд регистрировали диаметр сосуда. Нормальной реакцией считали дилатацию артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% исходного диаметра, меньшее её значение или вазоконстрикцию считают патологическими проявлениями [4]. Оценивалась максимальная степень увеличения диаметра плечевой артерии после её транзиторной окклюзии манжетой тонометра. Толщину слоя интима-медия определяли на задней стенке общей сонной артерии. Обработка полученных данных проводилась с помощью программы «Statistica 10.0».

**Результаты:** У больных основной группы в ответ на манжеточную пробу по методу D.S.Celermajer et al. (1992) была зафиксирована эндотелий зависимая вазодилататорная реакция. Из них у пациентов I группы величина вазодилататорной реакции была однотипно направленной и составляла 11.7%, а во второй группе – 7.1%, но при этом у двоих из 22 человек реакция фактически отсутствовала и ещё у двоих была парадоксальной, т.е. отмечена вазоконстрикция. Это даёт возможность полагать наличие эндотелиальной дисфункции сосудистой стенки. В контрольной группе только у 31% пациентов наблюдалось снижение вазодилататорной реакции на величину от 8.8% до 9.6%. У 56% всех обследованных пациентов наблюдалось увеличение толщины слоя интима-медия сосудистой стенки. В контрольной группе она была у 31%, в первой группе – 43,2%, и во второй группе – у 86,4% пациентов.

**Заключение:** У пациентов с первой стадией гипертонической энцефалопатии в межприступном периоде вестибулярного синдрома отсутствуют изменения эндотелиальной функции, а у людей со второй стадией дисфункция эндотелия определяется достоверно. Однако структурные изменения слоя интима-медия развиваются гораздо раньше, чем функциональные расстройства эндотелия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Долгов А.М., Рябченко А.Ю., Денисов Е.Н., Туманова Н.Г. Эндотелийзависимые механизмы регуляции тонуса сосудов при ишемическом инсульте. Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 9-13.

2. Коц Я.И., Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З и др. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия при гипертонической болезни и ХСН. Российский кардиологический журнал. 2005; 3: 16-19.

3. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – Спб: Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 4-35.

4. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults of risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, Gooch V.M. et al. // Lancet. – 1992. – V.340 (8828). – P.1111-1115.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТРАВЫ ОВСА ПОСЕВНОГО ЭКСТРАКТА СУХОГО

**Васильев И.Б., Мурашкина И.А.**
**Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация**

Разработана технология сухого экстракта травы овса посевного с использованием инженерных методов расчета эффективности экстрагирования для повышения выхода биологически активных веществ при существенном уменьшении затрат на производство.

***Ключевые слова:*** *овес посевной, экстрагирование, сухой экстракт.*

Овёс – одно из популярных лекарственных растений. В официальной медицине он используется в основном как общеукрепляющее средство, а в народной медицине широко используются уникальные свойства овса для лечения разнообразных заболеваний.

Овёс посевной (*Avéna satíva*) применяют для профилактики и лечения нарушений углеводного обмена, как гепатопротекторное, гастропротекторное, обволакивающее, успокаивающее и седативное средство. В траве овса посевного содержится комплекс биологически активных веществ: флавоноиды (производные апигенина, лютеолина, трицина), полисахариды, витамины группы В, стероидные сапонины, аминокислоты, органические кислоты и другие. Сырьё стандартизируется по содержанию суммы флавоноидов в пересчёте на 2-О-арабинозид изоквитексина, которого должно быть не менее 1,3%.

Качественный состав флавоноидов в сырье определяют методом тонкослойной хроматографии по расчёту Rc в сравнении с государственным стандартным образцом (ГСО) лютеолина [3].

Отечественная фармацевтическая промышленность выпускает ряд препаратов из овса посевного: настойки, в том числе гомеопатическую, биологически активную добавку «Овесол».

Эффективность экстракции флавоноидов при получении настоек с использованием этилового спирта 40% составляет всего 15% (0,02% в настойке) [4]. В связи с этим возникло предположение, что фармакологическое действие настоек овса обусловлено не только флавоноидами, которых в препаратах сотые доли %, а всем комплексом веществ, содержащихся в траве овса, отличающихся растворимостью в различных экстрагентах.

Поэтому задачей данного исследования явилась разработка технологии сухого экстракта из травы овса посевного, содержащего максимум биологически активных веществ (БАВ), для чего предложено использовать несколько экстрагентов с учётом растворимости основных групп БАВ.

Было установлено, что максимальное количество флавоноидов извлекается спиртом этиловым 70%, а экстрактивные вещества (полисахариды, аминокислоты, органические кислоты) – водой, что подтверждено качественными реакциями. Поэтому для получения извлечения в технологии сухого экстракта использовали поочередно 2 экстрагента – спирт этиловый 70% и воду очищенную.

Для установления оптимального соотношения фаз, числа ступеней экстракции и экспозиции настаивания были использованы инженерные методы расчёта с учётом технологических параметров сырья [2]. Для различных партий сырья определены следующие технологические показатели: насыпная масса, коэффициент наполнения сухого и набухшего сырья, коэффициенты вытеснения, образования внутреннего сока, которые легли в основу расчетов эффективности методов экстрагирования.

Для оптимизации расчёта технологических параметров и эффективности способов экстрагирования разработан компьютерный алгоритм в табличном процессоре Excel, который позволил ускорить обработку данных и исключить ошибки в расчётах. В Excel также заложены формулы расчёта эффективности различных методов экстрагирования. Алгоритм позволил теоретически определить эффективность способов при различных параметрах экстракции и выбрать оптимальный вариант процесса. Учитывая аппаратурную схему предприятия, планирующего получать сухой экстракт травы овса посевного, выбран метод ремацерации.

Оптимизацию процесса экстракции проводили при помощи последовательного – «шагового» изучения процесса с целью нахождения областей оптимальных значений. Сначала изменяли значение одного фактора, влияющего на процесс, поддерживая все прочие факторы постоянными

на произвольно выбранных уровнях, и находили оптимальное значение изменяемого фактора.

Изучена эффективность процесса ремацерации в зависимости от соотношения фаз и числа ступеней экстракции. Показано, что эффективность экстракции 80% достигается уже при соотношении 1:5 и числе ступеней 3 (78,94%), дальнейшее увеличение этих параметров увеличивает её в среднем на 1%, а затраты времени на экстрагирование и сгущение извлечения возрастают во много раз. Поэтому использовали соотношение фаз на ступени экстракции 1:5, число ступеней экстракции 3 для каждого экстрагента (воды и спирта этилового 70%).

Экспозиция экстракции составляет 3 часа (1,5, 1 и 0,5 часа), что укладывается в 2-х сменный режим работы фармацевтического предприятия и обеспечивает максимальный выход экстрактивных веществ.

На основании полученных результатов было установлено, что процесс экстракции травы овса посевного можно оптимизировать, учитывая влияние таких факторов, как время экстракции, динамизацию и температурный режим экстракции.

Теоретически рассчитанные нормы качества получаемого извлечения послужили основой выбора показателей качества готового продукта с учётом эффективности метода и минимального предела содержания биологически активных веществ в исходном сырье.

Оценивать качество экстракта предложено по тем же БАВ, что и сырьё – сумме флавоноидов в пересчёте на 2-О-арабинозид изовитексина спектрофотометрическим методом при длине волны 338 нм и требованиям, предъявляемым к сухим экстрактам общей фармакопейной статьи ГФ XIII издания [1].

Качественный состав суммы флавоноидов в сухом экстракте определили методом тонкослойной хроматографии с применением СО лютеолина по методике ФС на сырьё. Установлено, что все имеющиеся в сырье флавоноиды присутствуют в экстракте. Предложенные нормы качества подтверждены экспериментально. При этом эффективность экстракции соответствовала теоретически рассчитанной. Результаты количественного определения статистически обработаны. Относительная ошибка среднего результата определения составила 1,42%, что позволяет рекомендовать методику количественного определения флавоноидов в траве овса посевного и сухом экстракте может для использования на практике.

Определены контролируемые показатели качества сухих экстрактов: насыпной объем в соответствии с требованиями ОФС «Степень сыпучести порошков» и гранулометрический состав в соответствии с требованиями ОФС «Ситовой анализ». Проведено определение содержания в экстракте тяжелых металлов, остаточных органических растворителей. Установлено, что полученный экстракт соответствует нормам ОФС [1].

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание, том 2 / http:feml/ clinical_ref/pharmacopoeia_2

2. Пшуков, Ю.Г. Инженерные методы расчёта промышленных способов экстрагирования» / Ю.Г. Пшуков. – Пятигорск, 1996. – 30 с.

3. ФС 42-3401-99. Трава овса посевного. – Введ. 1999–06–11. – М. : ИПК Изд-во стандартов, 1999. – 10 с.

4. ФС 42-0039-062-00. Овса настойка. – Введ. 2000–08–06. – М. : ИПК Изд-во стандартов, 2001. – 8 с.

## РОЛЬ УГЛЕВОДНОГО ПИТАНИЯ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В БИОСИНТЕЗЕ КОМПЛЕКСА ФЕРМЕНТОВ ПРОДУЦЕНТОМ *ASPERGILLUS ORYZAE*

**Володина Е.В., Рак Е.С., Топкова О.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Изучено влияние углеводсодержащих компонентов и ионов металлов в составе питательной среды на биосинтез комплекса ферментов кислой протеазы и α – амилазы продуцентом *Aspergillus oryzae.*

***Ключевые слова:*** *Aspergillus oryzae*, *регуляция биосинтеза, ферменты, кислая протеаза, α- амилаза.*

### Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения каждый второй житель планеты сталкивается с нарушениями процессов пищеварения, одной из причин которых является дефицит ферментов кислой протеазы. Она устойчива в кислой области pH, ее максимальная стабильность и каталитическая активность достигается при pH 2,0–5,0, не разрушаются в кислой среде желудка [1]. Особый интерес представляет создание комплексного препарата, в состав которого входят кислая протеаза и α – амилаза. Одним из важнейших продуцентов, используемых в биотехнологической промышленности для получения ферментных препаратов, содержащих кислую протеазу и α-амилазу, является мицелиальный гриб *Aspergillus oryzae*.

### Экспериментальная часть

Объектом исследования является гриб *Aspergillus oryzae* штамм 55.

Для изучения влияния углеводсодержащих компонентов и ионов металлов в исходной питательной среде на биосинтез комплекса ферментов

проводили замену глюкозы на мелассу в концентрациях 3%, 4% и 5%, на зеленую патоку в концентрациях 1%, 2,5% и 5 %, на лактозу в концентрациях 1%, 2% и 3%. Зависимость потребности продуцента в солях металлов изучали, добавляя в питательную среду соли $ZnSO_4$, $FeSO_4*7H_2O$, $CoSO_4$, $CaCl_2$ и $MgSO_4$ в различных концентрациях от 0,005 % до 0,15 %. Соли вносили в питательную среду в виде 10 %-х растворов в рассчитанных количествах [2,3].

Глубинное культивирование продуцента *Asp. oryzae* шт. 55 проводили в колбах Эрленмейера объемом 750 мл в жидкой питательной среде при непрерывном перемешивании на качалке со скоростью вращения 220 об/мин при температуре 28±1°С в течение 72 часов. В качестве контрольной ферментационной среды для культивирования была использована жидкая питательная среда следующего состава: глюкоза – 3%, крахмал – 3%, кукурузный экстракт – 3%, соевая мука – 2%, аммоний сернокислый – 0,2%, кальция карбонат – 0,3%, pH среды до стерилизации – 6,7-7,0.

**Результаты и их обсуждение**

В ходе экспериментов было установлено, что использование в питательной среде мелассы в концентрации 3% способствовало увеличению активности комплекса ферментов в целом. Наличие мелассы в питательной среде способствовало также увеличению количества биомассы, чем, вероятно, и можно объяснить возрастание количества кислой протеазы и α-амилазы в опытном варианте.

Замена глюкозы на зеленую патоку не привела к увеличению биосинтеза кислой протеазы. В опытном варианте при концентрации зеленой патоки 5 % количество фермента была близко к контрольным значениям. Возможно, дальнейшее увеличение концентрации зеленой патоки в питательной среде может привести к усилению синтеза кислой протеазы, однако, при этом будет увеличиваться вязкость среды. Это приведет к ухудшению процесса массообмена кислорода при ферментации. Следовательно, использование зеленой патоки в питательной среде вместо глюкозы не целесообразно.

При замене глюкозы лактозой максимальный выход кислой протеазы был достигнут при внесении в среду лактозы в концентрации 3%. При этом наблюдали угнетение синтеза α-амилазы, чей максимальный выход достигался при содержании лактозы в меньших концентрациях – 1 и 2%. Тем не менее, при наличии в питательной среде 3% лактозы синтез обоих ферментов был выше контрольных значений: на (38±5) % для кислой протеазы и на (44±5) % для амилазы. Следовательно, возможна замена глюкозы в питательной среде на лактозу в количестве 3%.

Известно, что некоторые ферменты для проявления своей каталитической активности нуждаются в коферментах или кофакторах, то есть ионах

металлов. Зависимость потребности в минеральных солях микроорганизмами установить трудно, так как концентрации, в которых они нуждаются, очень малы [4]. Для изучения влияния ионов металлов на биосинтез комплекса ферментов в среду вносились соли $ZnSO_4$, $FeSO_4*7H_2O$, $CoSO_4$, $CaCl_2$ и $MgSO_4$ в различных концентрациях от 0,005 % до 0,15 %.

Результаты опытов показали, что большинство изученных солей не оказало позитивного влияния на ферментативную активность *Asp. oryzae* шт. 55. Исключением явился сульфат магния, введение которого в состав питательной среды во всех вносимых концентрациях (0,08, 0,1 и 0,15 %) способствовало увеличению синтеза кислой протеазы. Максимальный эффект был достигнут при концентрации сульфата магния 0,1 %, при этом активность кислой протеазы увеличивалась на (55±5) % по сравнению с контролем. Полученный результат находится в соответствии с представлениями о том, что магний является кофактором в протеазах. Магний выступает кофактором и у других экзоферменов, таких как амилаза, однако мы не наблюдали увеличения активности амилазы при введении в питательную среду сульфата магния. Во всем изученном интервале концентраций (0,08, 0,1 и 0,15 %) активность амилазы не превышала контрольных значений.

Нами установлено, что внесение в состав питательной среды сульфата железа ($FeSO_4*7H_2O$) в минимальной концентрации 0,005 % увеличивает синтез α-амилазы практически в два раза по отношению к контрольным условиям (прирост активности составил 92±5 %). При повышении концентрации сульфата железа до 0,01 % биосинтез α-амилазы возвращается к контрольным значениям. А при дальнейшем повышении концентрации сульфат железа даже несколько подавляет синтез α-амилазы. При низкой концентрации (0,005 %) сульфата железа активность кислой протеазы сохраняется на уровне контроля, а при повышении концентрации происходит ингибирование биосинтеза этого фермента.

**Выводы**

Установлено, что замена глюкозы на мелассу в составе питательных сред в концентрации 3 % увеличивает выход кислой протеазы в два раза, α-амилазы – на 35±5 %, наличие в питательной среде 3 % лактозы увеличивает синтез ферментов по сравнению с контрольными значениями на 38±5 % для кислой протеазы и на 44±5 % для α-амилазы, а замена глюкозы на зеленую патоку не приводит к увеличению биосинтеза комплекса ферментов.

Внесение в состав питательной среды соли сернокислого магния в концентрации 0,1 % способствует увеличению синтеза кислой протеазы на 55±5 %, а также наличие в среде культивирования соли сульфата железа ($FeSO_4*7H_2O$) в концентрации 0,005 % увеличивает синтез α-амилазы на 92±5 % по отношению к контрольным условиям.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. База знаний по биологии человека. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://humbio.ru/humbio/tarantul_sl/00000a63.htm

Штамм гриба *Aspergillus oryzae* – продуцент кислых и слабокислых протеаз, амилолитических и цитолитических ферментов: пат. 2070921 Российская Федерация: МПК C12N1/14, C12N9/58 / Л.В. Римарева, Т.Б. Милюкова, М.Б. Оверченко, В.В. Трифонова, Б.А. Устинников. – № 93050097/13 заявл.19.10.1993, опубл. 27.12.1996.

Способ получения комплекса амилолитических и протеолитических ферментов: пат. 2054479 Российская Федерация: МПК C12N9/14, C12N9/30, C12N9/58 / Е.М. Дембровская, О.С. Кузнецова, Е.П. Яковлева, О.Ф. Лукницкая, И.А. Зобнина, А.А. Селезнева, Н.Г. Артемьева, О.С. Синявина; Всесоюзный научно-исследовательский технологический институт антибиотиков и ферментов медицинского назначения.– № 93007647/13 заявл. 08.02.1993, опубл. 20.02.1996.

2. Грачева, И.М. Технология ферментных препаратов / И.М. Грачева, А.Ю. Кривова. – М.: Изд-во “Элевар”, 2010. – 512 с.

## ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ АНАЛИЗА АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ТАБЛЕТКАХ «АСКОРУТИН» МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

**Генералова Ю.Э., Алексеева Г.М.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведена валидацинная оценка ранее разработанной методики анализа аскорбиновой кислоты в лекарственных препаратах, на примере таблеток «Аскорутин» методом капиллярного электрофореза и доказана её пригодность для выполнения поставленных задач.

***Ключевые слова:*** *валидация, капиллярный электрофорез, аскорбиновая кислота, таблетки «Аскорутин».*

Капиллярный электрофорез (КЭ) – сепаративный метод анализа молекул, разделение которых происходит в тонком кварцевом капилляре, под действием приложенного напряжения, в зависимости от различия скорости их перемещения в капилляре [4]. С появлением общей фармакопейной статьи (ОФС) в ГФ 13 издания данный метод становится очень перспективным в фармацевтическом анализе и может по праву конкури-

ровать в наиболее распространённым методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), так как имеет ряд преимуществ.

В качестве объекта анализа была выбрана аскорбиновая кислота (АК), которая входит в состав большого числа лекарственных препаратов (ЛП), что подтвердил проведённый анализ фармацевтического рынка [1]. Он показал, что число ЛП, содержащих АК составляет 2643, они включают в себя 31 международное непатентованное название (МНН), 221 торговое наименование (ТН) и представлены различными лекарственными формами (ЛФ).

Известно, что АК является проблемным объектом анализа в связи с тем, что её растворы быстро окисляются, а основной метод для её количественного определения – титрометрия, которая имеет ряд общеизвестных недостатков.

В связи с этим целью нашей работы являлась разработка и последующая валидация методики идентификации и количественного определения АК в ЛФ. Работу приводили на системе КЭ «Капель-103» группы компаний «Люмекс». Ранее были подобранные оптимальные условия анализа АК методом КЭ [2].

В соответствии с действующими требованиями надлежащей производственной практики (*англ.* Good Manufacture Practice, GMP) все аналитические методики должны быть валидированы. Валидация методики АК проводилась на примере таблеток «Аскорутин», по следующим валидаионным характеристикам: специфичность, линейность, прецизионность, правильность [3].

Специфичность доказывалась по показателям «идентификация» и «количественное определение». Для подтверждения специфичности в ходе работы использовали метод модельного раствора с последующим сравнением электрофоретической подвижности и площадей пика АК. Представленный набор электорофореграмм (рис.1) показывает сохранение профиля пика АК при последовательном добавлении рутина и вспомогательных веществ (ВВ), статистическая обработка полученных данных (табл.1) доказывает отсутствия влияния их на эффективную ЭФП и S (АК).

Таблица 1.

Статистическая обработка ЭФП и площадей пика АК (t = 95%, n = 5)

| Раствор | Подлинность | | Количественное определение | |
|---|---|---|---|---|
| | эфф. ЭФП | Стат.обработка | S | Стат.обработка |
| Испытуемый раствор | 2,014 | SD = 0,006021 RSD = 0,3% | 0,816 | SD =0,00432 RSD = 0,5% |
| Модельный раствор | 2,008 | | 0,818 | |
| Р-ль + ЭОП + АК + рутин | 2,007 | | 0,824 | |
| Р-ль + ЭОП + АК | 2,02 | | 0,814 | |
| | 2,012 | | 0,818 | |

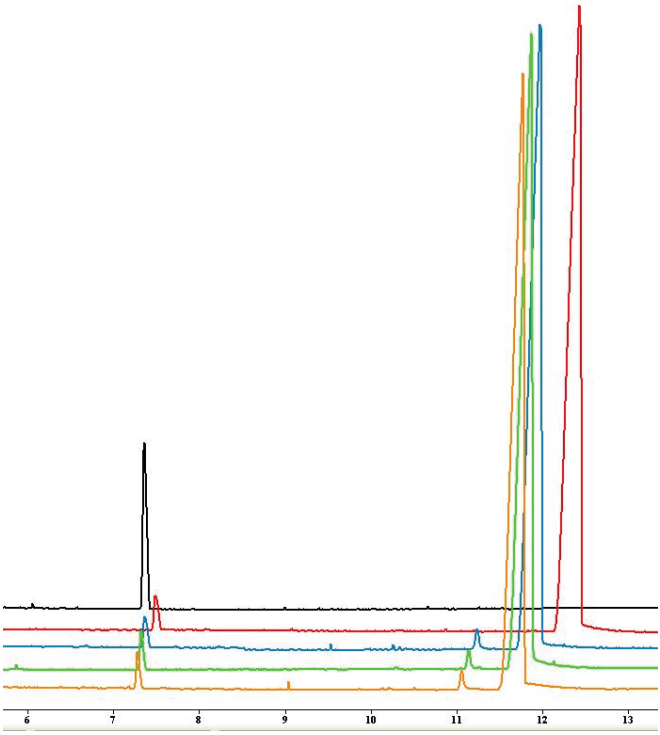



Рисунок 1. Набор электрофореграмм (сверху вниз:
бланк с маркером электроосмотического потока (ЭОП); маркер ЭОП и АК; маркер ЭОП, АК и рутин; маркер ЭОП, АК, рутин и ВВ;
испытуемый раствор таблеток «Аскорутин»).

Результаты эксперимента, приведённые в таблице 1 и на рис. 1 доказывают специфичность валидируемой методики.

Для проверки линейности была приготовлена серия растворов на всём диапазоне аналитической области методики. Эксперимент показал наличие линейной зависимости площади пика АК от её концентрации в области концентраций 0,01-0,05 мг/мл (что соответствует диапазону 33-167% от номинального значения), зависимость аппроксимируется уравнением следующего вида $y = 29{,}11x - 0{,}0368$, при этом коэффициент корреляции $r = 0{,}9997$.

Прецизионность методики определяли на двух уровнях: сходимость и внутрилабораторная воспроизводимость. Доказательство сходимости результатов проводили путём статистической обработки результатов количественного определения АК после трёхкратного введения проб

на трёх уровнях концентрации (табл.2). Критерием приемлемости являлось относительное стандартное отклонение (RSD) результатов количественного определения АК в анализируемом растворе, не превышающем 1,8% [5].

Таблица 2.

Результаты определения сходимости валидируемой методики (P = 0,95, n = 3)

| Уровень концентрации | $\overline{m}$, мг | SD | RSD, % |
|---|---|---|---|
| 1 (0,1 мг/мл) | 50,668 | 0,0007164 | 1,5 |
| 2 (0,3 мг/мл) | 50,373 | 0,0003575 | 0,7 |
| 3 (0,5 мг/мл) | 51,555 | 0,0002062 | 0,4 |

Результаты, приведённые в таблице 2 показывают, что рассчитанное значение относительного стандартного отклонения не превышают 1,5%, что доказывает сходимость результатов анализа.

Оценку внутрилабораторной воспроизводимости проводили путём статистической обработки результатов количественного определения АК после трёхкратного введения пробы на трёх уровнях концентрации растворов, приготовленных и проанализированых разными аналитиками, в разные дни, с использованием разного набора реактивов (табл. 3). Проверка результатов проводилась с помощью критерия Фишера (для доказательства гомоскедастичности (равнорассеянности) полученных результатов) и критерия Стьюдента для объединённой выборки (для определения различий в выборочных средних значениях).

Таблица 3.

Результаты проверки внутрилабораторной прецизионности по критериям Фишера и Стьюдента (P = 0,95, $f_1 = 9$, $f_2 = 9$)

| ***Критерий Фишера (P = 0,95, $f_1 = 9$, $f_2 = 9$)*** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 аналитик | | 2 аналитик | | $F_{экспер}$ | $F_{табл}$ |
| $\overline{m}_1$, мг | $s_{x1}^2$ | $\overline{m}_2$, мг | $s_{x2}^2$ | | |
| 50,86 | 0,3610 | 50,92 | 0,6306 | 1,75 | 3,18 |
| ***Критерий Стьюдента (P = 0,95, $f_1 = 9$, $f_2 = 9$)*** | | | | | |
| Средневзвешанная дисперсия | | | | $t_{экспер}$ | $t_{табл}$ |
| 0,4958 | | | | 0,16 | 2,12 |

Рассчитанные критерии Фишера и Стьюдента меньше табличных значений, что доказывает гомоскедастичность и воспроизводимость полученных результатов.

Проверку правильности методики проводили в сравнение с утверждённой ГФ методикой йодатометрического титрования (табл. 4). Результаты расчёта % восстановления АК относительно истинных значений, укладываются в допустимые отклонения 98-102 % и доказывают правильность валидируемой методики.

Таблица 4.

Расчёт величины степени извлечения (%) АК

| **Уровень конц.** | **Содержание АК в расчете на 1 таблетку, мг** | | | **R, %** |
|---|---|---|---|---|
| | Фактическое содержание | Результаты титрования | Результаты КЭ | |
| **1** | 46,2-53,8 | $\overline{m}_{ист} = 50,7 \pm 0,4$ | 50 ± 3 | 99,9 |
| **2** | | | 50,7 ± 0,8 | 100,0 |
| **3** | | | 50,7 ± 0,8 | 100,1 |

Таким образом, разработанная методика соответствует всем критериям приемлемости по всем валидационным характеристикам и пригодна для выполнения предназначенных задач.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аскорбиновая кислота (Ascorbic acid): инструкция, применение и формула // Реестр лекарственных средств. – 2016 – Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_523.htm.

2. Генералова, Ю.Э. Разработка методики анализа аскорбиновой кислоты в лекарственных препаратах методом капиллярного зонного электрофореза / Ю.Э. Генералова, Г.М. Алексеева // Материалы VIII международной научно-практической конференции «21 век: фундаментальная наука и технологии». – Т.1. – North Charleston, USA 25-26 января. – 2016. – С. 234

3. Йоахим, Эрмер. Валидация методик в фармацевтическом анализе. Примеры наилучших практик, 1-е издание / Эрмер Йоахим, Джон Х. МакБ. Миллер. – М.: Группа компаний ВИАЛЕК, 2013. – С. 512.

4. Комарова, Н.В. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ» / Н.В. Комарова, Я.С. Каменцев – Санкт-Петербург: ООО «Веда», 2006. – С. 212.

5. Guidelines for standard method performance requirements. AOAC International // AOAC International. – 2016. Режим доступа: http://www.aoac.org/imis15_prod/AOAC_Docs/StandartsDevelopment/eoma_appendix_f.pdf.

# ИЗУЧЕНИЕ ОБРАТИМО-ДИССОЦИИРУЮЩИХ КОМПЛЕКСОВ ПРОТЕАЗЫ *BACILLUS SUBTILIS* НА СОРБЕНТАХ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ И ДИСПЕРСНОСТИ

**Грачева А.А., Глазова Н.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Изучена сорбция протеазы в статических условиях на носителях различной структуры и дисперсности. Определена ферментативная активность и изучена стабильность полученных обратимо-диссоциирующих комплексов в кислых условиях.

***Ключевые слова**: фермент, сорбент, обратимо-диссоциирующий комплекс, сорбция, активность.*

В современной медицине широко применяются лекарственные препараты, имеющие ферментную природу. Из множества известных ферментов микробного происхождения практическое применение в медицине и различных отраслях промышленности нашли гидролитические ферменты, продуцируемые Bacillus subtilis.

Основным источником ферментов медицинского назначения остается как животное, так и микробное сырье. Однако, ограничение животного сырья не позволяет полностью удовлетворить потребности практической медицины. Поэтому в роли недорогих источников ферментов применяют микроорганизмы. Все ферментные препараты для лечения заболеваний ЖКТ, существующие на сегодняшний день, выпускаются в виде таблеток или капсул с кислотостойкой оболочкой. Наличие этой оболочки затрудняет применение лекарства, т.к. нет возможности использовать лекарство для лечения грудных детей, для больных, которые не способны глотать таблетки или капсулы, такие препараты не могут быть разделены на части при дозировании без потери активности. Эти недостатки могут быть устранены при использовании метода обратимой сорбционной иммобилизации лекарственных веществ на специально подобранном мелкодисперсном носителе. На его основе может быть получена готовая лекарственная форма в виде суспензий, порошкообразной формы или легко распадающихся таблеток.

Целью работы является получение обратимо-диссоциирующего комплекса протеазы на мелкодисперсном носителе, на основании которого может быть разработана лекарственная форма для лечения заболеваний ЖКТ в виде суспензий, порошкообразной формы или легко распадающихся таблеток.

## Экспериментальная часть

Объектом исследования является гидролитический фермент протеаза Bacillus subtilis. В качестве носителей для создания обратимо-диссоциирующего комплекса протеазы были выбраны карбоксильный катионит Биокарб А и сульфокатионит КУ-23.

Концентрация общего белка в растворе определяется по методу Лоури с использованием реактива Фолина[1]. Протеолитическая активность – методом Кунитца[2], где за одну протеолитическую единицу принимают такое количество препарата, при воздействии которого на субстрат в течение 10 минут в стандартных условиях освобождается такое количество продуктов гидролиза, которое приводит к возрастанию оптической плотности при длине волны 280 нм на одну единицу.

Для определения зависимости емкости сорбции от pH раствора навески сорбентов уравновешивали ацетатным буферным раствором с pH=3,5; 4,0; 5,0; 6,0 и боратным буферным раствором с pH=7,0 8,0; 9,0. После уравновешивания буферный раствор декантировали и навески заливали 5 мл исследуемого раствора. Сорбцию проводили в статических условиях при постоянном перемешивании. После окончания процесса сорбции проводили измерение концентрации общего белка и ферментативной активности как в исходном, так и в равновесных растворах. Рассчитывали емкость сорбции. По экспериментальным данным, после статистической обработки данных, была построена зависимость в координатах $m_{сорб}$(pH). График представлен на рисунке 1.

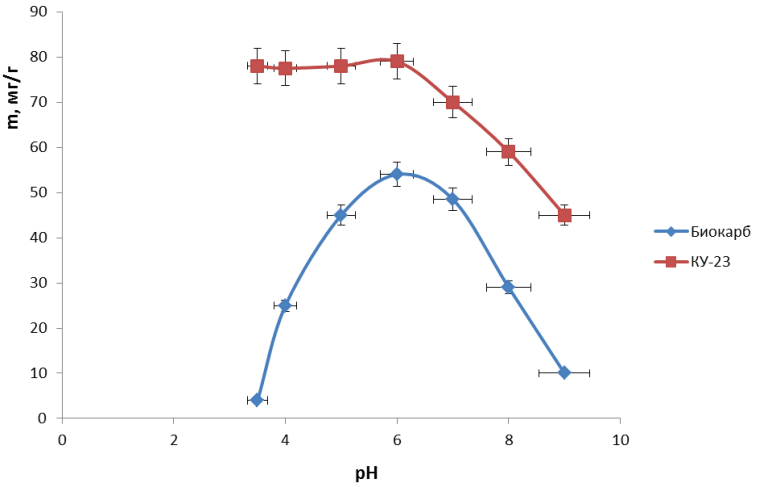



Рисунок 1. Зависимость емкости сорбции от pH раствора.

Как представлено на рисунке 1, для карбоксильных катионитов кривая имеет колоколообразную форму. Это связано с тем, что при кислых значения pH диссоциация карбоксильных групп незначительна. Сильнокислотный катионит КУ-23 диссоциирует на всем диапазоне pH, и десорбция возможна только при перезарядке самого фермента (при значении pH выше pI). Однако такая высокая диссоциация при низких значениях pH не будет защищать фермент в кислой среде желудка.

Для работы были отобраны фракции с размерами зерен сорбентов 5-10 мкм, 20-42 мкм, 95-150 мкм, полученные методом седиментации. В качестве дисперсной среды использовали очищенную воду. Седиментацию проводили в стеклянном цилиндре высотой 150 мм и диаметром 15 мм. Раствор с сорбентом перемешивали и оставляли на 30 мин. Затем раствор декантировали от образовавшегося осадка. Не осевшие частицы проверяли на гранулометрический состав. Операцию повторяли 3-4 раза. Анализ гранулометрического состава проводился при помощи микроскопа с увеличением. Измерения производили на микроскопе МБИ-1 с окуляром увеличения 10. Катионит в набухшем состоянии (в воде) помещали на стекло, к нему добавляли каплю спиртового раствора метиленовой сини (для окрашивания ионита). Их перемешали и накрывали предметным стеклом. Основные трудности этого метода заключаются в изготовлении образцов для измерения, так как частицы, перекрывающие друг друга на предметном стекле, могут искажать результаты.

Изучение зависимости емкости сорбции от дисперсности катионита проводили в статических условиях при комнатной температуре на катионите с размером гранул 5 мкм, 15 мкм, 32 мкм, 53 мкм. Процесс сорбции осуществлялся в течение 24 часов. Для проведения эксперимента навески сухого сорбента, уравновешивали ацетатным буферным раствором с pH=6. Навески помещали в емкости малого объема, заливали 5 мл исследуемого раствора протосубтилина с одинаковой концентрацией. В исходном растворе проверяли протеолитическую активность. Сорбцию вели в течение 24 часов. По истечении времени сорбции во всех пробах измеряли ферментативную активность и рассчитывали обменную емкость. Полученные результаты представлены на рисунке 2.

Из рисунка 2 следует, что количество связанной протеазы резко падает при увеличении размера зерен сорбента с 5 до 15 мкм, а при размере гранул больше 15 мкм емкость сорбции практически не меняется.

Лекарственная форма протеазы должна быть устойчива в среде желудочного сока и проявлять свою активность в кишечнике при pH=7,6. На рисунке 3 представлена зависимость сохраненной активности фермента от времени выдержки в среде желудочного сока (pH=2).

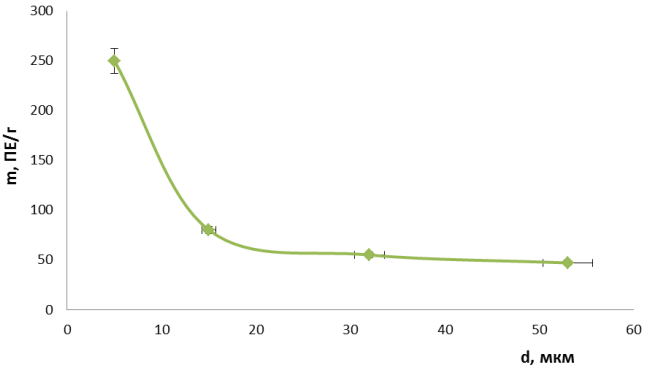



Рисунок 2. Зависимость емкости сорбции протеазы
от дисперсности катионита Биокарб А.

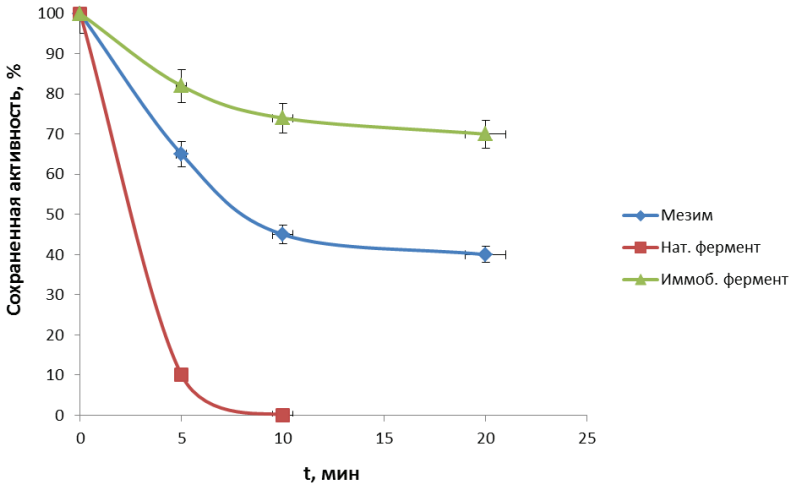



Рисунок 3. Зависимость сохраненной активности фермента
от времени выдержки в среде желудочного сока (pH=2).

Как видно из рисунка 3, при pH=2 фермент инактивируется практически полностью за 10 мин, а полученный обратимо-диссоциирующий комплекс протеазы сохраняет свою активность за 20 мин на 70%, в то время как зарубежный препарат «Мезим форте» за то же время – на 40%. Повышенную устойчивость к кислотному воздействию полученному обратимо-диссоциирующему комплексу придает полимерная матрица катионита Биокарб А. Фермент, заключенный в гель ионита,

подвергается атаке ионами водорода с гораздо меньшей скоростью, чем фермент в растворе.

**Выводы**

Было определено влияние pH раствора на активность фермента и на оптимум сорбции на сорбентах различной структуры. Показано, что при pH=2 фермент инактивируется практически полностью за 10 мин. Анализ показал, что полученный обратимо-диссоциирующий комплекс протеазы в среде желудочного сока сохраняет свою активность за 20 мин на 70%.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Lowry, O.H. Protein measurement with Folinphenol reagent / N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – V. 193. No1. – P. 265-275.

2. Kunitz M. Cristalline soybean trypsin ingibitor.// J. Gen. Phisiol., 1974. P. 291-300.

3. Государственная фармакопея РФ. – Изд. 13-е. – М. : Медицина. – 2015. – 4067 с.

## ВЫБОР НАИЛУЧШЕЙ ДОСТУПНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ОЧИСТКИ СТОЧНЫХ ВОД ОТ ЛЕВОМИЦЕТИНА АДСОРБЦИОННЫМ МЕТОДОМ

**Григорьев Л.Н., Веренцова Л.Г., Родионова А.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Выполнена поэтапная критериальная оценка отдельных стадий технологии адсорбционной очистки сточных вод, загрязнённых левомицетином, позволившая выявить условия их реализации, обеспечивающие минимальные затраты энергии.

***Ключевые слова**: энергия, адсорбция, активный уголь, регенерация.*

Законом РФ от 21.07.2014 г. №219 предусматривается оценка воздействия предприятий на окружающую среду по уровню применяемых наилучших доступных технологий (НДТ) сокращения негативного воздействия. При этом, однако, отсутствуют рекомендации по обоснованию выбора НДТ, актуальность в которых очевидна, если учесть, что при выборе такой технологии приходится рассматривать несколько вариантов. В работе [1] была показана возможность применения при выборе НДТ критерия, характеризующего экологическую, технологическую и энерге-

тическую эффективности конкретной технологии – показателя эффективности технологии (ПЭТ). Для определенного загрязняющего вещества (ЗВ) и источника загрязнения:

$$ПЭТ = E_ф / E_{мин},$$

где $E_{мин}$ – минимально необходимые затраты энергии на реализацию процесса,

$$E_{мин} = [RTln(C_о/C_{доп}) + \Delta G_х + \Delta G_ф]$$

(здесь $C_о$ – концентрация или содержание ЗВ в потоке, $C_{доп}$ – концентрация ЗВ, допустимая в соответствии с экологическим нормативом; $\Delta G_х$ – затраты энергии (свободной) на проведение химического превращения ЗВ с учётом доли $C_о$, участвующей в превращении ЗВ, $\Delta G_ф$ – аналогично, только для фазового перехода);

$E_ф$ – фактические затраты энергии,

$$E_ф = E_{мин} + RTln(C_о/ПДК_{зв}) + E_м + Q_н + Q_в + Q_т$$

(здесь $E_м$ – свободная энергия остатков сырьевых материалов, побочных и целевого продуктов, $Q_н$, $Q_в$, $Q_т$ – затраты энергии на транспорт, соответственно, жидких, газовых и твёрдых потоков).

Цель данной работы – показать возможность выбора НДТ из известных технологий очистки сточных вод адсорбционным методом на основе показателя ПЭТ. В качестве ЗВ выбран левомицетин.

Исходные данные для расчёта:

расход сточной воды – $Q = 5$ м$^3\cdot$ч$^{-1}$;

антибиотик – левомицетин ($C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$);

температура стока – $T = 291$К;

концентрация левомицетина – $C_0 = 500$ мг$\cdot$дм$^{-3}$;

$\Delta G_{ЛМЦ} \approx 593$ кДж/моль;

проскоковая (конечная) концентрация левомицетина – Ск = 0,025мг$\cdot$дм$^{-3}$;

адсорбент – активный уголь АГ-5;

масса загрузки угля в адсорбер – 2000 кг;

величина адсорбции – 15 г/кг;

время работы загрузки адсорбента – 40 ч;

время реактивации – 1 ч;

мощность насоса (вентилятора) – 3 кВт.

Рассмотрены возможные варианты технологии очистки воды:

1) непосредственно адсорбция (сточная вода пропускается через адсорбер до появления в очищенной воде проскоковой концентрации, допустимой при сбросе стока с территории предприятия в канализацию или в водный объект);

2) 1 + регенерация адсорбента и его активация, осуществляемая в данном примере путём термического разложения адсорбированного левомицетина с образованием соответствующего количества парогазовой смеси;

3) 1 + 2 + использование теплоты пиролизного газа и дымовых газов, а также извлечение из пиролизного газа перед выбросом его в атмосферу хлорида водорода;

4) дополнительно к рассмотренным выше стадиям предусматривается использование пиролизного газа в качестве топлива при пиролизе и активации отработанного угля.

Результаты расчётов сведены в таблице 1.

Таблица 1.

Затраты энергии на реализацию различных вариантов очистки сточной воды от левомицетина на угле АГ-5

| Вариант | $E_{мин}$, кДж·м$^{-3}_{стока}$ | $E_{ф}$, кДж·м$^{-3}_{стока}$ | ПЭТ |
|---|---|---|---|
| 1 | 55,20 | 8021,95 | 145,3 |
| 2 | 321,02 | 8594,48 | 26,8 |
| 3 | 321,02 | 4442,52 | 13,8 |
| 4 | 321,02 | 1605,20 | 5,0 |

Из анализа показателя ПЭТ для первой схемы можно видеть, что такая технология является далёкой от совершенства: фактические затраты энергии превышают минимально необходимые в 145 раз. При этом определено, что основные затраты энергии приходятся на активный уголь, а затраты на транспортировку сточной воды составляют только четвёртую часть фактических затрат.

Второй вариант технологии включает стадию реактивации адсорбента. Реактивация предусматривает пиролиз отработанного активного угля (точнее, пиролиз адсорбированного левомицетина) и его активацию; в качестве активатора используется перегретый водяной пар. Пиролиз и активация осуществляются в совмещённом режиме. Тепло полученного пиролизного газа перед выбросом в атмосферу используется для подогрева технологических растворов. Такая схема позволяет существенно снизить, за счёт рационального использования  части энергии и адсорбента, показатель ПЭТ и сделать технологию более эффективной. Полученное для второго варианта значение $E_{ф}$ может быть уменьшено, если тепло пиролизного газа использовать для подогрева воды или технологических растворов данного производства.

Примем, что для подогрева технологических растворов используется 50% тепловой энергии пирогаза и столько же дымовых газов. В этом слу-

чае $E_ф$ = 8594,00 – 6988,80·0,5 – 1083,83·0,5 = 4557,69 и ПЭТ = **14,19**. Если, при этом, предусмотреть улавливание хлорида водорода из пиролизного газа абсорбционным методом с получением водного раствора соляной кислоты с последующим использованием для приготовления более крепкого раствора, то из фактических затрат можно исключить затраты, связанные с хлоридом водорода: $E_ф$ = 4557,69 – 64,50 – 50,67 = 4442,52 кДж·м$^{-3}$; в этом случае ПЭТ = **13,84**.

Наиболее совершенной технологией адсорбционного метода очистки сточных вод от антибиотиков является, кроме рассмотренных выше вариантов, включение в схему использования пиролизного газа в качестве топлива для поддержания температуры на стадии реактивации адсорбента (пиролиз + активация). Тем более что, как было определено, образующийся пиролизный газ не уступает по своей теплотворной способности природному. В этом случае $E_ф$ = 8594 – 6988,80 = 1605,2 кДж·м$^{-3}$, а ПЭТ = **5,00**.

Из отмеченного выше следует, что к НДТ, предусматривающим применение адсорбционного метода, следует относить только те технологии, в которых возможно реализовать максимальное использование исходных сырьевых материалов (адсорбента и др.), потоков выбросов, сбросов и отходов. Показано, что выбор НДТ может быть осуществлён расчётным способом с применением показателя ПЭТ. Полученные результаты не противоречат основным тенденциям в сфере охраны окружающей среды и соответствуют организации систем сокращения выбросов, сбросов и отходов по принципу, характерному для трофической цепи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Л.Н. Критериальная оценка и выбор наилучшей доступной экологической технологии. Безопасность жизнедеятельности, 2010, №2. С. 21-26.

# КИНЕТИКА АДСОРБЦИИ ТЕТРАЦИКЛИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ПРОМЫШЛЕННЫХ АКТИВНЫХ УГЛЯХ

**Григорьев Л.Н., Веренцова Л.Г., Родионова А.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Изучены кинетические особенности адсорбции тетрациклина гидрохлорида из водного раствора на активных углях марок СКТ и БАУ-А. Определены время установления адсорбционного равновесия и кинетические константы уравнения Глюкауфа.

***Ключевые слова:*** *адсорбция, активный уголь, кинетика, равновесие, продолжительность, кинетический коэффициент.*

В последние годы отмечается повышенное внимание к вопросам очистки сточных вод от антибиотиков. Ранее [1] было показано, что активные угли, синтезированные из растительных остатков (шрота), могут быть достаточно эффективно использованы для очистки сточных вод от стрептомицина. Представляется актуальным расширение исследований в направлении изучения адсорбции антибиотиков различного назначения и новых, доступных углеродных активных материалов.

В данной работе в качестве антибиотика был принят для исследования тетрациклин гидрохлорида (ТЦГХ).

В качестве промышленных активных углей были выбраны СКТ и уголь БАУ-А, характеристика которых приведена в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика активных углей [2,3]

| Марка угля | Удельный объем пор, $см^3 \cdot г^{-1}$ | | | Концентрация кислородсодержащих групп, $мг\text{-}экв \cdot г^{-1}$ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $V_{ми}$ | $V_{пп}$ | $V_{ма}$ | Карбоксильные | Фенольные | Основные |
| СКТ | 0,51 | 0,20 | 0,27 | 0,558 | 0,525 | 0,653 |
| БАУ-А | 0,23 | 0,08 | 1,10 | 0,600 | 0,075 | 0,174 |

Предельные адсорбционные объёмы пор (W) составляют, соответственно, для СКТ – 0,55 $см^3 \cdot г^{-1}$, для БАУ-А – 0,20 $см^3 \cdot г^{-1}$. Насыпную плотность образцов углей ($г \cdot см^{-3}$) определяли пикнометрическим методом; плотность угля СКТ – 500, БАУ-А – 250. В опытах использовали фракцию 1,05-1,5 мм.

Выбранные угли отличаются соотношениями пор, составом кислородсодержащих групп и, как следствие, значениями pH водных вытяжек.

Водные растворы ТЦГХ готовили на основе готовой лекарственной формы (таблетки, покрытые оболочкой по 100 мг ТЦГХ №20 в контурных ячейковых упаковках; производитель – ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ») в диапазоне концентраций 25,0 – 1000,0 $мг \cdot дм^{-3}$.

Одним из основных адсорбционных показателей, используемых в инженерной практике при определении необходимой массы адсорбента и продолжительности его работы, является величина равновесной адсорбции, при определении которой необходимо иметь информацию о времени достижения адсорбционного равновесия, что является предметом изучения кинетики адсорбции.

Исходные данные для построения кинетических кривых получали ампульным способом в статических условиях по общепринятой методике; для каждой точки на изотерме проводилось два, иногда три параллельных опыта. Аналитическое определение концентрации ТЦГХ проводили спектрофотометрическим методом при $\lambda_{max}$=390 нм (значение уточнено экспериментально).

Выяснено, что для достижения равновесия продолжительность адсорбции ТЦГХ должна составлять, соответственно: для угля СКТ – не менее 150 мин.; для угля БАУ-А – не менее 180 мин. Можно отметить особенность кинетических кривых адсорбции ТЦГХ на выбранных активных углях: в области малых концентраций ТЦГХ адсорбция протекает с большей скоростью на угле СКТ, а при концентрации ТЦГХ выше 100 мг·г$^{-1}$ скорость адсорбции на угле СКТ замедляется по сравнению с адсорбцией на угле БАУ. Различие в скоростях адсорбции ТЦГХ в области малых концентраций адсорбтива подтверждает известное положение о более высокой микропористости угля СКТ. Полученные данные позволяют также допустить, что в области малых концентраций кинетика процесса лимитируется внешнедиффузионным сопротивлением; однако вклад этого сопротивления при адсорбции ТЦГХ на выбранных активных углях не велик: основное сопротивление процессу сосредоточено во внутридиффузионной области.

Показано, что кинетические кривые достаточно хорошо интерпретируются уравнением Глюкауфа:

$$da/d\tau = к \cdot (a_р - a_\tau),$$

в котором $a_р$ – величина адсорбции, равновесная начальной концентрации ТЦГХ, $a_\tau$ – текущая величина адсорбции, $\tau$ – время достижения величины текущей адсорбции $a_\tau$, к – кинетический коэффициент.

Разделяя переменные и интегрируя при начальных условиях, получаем выражение для расчёта кинетического коэффициента:

$$\lg \frac{a_р}{(a_р - a_\tau)} = 0{,}434 \cdot к \cdot \tau$$

Среднее значение «к» при адсорбции ТЦГХ на угле БАУ составляет 0,015 мин$^{-1}$, на угле СКТ – 0,037 мин$^{-1}$.

Решая уравнение Глюкауфа относительно $a_\tau$, получим:

$$a_\tau = a_р \cdot (1 - e^{-к\tau})$$

Усреднённые средние квадратичные отклонения результатов расчёта величин $a_\tau$ в интервале значений параметров кинетической кривой приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Относительные средние квадратичные отклонения (υ) расчётных и экспериментальных данных (начальная концентрация ТЦГХ – 1000 мг·дм$^{-3}$)

| τ, мин | БАУ-А | | | СКТ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Величина адсорбции, мг·г$^{-1}$ | | υ, % | Величина адсорбции, мг·г$^{-1}$ | | υ, % |
| | $a_{расч}$ | $a_{эксп}$ | | $a_{расч}$ | $a_{эксп}$ | |
| 10 | 18,9 | 14,6 | 18,3 | 34,7 | 43,3 | 5,6 |
| 20 | 35,2 | 27,9 | 6,4 | 58,7 | 70,1 | 2,5 |
| 30 | 49,3 | 46,9 | 3,5 | 75,2 | 76,4 | 1,1 |
| 60 | 80,7 | 75,5 | 4,7 | 100,0 | 86,3 | 0,4 |
| 90 | 100,7 | 102,2 | 1,0 | 108,2 | 97,6 | 7,3 |
| 120 | 113,5 | 122,5 | 5,4 | 110,8 | 104,8 | 3,9 |
| 150 | 121,7 | 133,3 | 6,5 | 111,7 | 110,8 | 0,6 |

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Л.Н. Получение активного угля из растительных остатков и оценка его адсорбционных свойств/ Л.Н. Григорьев, Л.Г. Веренцова, О.А. Шанова, А.А. Родионова. ж. «Химия растительного сырья», 2015, №4. с.93-99.

2. Ануров С.А. Физико-химические аспекты адсорбции диоксида серы углеродными адсорбентами. Успехи химии, 1996, т.65, вып. 8: с. 718 -731.

3. Бутырин Г.М. Высокопористые углеродные материалы. М.: Химия, 1976. – 192 с.

## К ВОПРОСУ ИННОВАЦИИ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

**Даленов Е.Д., Абдулдаева А.А.**
**АО «Медицинский университет Астана»**
**Научная школа профилактической медицины,**
**Республика Казахстан**

Выяснение механизмов здоровья, формирование здорового образа жизни, предупреждение болезни и оздоровление людей является приоритетной задачей содержания профилактической медицины

***Ключевые слова:*** *здоровье, донозологическое состояние, профилактика, критические периоды, качество жизни.*

Наш многолетний опыт работы (более 7 тысяч медико-биологических исследовании) показывает, что существующая практика медицинского освидетельствования различных групп населения не отвечает требованиям, так как врач определяет наличие или отсутствие болезни в данный конкретный промежуток времени, не учитывает уровень здоровья, пищевого статуса, наличие или отсутствие факторов риска, особенностей приспособительной реакции организма в зависимости от условий внутренней и внешней среды и не выясняет уровни психического и нравственного здоровья. [1,2,3].

Все это в конечном итоге не позволяет правильно оценить и прогнозировать состояние организма, выработать предполагаемый принцип профилактической медицины, т.е. здорового образа жизни, профилактики, оздоровления. Если разумно и критично подходить к содержанию сегодняшней пропаганды и мероприятий по здоровому образу жизни и профилактики заболеваний, то несомненно можно заметить слабую их эффективность. До сих пор среди населения существует мнение о том, что быть здоровым означает не быть больным. Отсюда очевидно: если известны причины возникновения болезни, стоит их исключить и недуг будет предотвращен. Именно, основываясь на этой концепции раскрывали все большее количество факторов риска болезни, в результате чего профилактические врачебные предписания становились все более ограничивающими и сложными, что их стало почти невозможно использовать на практике.

Общеизвестно, что здоровье – основополагающее условие жизни, а не самоцель. Оно необходимо нам, чтобы реализовать свои жизненные цели, направленные на высокие достижения прежде всего в профессиональной и социальной сферах. Однако здоровье – это не подарок, который человек получает один раз и на всю жизнь, а результат сознательного поведения каждого человека и всех в обществе. До сих пор «здоровье» не имеет конкретного научного определения, а без этого нельзя четко прослеживать логику профилактической медицины.

Хотя в уставе ВОЗ под здоровьем понимается «состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни или физических дефектов», в этом определении отсутствует фундаментализм, нет принципов профилактической медицины. Логично ли достигнуть полного физического, социального или духовного благополучия? Чем его измерить? Скорее всего – это условие, способствующее полноценному развитию человека. А мы из этого определения взяли самое существенное и конкретное- отсутствие болезней и физических дефектов, что положено в основу профилактических осмотров. И медицина становился все более лечебной, госпитальной, стационарной, а в последнее время узко специализированной.

Часто представление о здоровье отождествляется понятием нормы, за которую принимают определенный стандарт или идеальный вариант соотношения физиологических и биохимических параметров, возрастных особенностей организма. Возрастная норма какого-либо параметра является среднестатистической величиной для конкретной возрастной группы, принимаемый за стандарт. Однако, входящие в одну и ту же группу люди существенно отличаются друг от друга, что определяется многими факторами.

Поэтому основной категорией профилактической медицины является индивидуальное здоровье человека. В этом аспекте мы считаем, что индивидуальное здоровье-такая динамика физиологических, биохимических и адаптивных процессов в организме человека и его психики, которая обеспечивает ему возможность длительно жить и активно трудиться в различных условиях окружающей среды и противостоять ее неблагоприятным факторам.

Большое значение для концепции здоровья имеет проблема научного предвидения и оценки здоровья, а также предупредительные меры, способствующие сохранению и укреплению здоровья. В целом, здоровье человека слагается из трех основных составляющих: морфо-функциональной, физико-химической и психоэмоциональной. Дисфункция любой из указанных составляющих ведет к дисбалансу во всей живой системе. А указанная дисфункция, в свою очередь, зависит от обуславливающих их факторов здоровья.

По литературным данным средняя продолжительность жизни составляет 120 лет. [4] Однако мы не доживаем до такого возраста. Почему?

**Во-первых**, не сформированы конкретные принципы здорового образа жизни, где необходимо учесть соответствующие условия жизни, культуру, привычку человека и его социальное положение. В научном и практическом плане не сформированы соответствующие пути защиты организма от воздействия различных вредных факторов. Не разработана научная система сохранения и укрепления здоровья.

**Во-вторых**, повсеместно нарушены режим и культура питания; не соблюдаются принципы рационального и сбалансированного питания.

**В-третьих**, допускается длительное воздействие неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды. К сожалению, до сих пор люди субъективно ощущают свое здоровье как ценность только тогда, когда состояние его чувствительно ухудшается (под действием общих неспецифических вредоносных факторов). Поэтому необходимо минимизировать действия этих факторов, т.е. климато-географических (на что мало обращается внимание), механических, химических, биологических, социальных и т.д.

Вот поэтому необходимо населению первоначально получить своевременную информацию развития **донозологического** состояния. А, **донозологическое состояние**, это такое (третичное) состояние организма, когда еще нет признаков болезни, но нельзя его относить к категории

здоровых, когда адаптивные возможности организма снижены, саморегулирующие функции изменены и деятельное отношение людей к окружающему миру несколько ослаблено. Важно установить критерии донозологической диагностики патологии различных систем организма и не дать возможность развития заболеваний.

В этом плане создание концепции первичной, вторичной и третичной профилактики целесообразно и перспективно. При этом важно управлять здоровьем через **предупреждения отклонении** (предполагаемый) в процессе жизнедеятельности человека. это: **профилактика отклонении во-внутриутробном периоде; профилактика отклонении в постнатальном периоде развития; профилактика отклонений здоровья детей дошкольного возраста; профилактика отклонений здоровья детей школьного возраста; профилактика отклонений репродуктивного здоровья**; **профилактика отклонений здоровья в период пенсионного возраста; профилактика отклонения здоровья в пожилом и старческом возрасте со соответствующими критическими периодами.**

Именно активная профилактическая работа в вышеуказанных периодах развития организма дает полноценную возможность сохранения и укрепления здоровья людей. Для этого все медицинские учреждения должны быть специализированы по возрастным периодам (это: перинатальный центр, центры по обслуживанию новорожденных, поликлиники для детей и подростковой молодежи, поликлиники для взрослых и центр геронтологической службы). И все группы населения должны иметь профилактическую карту или электронный паспорт здоровья, где 4 раза в год (зима, весна, лето, осень) необходимо фиксировать состояние организма, что повлияло бы на качество жизни людей.

В последнее время понятие «качество жизни» приобретает особую роль для разработки модели антистарения по обеспечению долголетия наших граждан. Изучение нами медико-организационных основ профилактики преждевременного старения у лиц пожилого и старческого возраста показало зависимость состояния их здоровья от медико-социальных факторов, половозрастных изменений и темпов старения, а также от комплексной организации медико-социальной помощи, предусматривающих интеграцию медицинских и социальных служб. [5]

Действительно, создание гармоничной, здоровой личности – очень трудный процесс, но процесс творческий и безграничный. Здоровье можно считать даром природы, но от человека и общества зависит: сохранится, умножится или растратится этот бесценный дар. Человек, как саморегулирующаяся система, может регулировать свое состояние – физическое, социальное, психологическое благополучия. Может «навести порядок» в своем организме, в своей жизни. Для того чтобы суметь привести в нормальное гармоничное состояние свой организм и все стороны своей жиз-

ни, необходимо владеть системой знаний. Знаний не о способах лечения болезней (это задача врача), а предупреждения заболеваний, поддержания, укрепления здоровья и сохранения его на основе здорового питания.

Таким образом, объектом профилактической медицины является здоровье, первичная, вторичная, третичная профилактика, предболезнь, болезнь человека, а инновационным содержанием выяснение механизмов сохранения и укрепления здоровья, профилактики критических периодов, донозологической диагностики, профилактики негативного мышления и реабилитаций на субклеточном, клеточном, тканевом, органном, системном, организменном уровнях.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Шарманов Т. Ш Казахстан в контексте глобальных проблем //Алматы. – 2000. – 223 с.

2. Тель Л.З. Валеология I, II, III том. – Астана. – 1999. – 424 с.

3. Даленов Е.Д. Салауатты өмір салтының ғылыми негіздері «Денсаулық» журналы. – 2001. – № 10 – 15-18 с.

4. Уилкокс Б.Дж, Уилкокс Д.К. Судзуки М. Почему японцы не стареют // Москва. – 2010. – 544 с.

5. Даленов Е.Д., Досжанова Г.Н.,Абдулдаева А.А. Антивозрастная медицина – основа активного долголетия населения. //Сборник докладов республиканской конференции «К обществу равных возможностей для людей всех возрастов», 7-8 декабря 2015. – Астана. – 13-19 с.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА 3D-ПЕЧАТИ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ТЕРМОЛАБИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Демидёнок Д.А., Маркова В.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проанализирована перспектива использования 3D-печати для производства лекарственных препаратов, в том числе относящихся к группе термолабильных.

***Ключевые слова:*** *3D печать, орфанные препараты, персонализированная медицина, термолабильные препараты.*

Значительное увеличение количества новых химических соединений, представленных на фармацевтическом рынке, увеличение конкуренции, а

также существующие на сегодняшний день потребности в персонализированной медицине, требующие подбора индивидуальных дозировок лекарств для каждого пациента, явились толчком для развития новых способов производства лекарственных препаратов. Одним из таких способов является 3D-печать, которая помимо медицинской и фармацевтической промышленности широко используется в архитектурной, авиастроительной, пищевой, ювелирной промышленности.

3D-печать является точным аддитивным способом производства, который позволяет изготовить препараты любой дозировки, что открывает новый этап развития медицины и фармацевтики, способствует распространению биотехнологий и может изменить **будущее фармакологии**: речь идёт о возможности подбора индивидуальной дозировки лекарства, ускоренной доставке необходимого препарата в очаг вспыхнувшего заболевания или возможности объединения нескольких действующих веществ в один препарат.

По мнению американской исследовательской компания Markets and Markets, изменения всего фармацевтического рынка, спровоцированные 3D-технологиями, **произойдут в ближайшие 10 лет**. Её аналитики изучили рынок США и пришли к выводу, что до 2026 года процент инвестиций в 3D-печать, направленных на медицинские проекты, достигнет 21 %, хотя на сегодняшний день из 700 млн. долларов «трёхмерных» вложений им достаётся только 1,6 млн. долларов [1].

3D-печать является более дешевым способом производства лекарственных препаратов по сравнению с традиционными способами, т.к. в 3D-печати используются легкодоступные вспомогательные материалы, производство полностью автоматизировано, отсутствует необходимость в дорогостоящем оборудовании, а также минимизированы отходы в процессе производства. Но несмотря на многие достоинства 3D-печати в настоящее время все еще существуют некоторые ограничения использования этого метода при производстве лекарственных препаратов, преодоление которых может позволить 3D-печати заменить традиционные способы изготовления лекарств. Так, например, основными недостатками 3D-принтера являются ограниченный выбор материалов, а также его ограниченная устойчивость к воздействию тепла и влажности.

Доказательством возможности использования 3D-принтера в фармацевтической отрасли служит регистрация Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в августе 2015 года первого напечатанного на 3D-принтере лекарства – Spritam®, используемого для лечения эпилептических судорог.

Большое количество работ, посвященных применению 3D-печати в фармацевтической отрасли, опубликовано сотрудниками Университета Abo Academi (г. Турку, Финляндия). В настоящее время ведется совмест-

ная работа по оценке возможности использования 3D-печати в производстве термолабильных лекарственных препаратов.

К сожалению, 3D-печать все еще является очень дорогим способом производства в крупных промышленных масштабах, поэтому оптимальной сферой применения данного метода является производство малых серий лекарственного препарата, что позволяет сделать вывод о перспективе данного способа для производства орфанных препаратов.

В связи с небольшим количеством потребителей производство орфанных препаратов невыгодно для производителей, поэтому многократно возрастают себестоимость такого лекарственного средства и его рыночная цена. Это означает, что проблема надлежащей лекарственной помощи особенно актуальна для людей, страдающих орфанными заболеваниями, а ее доступность определяется такими факторами, как: 1) разработка, регистрация и производство препарата; 2) обеспечение таким препаратом больных, нуждающихся в нем. Так как лечение данных заболеваний является дорогостоящим, то закупка лекарственных средств происходит адресно [2].

В целях повышения доступности лекарственных средств для населения и медицинских организаций ежегодно утверждается Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (далее – Перечень ЖНВЛП). В приложение 3 к Постановлению Правительства от 26.12.2015 № 2724-р (Перечень ЖНВЛП на 2016 год) включены лекарственные препараты, предназначенные для обеспечения лиц, больных высокозатратными нозологиями. В рамках проведенного исследования была определена доля термолабильных препаратов из списка препаратов, присутствующим в этом Перечне (см. табл. 1).

Таблица 1.

Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, страдающих высокозатратными нозологиями

| **Наименование нозологии** | **Наименование лекарственного препарата** | **Температурный режим хранения и транспортировки** |
|---|---|---|
| I. Лекарственные препараты, которыми обеспечиваются больные гемофилией | антиингибиторный коагулянтный комплекс мороктоког альфа | от 2 °С до 8 °С |
| | октоког альфа | от 2 °С до 8 °С |
| | фактор свертывания крови VIII | от 2 °С до 8 °С |
| | фактор свертывания крови IX | от 2 °С до 8 °С |
| | фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда | от 2 °С до 8 °С |
| | эптаког альфа (активированный) | не ниже 25 °С |

| Наименование нозологии | Наименование лекарственного препарата | Температурный режим хранения и транспортировки |
|---|---|---|
| II. Лекарственные препараты, которыми обеспечиваются больные муковисцидозом | дорназа альфа | от 2 °С до 8 °С |
| III. Лекарственные препараты, которыми обеспечиваются больные гипофизарным нанизмом | соматропин | от 2 °С до 8 °С |
| IV. Лекарственные препараты, которыми обеспечиваются больные болезнью Гоше | велаглюцераза альфа | от 2 °С до 8 °С |
| | имиглюцераза | |
| V. Лекарственные препараты, которыми обеспечиваются больные злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей | флударабин | Флугарда таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ЗАО «Биокад») – до 30 °С<br>Флударабин Эбеве, концентрат для приготовления раствора (Эбеве Фарма) – от 2 °С до 8 °С |
| | ритуксимаб | от 2 °С до 8 °С |
| | иматиниб | не выше 25 °С |
| | бортезомиб | не выше 25 °С |
| | леналидомид | не выше 25 °С |
| VI. Лекарственные препараты, которыми обеспечиваются больные рассеянным склерозом | интерферон бета-1a | от 2 °С до 8 °С |
| | интерферон бета-1b | от 2 °С до 8 °С |
| | глатирамера ацетат | от 2 °С до 8 °С |
| | натализумаб | 2 от 2 °С до 8 °С |
| VII. Лекарственные препараты, которыми обеспечиваются пациенты после трансплантации органов и (или) тканей | микофенолата мофетил | не выше 25 °С |
| | микофеноловая кислота | не выше 30 °С |
| | такролимус | не выше 25 °С |
| | циклоспорин | не выше 25 °С |

Данные таблицы 1 показывают, что из 21 лекарственного препарата, используемого для лечения высокозатратных нозологий (4 из которых относятся к орфанным – гемофилия, муковисцидоз, гипофизарный нанизм и болезнь Гоше) 14 лекарственных препаратов относятся к группе термолабильных, что соответствует 67 %. Таким образом, становится очевидной необходимость исследования возможности производства именно термолабильных лекарственных препаратов с помощью 3D-печати.

Дальнейшие исследования совместно с Университетом Abo Academi будут направлены на разработку дополнительных требований к производству и логистике термолабильных лекарственных препаратов, изготовленных с помощью 3D-принтера. Также авторам кажется перспективной возможность получения готовой лекарственной формы непосредственно в больничных аптеках или аптеках с рецептурно-производственным отделом.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. «Распечатай мне таблетку» – как 3D-печать изменит фармацевтику. 2016. URL: https://www.imena.ua/blog/3d-pharmacy/ (дата обращения 25.09.2016).

2. Подвязникова М. В. Лекарственное обеспечение лиц, страдающих редкими (орфанными) заболеваниям // Российский юридический журнал. – 2014; № 3(96); с. 174-185.

## КАДРОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВНЕДРЕНИЯ ПРОРЫВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРОИЗВОДСТВА АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

**Денисова Е.В., Лин А.А.**
**Министерство промышленности и торговли Российской Федерации, Москва, Российская Федерация**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проанализированы вызовы для развития системы фармацевтического образования, связанные с кадровым обеспечением внедрения прорывных технологий производства активных фармацевтических субстанций. Установлено, что ответ на них требует усилий как образовательных учреждений высшего и среднего профессионального образования, так и фармацевтических компаний и их ассоциаций.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, фармацевтическое образование, активные фармацевтические субстанции, прорывные технологии производства активных фармацевтических субстанций.*

Развитие прорывных технологий активных фармацевтических субстанций (АФС) формирует новые вызовы для развития системы образования, поскольку для внедрения и использования данных технологий необходимы соответствующие компетенции [1]. Кроме того, установившаяся культура производства во многих случаях становится дополнительным барьером, который довольно непросто преодолеть. Ключевым вопросом становится то, как могут люди с квалификацией, которой они обладают, и с культурой производства, к которой они привыкли, превратить современные передовые технологии синтеза из внедренческого научно-технического проекта в установившийся метод производства высококачественных АФС. Сегодня, именно на этом этапе понимания проблемы, профильное образование должно активнее вступать в инновационный процесс внедрения прорывных технологий и должны быть подготовлены целевые междисциплинарные образовательные программы и модули, направленные на повышение квалификации персонала. Данный подход целесообразно реализовывать в рамках кластерной кооперации образовательных центров и промышленных предприятий.

Что касается системы высшего образования, то Федеральные государственные образовательные стандарты поколения 3+ позволяют в их вариативной части вводить специальные дисциплины и образовательные модули, по прорывным технологиям АФС, формирующие компетенции, самостоятельно определяемые образовательными учреждениями. Определение набора формируемых компетенций выпускников, ориентированных на работу в сфере прорывных технологий АФС, должно обсуждаться и согласовываться с представителями отрасли, саморегулируемых организаций фармацевтических кластеров и Ассоциацией российских фармацевтических производителей. В этой связи, может быть предложен для обсуждения следующий комплекс компетенций, которые необходимо сформировать для ускоренного внедрения прорывных технологий АФС, предусматривающих получения знаний, умений и навыков для:

• эффективного масштабирования лабораторных и пилотных методов непрерывного синтеза и проектирования оборудования под заказ;

• проектирования оптимальных микрореакторных маршрутов синтеза и передачу надежных производственных процессов;

• понимания масштабов времени и расстояний, благодаря которому поддерживается более фундаментальное понимание масштаба процесса и чувствительности используемого оборудования;

• поддержки внедрения непрерывного производства, требующего эффективной работы в междисциплинарных и многофункциональных командах разработчиков интенсивных и непрерывных процессов;

• разработки методов анализа и составления аналитических методик, которые необходимы для проектирования и для контроля микрореакторного процесса.

Для формирования этого, отнюдь не исчерпывающего, набора компетенций необходимо усиление инженерной подготовки и расширение знаний по фундаментальной и прикладной химии для обеспечения надлежащего качества АФС и надежности производственного процесса [2].

На втором уровне высшего образования, в магистратуре, отраслевым вузам следует предусмотреть специализированную подготовку по магистерским программам, непосредственно нацеленным на освоение прорывных технологий АФС, и на третьем уровне высшего образования скорректировать тематику диссертационных работ аспирантов и докторантов, ориентировав ее на фундаментальные научные проблемы развития прорывных технологий АФС.

Учитывая, что процесс подготовки соответствующих кадров через аспирантуру, магистратуру, и особенно бакалавриат, – долговременный процесс, наиболее оперативным способом является реализации в системе дополнительного профессионального образования программ повышения квалификации и переподготовки специалистов для перехода на прорывные технологии производства АФС, позволяющих приступить к осуществлению профессиональной деятельности непосредственно после окончания обучения с относительно короткой продолжительностью от трех месяцев до одного года.

Для стимулирования востребованности освоения образовательных программ по инновационным методам разработки и производства АФС необходимо увязывать предоставление государственной поддержки отечественным производителям АФС со следующими обязательствами получателей:

- направление абитуриентов для целевого приема в профильные образовательные учреждения, реализующие образовательные программы по направлению подготовки, связанным с разработкой и производством АФС;

- предоставление мест для прохождения практики студентов, обучающихся по этим направлениям;

- направление специалистов для повышения квалификации и переподготовки, ориентированной на прорывные технологии производства АФС, в системе дополнительного профессионального образования профильных вузов.

Реальные инновации будут иметь место только тогда, когда в рамках проектов внедрения прорывных технологий, требуемые усилия со стороны образования, науки, разработчиков и производственных фармацевтических предприятий будут вместе направлены на развитие новых методов производства АФС. При реализации кластерного подхода образовательный центр кластера обеспечивает разработку и запуск индивидуальных образовательных программ, спроектированных под задачи реализации конкретного кластерного проекта. При этом в кластере в данном случае формируется программа по опережающей разработке образовательных модулей, направленных на подготовку достаточного количества специалистов по тематике. В формате деятельности научно-технического совета «Фармация будущего» в рамках технологической платформы «Медицина будущего» по реализации программы развития фармацевтической науки и фармацевтического образования, поддержку их образовательных программ и инициатив как со стороны Минобрнауки России, так и со стороны передовых фармацевтических предприятий, стоит рассчитывать на последовательное развитие прорывных технологий и получение как государственного, так и частного финансирования программ обучения и создания собственных разработок по дорожной карте мероприятий, необходимых для внедрения прорывных технологий локального производства АФС в России.

Таким образом, кадровое обеспечение внедрения прорывных технологий производства АФС требует усилий как образовательных учреждений высшего и среднего профессионального образования, так и фармацевтических компаний и их ассоциаций.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Lyudmila M. Ogorodova, Zakhar M. Golant, Igor N. Tarasov, Igor A. Narkevich, Aleksandr A. Lin, Nadezhda S. Kartashova. Model Breakthrough Technologies as a Tool to Support Import Substitution in the harmaceutical Industry // International Review of Management and Marketing. – 2016. – Vol. 6 (S1). – P. 59-66.

2. Ian R. Baxendale, Richard D. Braatz, Benjamin K. Hodnett, Klavs F. Jensen, Martin D. Johnson, Paul Sharratt, Jon-Paul Sherlock, Alastair J. Florence. Achieving Continuous Manufacturing: Technologies and Approaches for Synthesis, Workup, and Isolation of Drug Substance // May 20-21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. – Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2015. – Vol. 104. – P. 781-791.

# МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ ДОСТУПНОСТИ РОССИЙСКИМ ПАЦИЕНТАМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ – ЛИДЕРОВ ПРОДАЖ НА МИРОВОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

**Дрёмова Н.Б.**
**Курский государственный медицинский университет**
**Курск, Российская Федерация**

Проведен маркетинговый анализ доступности российским пациентам лекарственных средств – лидеров продаж на мировом фармацевтическом рынке.

***Ключевые слова:*** *лекарственные средства, лекарственные препараты, АТХ-группы, ассортимент, продажи, доступность.*

Современная медицина характеризуется значительными достижениями в диагностике, лечении и профилактике многих заболеваний, в т.ч. серьёзных патологий. Разработка и внедрение лабораторной и инструментальной диагностики позволяет обнаружить заболевание на ранней стадии; затем назначить пациентам лечение с использованием высокотехнологичных терапевтических методов и эффективных оригинальных лекарственных средств (ЛС); в итоге поддерживать здоровье с приемом профилактических средств. Применение таких медицинских технологий в стране зависит от доступности пациентам новых в определённый временной период ЛС, как правило входящих в группу лидеров продаж на мировом фармацевтическом рынке (ФР) [1].

В связи с актуальностью проблемы доступности российским пациентам новых высокоэффективных ЛС **целью** настоящего исследования явилось изучение ассортимента лекарственных препаратов (ЛП), входящих в группу лидеров продаж на мировом ФР (так называемых «блокбастеров», с объёмами продаж свыше 5 млрд. долл.), на российском ФР. Источником информации служили открытые статистические данные IMS Health по объёму продаж 100 и 22 ЛС- лидеров продаж в 2015 г. [2, 3]. Маркетинговый анализ доступности ЛС из этой категории проведён по ассортименту из 22 ЛС [4, 5].

**В дизайн исследования** включены следующие показатели: регистрация в РФ, торговое название, международное непатентованное наименование (МНН), анатомо-терапевтическо-химическая классификационная группа (АТХ), пик продаж (год и объём в млрд. долл.), включение в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан (ОНЛС).

**Методы исследования:** вариационная статистика, группировка, ранжирование, структурный и логический анализ, контент-анализ.

**Результаты исследования:** С использованием контент-анализа официальных источников регистрации ЛП в РФ проведена систематизация ассортимента 22 ЛП – лидеров продаж в 2015 г. согласно коду АТХ-классификации – всего 7 групп (*таблица 1*). Все 22 ЛП зарегистрированы в РФ и могут быть официально закуплены у фирм-поставщиков исходя из нужд больных.

Как следует из полученных данных, примерно четверть в структуре ассортимента (27,3%) приходится на ЛП из группы L – противоопухолевых препаратов и иммуномодуляторов, Приоритет этих ЛП обусловлен, как значительной долей онкологической патологии в мировой структуре заболеваемости, так и в распространённости онкологических болезней в РФ. Среди высокоэффективных противоопухолевых средств в последнее десятилетие преобладают ЛП нового класса – моноклональные антитела для таргетной терапии. В изучаемом ассортименте таких ЛП три, в т.ч. **Мабтера** (Rituxan, rituximab), **Авастин** (Avastin, bevacizumab), **Герцептин** (Herceptin, trastuzumab). Данные ЛП достигли своих пиков продаж в 2014 г., а в России они вошли в перечни ЖНВЛП и ОНЛС. Для второго современного направления в лечении различных аутоиммунных заболеваний (болезнь Бехтерева, псориаз, ревматоидный артрит и др.) – ингибирования активности фактора некроза опухоли (ФНО), в перечне тоже есть два ЛП из группы моноклональных антител: **Хумира** (Humira, adalimumab) и **Ремикейд** (Remicade, infliximab)**,** а также препарат **Энбрел** (Enbrel, etanercept), который является комбинацией иммуноглобулина и рецептора ФНО. Эти ЛП также включены в списки ЖНВЛП и ОНЛС.

Таблица 1.

Ассортимент лекарственных препаратов – лидеров продаж по АТХ-группам (2015 г.)

| АТХ-группа | Наименование АТХ-группы препаратов | Кол-во | Доля, % |
|---|---|---|---|
| L | Противоопухолевые и иммуномодуляторы | 6 | 27,3 |
| A | Влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ | 4 | 18,2 |
| C | Для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы | 4 | 18,2 |
| N | Для лечения заболеваний нервной системы | 4 | 18,2 |
| R | Для лечения заболеваний респираторной системы | 2 | 9,1 |

| АТХ-группа | Наименование АТХ-группы препаратов | Кол-во | Доля, % |
|---|---|---|---|
| B | Влияющие на кроветворение и кровь | 1 | 4,5 |
| J | Противомикробные для системного использования | 1 | 4,5 |

Второе место в структуре рейтинга АТХ-групп занимают сразу три группы по 18,2% (по 4 ЛП). В группу А- для лечения органов пищеварения вошли 2 противоязвенных ЛП: **Лосек** (Losec, omeprazole) **и Нексиум** (Nexium, esomeprazole), относящиеся к ингибиторам протонного насоса, появившихся на рынке в середине 90-х годов. Пика продаж они достигли соответственно в 2000 и 2007 гг. В России эти ЛП также входят в списки ЖНВЛП и ОНЛС. Два других ЛП из этой АТХ-группы – противодиабетические, в т.ч. **Лантус** (Lantus, insulin glargine) для инсулинотерапии и **Янувия / Янумет** (Januvia / Janumet, sitagliptin / sitagliptin+ metformin) – сахароснижающее пероральное гипогликемические средство**.**

Другая группа ЛП с долей 18,2% – препараты из группы С – сердечно-сосудистых средств. Сюда вошли три ЛП гиполипидемического действия, в т.ч. **Зокор** (Zocor, simvastatin), **Липримар** (Lipitor, atorvastatin), **Крестор** (Crestor, rosuvastatin). С середины 90-х годов в терапию сердечно-сосудистых заболеваний были включены гиполипидемические средства, позволяющие регулировать уровень липопротеидов в крови и снизить риски формирования атеросклеротических бляшек. Согласно статистическим данным, в странах Западной Европы 70% пациентов получают эти ЛП для снижения уровня так называемого «плохого» холестерина. Пик продаж приходится на 2002, 2006 и 2011 гг. (соответственно по вышеуказанным трем торговым наименованиям), в российские перечни ЖНВЛП и ОНЛС вошли Зокор и Липримар. Для гипотензивной терапии в списке есть **Диован** (Diovan, valsartan) **–** ЛП из группы блокаторов рецепторов ангиотензина II. Современные технологии лечения артериальной гипертензии предусматривают назначение пациентам комплексов ЛП, воздействующих на разные механизмы возникновения патологии, с индивидуальным подбором дозировки, количества, последовательности приема, сроков лечения и режимов ежедневного приёма. Основными средствами лечения гипертензии считаются в настоящее время влияющие на ренин-ангиотензивную систему, в число которых входит и Диован.

Третьей группой с долей 18,2 % в структуре ассортимента является N – препараты для лечения заболеваний нервной системы. В неё вошли три ЛП антипсихотического действия (нейролептики), в т.ч. **Сероквель** (Seroquel, quetiapine), **Абилифай** (Abilify, aripiprazole) и **Зипрекса** (Zyprexa,

olanzapine). Своих пиков продаж на мировом ФР они достигли соответственно в 2011, 2013 и 2014 гг. Два ЛП – Сероквель и Зипрекса – включены в России в списки ЖНВЛП и ОНЛС. Четвёртый ЛП из этой группы – **Лирика** (Lyrica, pregabalin) применяется в терапии эпилепсии как антиконвульсант; пик продаж был в 2014 г, в России включён в список ЖНВЛП.

Почти десятую долю в структуре ассортимента (9,1%) занимают два ЛП, относящиеся к группе R – для лечения заболеваний респираторной системы. Это противоастматический **Сингуляр** (Singulair, montelukast) и комбинированный ЛП с противовоспалительным и бронхолитическим действием **Серетид** (Seretide, fluticasone\salmeterol)**.** В терапии бронхиальной астмы применяются ЛП противовоспалительные, приостанавливающие прогрессирование бронхиальной астмы, и бронхорасширяющие, купирующие приступы кашля и предупреждающие их развитие.

Около пяти процентов (4,5%) в структуре приходится на долю ЛП из группы В – влияющие на кроветворение и кровь – **Плавикс** (Plavix, clopidogrel), оказывающий антиагрегатное действие. В России данный препарат включён в перечни ЖНВЛП и ОНЛС, так как играет важную роль в предупреждении тромбообразования в артериях на самых ранних стадиях. Пик продаж на мировом ФР данный препарат прошел в 2011 г.

Последние ЛП из анализируемого списка **Совальди/Харвони** (Sovaldi/Harvoni, sofosbuvir / sofosbuvir+ledipasvir) входят в группу J – противомикробные препараты для системного использования (4,5% в структуре). Разница в данных препаратах заключается в том, что к действующему веществу Совальди sofosbuvir в состав Харвони добавлено новое вещество ledipasvir. Применяются для лечения гепатита С, причём первый в комплексе с другими ЛП, а второй обладает прямым противовирусным действием и может использоваться без комбинаций с другими ЛП. Являются высоко эффективными, эксперты отмечают примерно в 90% случаях излечение больных, а ВОЗ включила данный препарат в список основных (важнейших) лекарственных средств. Общий объём продаж этих ЛП в 2015 г. составил 19 млрд. долл. В России они зарегистрированы в начале 2016 г.

Следует сказать, что анализ наличия регистрации в России ЛП-дженериков выявил её отсутствие только у 4-х ЛП (18,2%). Для остальных ЛП имеются иные зарегистрированные дженерики в количестве от 1 до 27 (Лосек, omeprazole). На ФР России также есть зарегистрированные дженерики, изготовленные на отечественных фармацевтических предприятиях или локализованных дочерних производствах зарубежных компаний [5].

**Вывод.** В результате маркетингового анализа установлена доступность ЛП – лидеров продаж мирового ФР российским пациентам. Наличие их в ассортименте российского ФР обуславливает возможность ис-

пользования современных медицинских технологий в здравоохранении при лечении важных социально значимых заболеваний.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Трофимова Е.О. Мировой рынок / в кн. Российский фармацевтический рынок. Итоги 2015 г. – М: Ремедиум, 2016. – С. 30-34.

2. Дугин И. Парад блокбастеров / И. Дугин // Фармацевтический вестник. – 2015; 25: 18.

3. Дугин И. Великолепная сотня / И. Дугин // Фармацевтический вестник. – 2016; 15: 18.

4. Дрёмова Н.Б. Маркетинговый анализ доступности российскому потребителю ЛС – брэндов XX столетия / Н.Б. Дрёмова // Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской техники. – 2004; 9: 14-20.

5. Шашкова Г.В., Лепахин В.К., Бешлиева Е.Д. Справочник синонимов лекарственных средств. – М.: Фарммединфо, 2015. – 624 с.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛИШАЙНИКОВ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОМИКРОБНОГО СРЕДСТВА

**Жиляева В.В., Гурина С.В., Криштанова Н.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Согласно литературным данным, слоевища лишайников имеют богатый химический состав: большое количество полисахаридов, лишайниковые кислоты, фенолокислоты, минеральные соли и др. Лишайниковые кислоты, прежде всего усниновая кислота, обладают антимикробным действием и представляют значительный интерес как альтернатива антимикробным химиотерапевтическим препаратам.

***Ключевые слова:*** *лишайники, цетрария исландская, кладония лесная, противомикробная активность.*

Применение антимикробных синтетических лекарственных препаратов часто приводит к развитию резистентности у микроорганизмов, дисбиозу и другим побочным эффектам. С этой точки зрения, лекарственные препараты на основе лекарственного растительного сырья при рациональном применении обладают преимуществами: минимальной токсичностью, отсутствием выраженных побочных эффектов и возникновения резистент-

ности у микроорганизмов, а также могут применяться длительное время [3, 5]. Актуальным является расширение исследований по изысканию новых источников для получения препаратов на основе растительного сырья, которые являлись бы доступными и с достаточной сырьевой базой.

На территории Ленинградской области отмечено 722 вида лишайников. Из них в Красную книгу природы включено 49 видов. Лишайники области принадлежат к 26 семействам [4]. Их можно встретить в лесах, на болотах и лугах, по берегам рек и озер. Они растут на земле, среди мхов, на стволах деревьев, на гнилой древесине и на скалах. Наиболее часто встречаются представители семейств пармелиевые (Parmeliaceae) и кладониевые (Cladoniaceae).

Мы обратили внимание на такие лекарственные растения как цетрария исладская (Cetraria islandica (L.) Ach.) из семейства пармелиевые (Parmeliaceae L.) и кладония лесная (Cladonia sylvatica (L.) Hoffm.) из семейства кладониевые (Cladoniaceae). Цетрария исландская и кладония лесная – это широко распространенные на территории Российской Федерации лишайники с достаточной сырьевой базой, с богатым химическим составом и широким спектром фармакологической активности, что позволяет прогнозировать использование этого сырья в различных направлениях.

Несмотря на то, что лишайниковые вещества обладают широким спектром лекарственных свойств, включая противомикробные, противовирусные, противовоспалительные, обезболивающие, жаропонижающие, противоопухолевые и цитотоксические, их терапевтический потенциал еще недостаточно изучен, что сдерживает широкое производство на их основе фармацевтических препаратов и применение в медицине [1].

Лишайники синтезируют большое число органических соединений, таких как: полисахариды, лишайниковые кислоты, фенолокислоты, аминокислоты и их производные, алифатические кислоты, каротиноиды, дубильные вещества, ароматические соединения, хиноны, ксантоны, депсиды, терпеноиды и стероиды. В составе лишайников найдены линейные, разветвленные и алициклические алканы, линейные насыщенные и ненасыщенные кислоты, гидроксикислоты, серия производных моно-, ди- и трикарбоновых кислот и много других соединений [5].

В настоящее время активно изучается химический состав слоевищ лишайников. Методом ВЭЖХ-МС в образцах экстрактов лишайников рода Cladonia обнаружены галловая кислота, коричная кислота, хлорогеновая кислота, кверцетин, рутин, урсоловая кислота, лютеолин и гиперозид в небольших количествах. Методом ГХ-МС обнаружены также в небольших количествах летучие компоненты [5].

Характерной особенностью лишайников является присутствие в слоевищах лишайниковых кислот. Их содержание варьирует от 3 до 5%. Лишай-

никовые кислоты – это сложные органические соединения с весьма разнообразной структурой. В слоевище они располагаются на стенках грибных гиф в виде водонерастворимых кристаллов и предохраняют их от воздействия прямых солнечных лучей, а также делают их несмачиваемыми. [2, 3].

Изучение антибиотической активности лишайниковых веществ началось в середине 40-х годов 20-ого века, когда появились публикации о противомикробных свойствах лишайников. Высокая антимикробная активность экстрактов из слоевищ цетрарии исландской, полученных обработкой образцов измельченного сырья различными органическими растворителями (этанол, ацетон, бензол, этиловый эфир, бензин), была обнаружена в отношении *Staphylococcus aureus* [3].

Лишайники семейств кладониевые (Cladoniaceae), пармелиевые (Parmeliaceae), уснеевые (Usneaceae) и др. обладают антимикробным действием в отношении грамположительных бактерий, включая мультирезистентные (устойчивые) к антибиотикам штаммы, – стафилококков, стрептококков, энтерококков, микобактерий туберкулеза, коринебактерий, бацилл, пропионибактерий, листерий и ряда других микроорганизмов, грамотрицательных бактерий – *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium, Proteus и Helicobacter pylori* и ряда грибов: возбудителей кандидозов (*Candida albicans, C. glabrata*), зигомикозов (*Absidia spp., Mucor spp.*), аспергиллезов (*Aspergillus terreus, A. flavus, A. fumigatus, A. niger*), малассезиоза (*Malassezia furfur*), трихофитии (*Trichophyton rubrum, T. mentagrophytes*). Активность в отношении грибов значительно ниже, чем в отношении бактерий [3].

В слоевищах лишайников преобладают полисахариды, которые в свою очередь обуславливают ряд фармакологических эффектов: противовоспалительный, ранозаживляющий, муколитический, иммунотропный, противоопухолевый [2].

Проведенными в СПХФА исследованиями, было показано, что, выделенные из слоевищ цетрарии исландской фракции, содержащие полисахариды и нафтохиноны, оказывали антибактериальное и противогрибковое действие [2, 3].

Таким образом, широкое распространение, достаточность сырьевого запаса, уникальный химический состав и широкий спектр антимикробного действия определяют потенциал цетрарии исландской и кладонии лесной как растительного сырья, и возможность создания противомикробных средств на их основе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аньшакова В.В., Степанова А.В., Смагулова А.Ш. Химический анализ лишайника как потенциального биосырья // Современные проблемы науки и образования. – 2014; 6: 7.

2. Криштанова Н.А. Разработка стандартного образца полисахаридного состава для оценки качества липы сердцевидной листьев, цетрарии исландской слоевищ и лекарственных средств на их основе: автореф. дис. … канд. фарм. наук специальность: 15.00.02. – СПб, 2007; 22.

3. Сафонова М.Ю. Фармакогностическое и фармакологическое изучение слоевищ цетрарии исландской – Cetraria islandica (L.) Ach.: автореф. дисс. … канд. фарм. наук: 15.00.02, 14.00.25. – СПб, 2002; 27.

4. Сотник В.Г., Назарова Ю.Н. Видовое разнообразие лишайников на территории ленинградской области // Царскосельские чтения. – 2014; 18; 3: 229-232.

5. Степанова А.В., Аньшакова В.В. Определение летучих компонентов лишайникового сырья методом газовой хроматографии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015; 4-2: 229-232.

## О ПЕРСПЕКТИВАХ ИЗУЧЕНИЯ РАСТЕНИЙ РОДА ДРОК (GENISTA L.)

**Жохова Е.В., Протасова Я.А., Яковлев Г.П.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Показана необходимость комплексного молекулярно-генетического, морфолого-анатомического и фитохимического исследования растений рода дрок (*Genista* L.) для уточнения систематики и введения в медицинскую практику.

***Ключевые слова:*** *Genista, молекулярно-генетический анализ, фитохимический анализ, алкалоиды хинолизидинового ряда, изофлавоноиды, биологическая активность.*

Одним из перспективных источников расширения базы лекарственных растений являются представители рода дрок.

Род дрок (*Genista* L.) относится к семейству бобовые (Fabaceae), подсемейству мотыльковые (Faboideae) и насчитывает около 100 видов, которые встречаются в Европе (преимущественно в странах Средиземноморья), на Канарских островах, в Передней Азии, северной части Африки, вид *G. tinctora* натурализован в Северной Америке [1].

Согласно данным «Флоры СССР» (август 1941 года) на территории России и сопредельных государств распространены 20 видов рода *Genista*: *G. germanica, G. albida, G. compacta, G. scythica, G. angustifolia, G. armeniaca, G. depressa, G. flagellaris, G. Lipskii, G. humifusa, G.tetragona,*

*G. glaberrima, G. mingrelica, G. artwinensis, G. tinctoria, G. tanaitica, G. transcaucasica, G. patula, G. suanica, G. pilosa.* В перечне С. К. Черепанова (1995 год) указаны 12 видов: G. *abchasica*, *G. dracunculoides, G. godetii, G. juzepczukii, G. kolakowskyi, G. millii, G. ovata, G. rupestris, G. sibirica, G. taurica, G. vera, G. tinctoria.* В соответствии с Всемирной базой данных – International Legume Database & Information Service (ILDIS) (2016 год) на территории России представлены 18 видов: *G. abchasica*, *G. albida, G. angustifolia. G. armeniaca, G. compacta, G. depressa, G. flagellaris, G. germanica, G. humifusa, G. juzepczukii, G. kolakowskyi, G. millii, G. mingrelica, G. pilosa, G. scythica, G. tetragona, G. tinctoria, G. transcaucasica.* Следует отметить, что до настоящего времени молекулярно-генетический метод систематики для уточнения системы рода *Genista* на территории России не использовался. В то же время исследования на основе данных молекулярно-генетического анализа для установления филогении рода широко применяются зарубежными учеными.

В России виды рода *Genista* встречаются в европейской части, на Кавказе и в Западной Сибири. Предпочитают сухие супесчаные и каменистые известкованные почвы. Не выносят переувлажнения и сильных морозов. Очень светолюбивы и засухоустойчивы. Представляют собой преимущественно кустарники и кустарнички, с колючками, находящимися в пазухах листьев, или без них. Листья считаются однолисточковыми, голые или опушенные; соцветия кистевидные, цветки с венчиком мотылькового типа, желтого или беловато-желтого цвета, плод боб голый или опушенный, яйцевидный или линейный, дву-многосемянной.

Многие виды рода известны как лекарственные растения народной медицины. Наиболее широко применяется *G. tinctoria*. Отвар и настой травы данного растения используются при отеках сердечного и почечного происхождения, гепатите, ревматизме, подагре, цистите, фурункулезе, дерматомикозах, аллергическом дерматите, скрофулезе, мигрени, при асците, астении, отложении солей, как диуретическое, желчегонное, слабительное, при венерических заболеваниях, переломах костей, рахите, заболеваниях щитовидной железы. В гомеопатии эссенция из свежей травы *G. tinctoria* – антибактериальное средство [2].

Биологическая активность ряда видов была подтверждена экспериментальными исследованиями. Так, установлено, что экстракт побегов *G. tinctoria* обладает гипотензивными, аналептическими, лактогенными и эстрогеноподобными свойствами. Метанольный экстракт побегов *G. tinctoria* ингибирует рост клеток линии М14 (меланома), водно-спиртовая настойка побегов проявляет антибактериальную активность [2]. В ходе скрининговых исследований травы *G. tinctoria* в виде 30% настойки стандартными методами «зобной реакции» было подтверждено тиреоидстимулирующее действие [3]. Согласно экспериментальным данным, алкалоид

патулидин, содержащийся в траве *G. patula,* обладает гипотензивными свойствами, стимулирует дыхание, снижает сердечный ритм, а флавоноиды надземной части проявляют антибактериальную активность. Извлечения из подземных орагнов *G. pilosa* проявляют активность в отношении грамотрицательных бактерий. Сумма флавоноидов из надземной части *G. transcaucasica* оказывает гипотензивное действие и урежает ритм сердца. Исследования, проведенные A.P.Rauter с соавторами (2009) показали, что бутанольный экстракт *G. tenera* (эндемик острова Мадейра) в эксперименте ингибирует α-глюкозидазу и глюкозо-6-фосфатазу – двух ферментов, участвующих в углеводном обмене, что доказывает эффективность применения данного вида для контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа. T. Lograda и др. (2010) установлено, что гидродистиллят *G. ulicina* и *G. vepres* (эндемики Алжира) обладает выраженной антибактериальной активностью в отношении *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. S. Guettaf и др. (2016) показали, что водный экстракт *G. sacharae* обладает выраженной антиоксидантной активностью.

С различной степенью детализации изучался компонентный состав у разных видов рода. Сравнительно подробно исследован состав биологически активных соединений таких отечественных видов, как *G. germanica, G. patula, G. pilosa, G. tinctoria, G. transcaucasica*. Во всех изученных видах обнаружены фенольные соединения и алкалоиды [2].

Из фенольных соединений в видах рода *Genista* обнаружены фенольные кислоты, флавоноиды, дубильные вещества. Состав фенольных кислот изучался только для *G. tinctoria*, в ходе исследований были идентифицированы хлорогеновая, п-кумаровая, кофейная и феруловая кислоты. Во всех изученных видах обнаружены флавоноиды, в основном изофлавоны, флавоны, флавонолы и их гликозиды, например, в надземной части *G. patula* найдены генистеин, формононетин, 4'-D-глюкозид ориентина, ононин, кемпферол, рутин, популнин, галютеолин [2]. Имеются сведения о содержании дубильных веществ у *G. tinctoria* и *G. transcaucasica*. Однако подробного изучения качественного состава дубильных веществ не проводилось.

В видах рода обнаружены хинолизидиновые алкалоиды. Наиболее детально изучен состав, а также динамика накопления алкалоидов для *G. tinctoria* [4].

Из других групп природных соединений, обнаруженных в видах рода, можно назвать: эфирное масло, кислоту аскорбиновую, сапонины, полисахариды, стероиды [2].

Анализ данных литературы, проведенный И. И. Озиминой и О.О. Фроловой, показывает, что растения трибы *Genisteae* в плане хемосистематики изучались на содержание алкалоидов и флавоноидов. Французские исследователи, выбрав в качестве хемотаксономических признаков содержание алкалоидов, сделали вывод, что растения родов *Spartium* и *Genista* имеют

один химический состав, и нет никаких оснований различать их и с химической точки зрения выделять в отдельные роды. Поэтому наиболее целесообразно применения флавоноидов в хемосистематике сложной в таксономическом плане трибы *Genisteae* [5]. Установление структурных особенностей флавоноидов, характерных для определенных видов, позволяет прогнозировать вероятность обнаружения тех или иных структур в неизученном сырье и в то же время показывает отличительные признаки растений трибы *Genistea*. Таким образом, решение проблемы хемосистематики растений трибы *Genisteae* имеет научно-практическое значение. Следует отметить, что хотя растения рода *Genista* не относятся к пряно-ароматическим, для семи эндемичных видов рода, произрастающих на острове Сардиния, A. Bertoli и др. (2015) показана потенциальная роль компонентов эфирного масла в качестве важных хемотаксономических маркеров.

Проведенный анализ литературных источников показал, что отечественные виды рода *Genista* нуждаются в проведении исследований, посвященных изучению их филогении с применением молекулярно-генетического, сравнительного морфолого-анатомического и фитохимического методов. Данные филогении необходимы для более четкой трактовки внешних признаков производящих растений. Анализ литературных данных о продуктах вторичного метаболизма видов рода *Genista* выявил, с одной стороны, неравномерную степень изученности видов, а с другой – довольно широкий спектр биологически активных соединений, обладающих различного типа биологической активностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mabberley D. J. The plant-book. A portable dictionary of the higher plants. – New York, New Rochelle, Mellbourne, Sydney, 1987. – 706 p.

2. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Том 3. Семейства Fabaceae-Apiaceae / Отв. ред. А. Л. Буданцев. – СПб., М.: Товарищество научных изданий КМК, 2011. – 608 с.

3. Кравченко В.Н. Изучение влияния лекарственных растений на функцию щитовидной железы / В.Н. Кравченко, В.А. Георгиянц, И.Н. Владимирова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014; 4; 149-154.

4. Tsypysheva I. P. Sesonal dynamics of alkaloids of *Genista tinctoria* L. growing at the Southern Ural Region / I.P. Tsypysheva [et al.] // Natural Products. – 2014; 10 (7); 215-218.

5. Озимина И. И. К вопросам хемотаксономии семейства Бобовых / И. И. Озимина, О. О. Фролова // Фундаментальные исследования. – 2013; 4; 873-882.

# ВЛИЯНИЕ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ПЛАЗМЫ НА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

**Загорулько Е.Ю., Ожигова М.Г.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Определены технологические свойства цветков ромашки аптечной и листьев мяты перечной, обработанных неравновесной низкотемпературной плазмой кислорода и аргона.

***Ключевые слова:*** *листья мяты перечной, цветки ромашки аптечной, неравновесная низкотемпературная плазма, технологические свойства.*

Обработка лекарственного растительного сырья (ЛРС) низкотемпературной плазмы (НТП) снижает уровень микробной контаминации. Сохранность ЛРС является актуальной проблемой в технологии фитопрепаратов и БАД к пище на основе биологически активных веществ растительного происхождения. Однако, в научных публикациях указывается способность НТП модифицировать свойства обрабатываемой поверхности [1, 2, 3]. При этом снижается и его влажность [4]. Технологические свойства растительного сырья влияют на процесс экстрагирования комплекса биологически активных веществ. Таким образом, необходимо определить степень влияния НТП на технологические свойства ЛРС.

Цель работы – определение технологических свойств (насыпной плотности, сыпучести, коэффициента поглощения) лекарственного растительного сырья – цветков ромашки аптечной и листьев мяты перечной, обработанных неравновесной низкотемпературной плазмой кислорода и аргона.

Для анализа использовали фракции листьев мяты перечной и цветков ромашки аптечной с размером частиц сырья 1,0-2,0 мм.

Плазменную обработку проводили на ионно-плазменной камерной вакуумной установке ННВ-И1 (Россия) при следующих параметрах технологического процесса: рабочее давление газа плазмы 0,1 Па, время воздействия 5 мин, частота тлеющего разряда 1,76 МГц. Обработку проводили в атмосфере газов окислительной и инертной природы: кислорода ($O_2$) и аргона (Ar).

Определение технологических свойств проводили по общепринятым методикам [5]. Коэффициент насыпной плотности рассчитывали по формуле:

$$H_m = \frac{m}{V} \quad (1)$$

где m – масса сырья, г;
V – объем сырья, $см^3$.

Сыпучесть определяли по формуле:

$$V_c = \frac{m}{\tau} \quad (2)$$

где m – масса сырья, г;

τ – время высыпания, с.

Исследовали набухаемость листьев мяты перечной и цветков ромашки аптечной в экстрагентах различной полярности – воде и спирте этиловом 96%. Навеску сырья массой 10,00 г заливали необходимым объемом экстрагента и настаивали до прекращения прироста массы ЛРС. Соотношение сырье – экстрагент, достаточное для полного набухания сырья, составило 1:25 для воды и 1:20 для 96% спирта. Установлено, что для листьев мяты перечной и для цветков ромашки аптечной полное набухание сырья происходит через 2 часа. После этого экстрагент сливали, а сырье помещали на фильтр определенной площади и, не отжимая, выдерживали до полного слива свободного экстрагента, после чего взвешивали.

Коэффициент поглощения рассчитывали по формуле:

$$K_n = \frac{m}{m_0} \quad (3)$$

где $m$ – масса сырья после набухания, г;

$m_0$ – масса навески сырья, г.

Данные по определению коэффициента насыпной плотности листьев мяты перечной и цветков ромашки аптечной для необработанного сырья и сырья, обработанного низкотемпературной плазмой, представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Коэффициент насыпной плотности лекарственного растительного сырья до и после плазменной обработки

| ЛРС | Коэффициент насыпной плотности $H_m$, г/см$^3$ | | |
|---|---|---|---|
| | необраб. | $O_2$ | Ar |
| Цветки ромашки аптечной | 0,11±0,03 | 0,09±0,04 | 0, 10±0,03 |
| Листья мяты перечной | 0,28±0,05 | 0,28±0,05 | 0,30±0,06 |

Установлено, что значения коэффициентов насыпной плотности цветков ромашки аптечной и листьев мяты перечной, обработанных низкотемпературной плазмой аргона и кислорода, не отличаются от значений этих показателей для необработанного сырья.

Данные по определению сыпучести листьев мяты перечной и цветков ромашки аптечной для необработанного сырья и сырья, обработанного низкотемпературной плазмой, представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Сыпучесть листьев мяты перечной до и после плазменной обработки

| ЛРС | Сыпучесть, г/с | | |
|---|---|---|---|
| | необраб. | $O_2$ | Ar |
| Цветки ромашки аптечной | – | – | – |
| Листья мяты перечной | 1,3±0,1 | 1,3±0,1 | 1,3±0,2 |

Установлено, что значения сыпучести листьев мяты перечной, обработанных низкотемпературной плазмой аргона и кислорода, не отличаются от значения этого показателя для необработанного сырья. Сыпучесть цветков ромашки аптечной во всех случаях была крайне низкой.

Данные по определению коэффициента поглощения листьев мяты перечной и цветков ромашки аптечной для необработанного сырья и сырья, обработанного низкотемпературной плазмой, представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Коэффициент поглощения лекарственного растительного сырья до и после плазменной обработки

| ЛРС | Экстрагент | Коэффициент поглощения $К_п$ | | |
|---|---|---|---|---|
| | | необраб. | $O_2$ | Ar |
| Цветки ромашки аптечной | вода | 6,72±0,10 | 7,13±0,12 | 7,30±0,05 |
| | 96% спирт | 3,08±0,08 | 3,22±0,15 | 3,15±0,10 |
| Листья мяты перечной | вода | 3,71±0,05 | 3,98±0,04 | 3,99±0,02 |
| | 96% спирт | 2,04±0,04 | 2,10±0,03 | 2,14±0,05 |

На основании анализа данных, представленных в таблице 3, установлено, что значения коэффициента поглощения в воде и 96 % спирте этиловом для цветков ромашки аптечной и листьев мяты перечной, обработанных низкотемпературной плазмой аргона и кислорода, возрастает по сравнению с необработанным сырьем. При этом наиболее выражено увеличение этих показателей в случае использования воды в качестве экстрагента.

Таким образом, установлено что обработка цветков ромашки аптечной и листьев мяты перечной низкотемпературной плазмой аргона и кислорода не влияет на насыпную плотность и сыпучесть, но увеличивает набухаемость ЛРС: в воде приблизительно на 7% и в этаноле на 3% для двух видов сырья.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Fridman A., Friedman G. Plasma medicine. – London: A John Wiley & Sons, 2013. – P. 19-58.

2. Keidar M., Beilis I. Plasma Engineering. Applications from Aerospace to Bio and Nanotechnology. – Academic Press, 2013. – P. 19-58.

3. Woedtke, Th. von., Reuter S. Plasmas for medicine / Th. von Woedtke, , K. Masura, K.-D. Weltmanna et al. // Physics Reports. – 2013; 530; 4: 291-320.

4. Загорулько Е.Ю. Влияние плазменной обработки на влажность лекарственного растительного сырья // Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург 25-26 апреля 2016 г. – Спб.: Изд-во СПХФА, 2016; 424-425.

5. Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. – С. 161-165.

## ТЕХНОЛОГИИ ПОЛИМЕРНЫХ ПОКРЫТИЙ КОРОНАРНЫХ СТЕНТОВ, ВЫСВОБОЖДАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

**Загорулько Е.Ю., Теслев А.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Представлен обзор способов нанесения полимерных покрытий на коронарные стенты, высвобождающие лекарственные вещества.

***Ключевые слова:*** *коронарные стенты, полимер, покрытие, погружение, распыление.*

Стентом называют упругую металлическую или пластиковую конструкцию в форме цилиндрического каркаса, помещаемую в просвет полых органов и сосудов для расширения участка, суженного патологическим процессом. Стенты, имеющие поверхности, покрытые полимерными материалами, высвобождающими лекарственные вещества (drug-eluting stents, DES) являются одной из наиболее распространенных групп коронарных стентов [1, 2].

Существуют два типа стентов, содержащих лекарственные вещества (ЛВ) – резервуарные и матричные системы. В системах резервуарного типа ЛВ находится в порах или полостях основного материала стента, который покрыт слоем полимера, обеспечивающего заданную скорость

высвобождения лекарственного вещества. В системах матричного типа ЛВ равномерно распределено по поверхности стента в составе полимерной оболочки [3].

Выделяют следующие группы стентов, высвобождающих лекарственные вещества:

а) с полимерным небиоразлагаемым покрытием (DES with durable polymer);

б) с полимерным биодеградируемым покрытием (DES with biodegradable polymer);

в) без полимерного покрытия (polymer-free DES) [2].

Лекарственное вещество может быть нанесено на весь стент или только на внешнюю (соприкасающуюся с сосудистой стенкой, аблюминальное покрытие) или внутреннюю (обращенную в просвет сосуда) его поверхности. Многие современные DES имеют аблюминальное покрытие.

Полимеры могут быть нанесены непосредственно на металлический каркас или на пассивное покрытие стента. Это покрытие препятствует контакту металла с биологическими жидкостями, а также улучшает механические свойства стента. Для этих целей используют карбид кремния (покрытие PROBIO®), углерод (алмазоподобное покрытие BioDiamond), оксиды металлов ($TiO_2$, $Al_2O_3$, $IrO_2$) или полимерные соединения (поли(п-ксилилен), парилен С) [3,4].

Свойства полимерной оболочки определяются физико-химическими свойствами полимера, а также способом его нанесения на поверхность стента. В настоящее время на рынке в основном представлены стенты с полимерными покрытиями, полученными способами погружения или распыления [3, 5].

Погружение является наиболее простым способом нанесения полимерных покрытий на поверхность стента. Так был получен первый стент, содержащий лекарственное вещество – Cypher, разработанный Cordis Corporation (Miami US) в 2003 году [3, 5].

Стент погружают в раствор, содержащий полимер и ЛВ в органическом растворителе, выдерживают в нем определенное время, после чего вынимают из жидкости и удаляют растворитель. Процесс повторяют до получения покрытия заданной толщины. Условия испарения растворителя определяются его физико-химическими свойствами, а так же свойствами полимера и ЛВ. Описан процесс высушивания в насыщенной влагой атмосфере под вакуумом при температуре около 20 °С.

Для интенсификации процесса испарения растворителя может быть использовано различное оборудование. Описано устройство, включающее шпиндель с диаметром, меньшим диаметра стента (undersized mandrel). Вращение шпинделя со стентом после нанесения раствора полимера обе-

спечивает равномерное распределение покрытия по поверхности стента, а также удаление излишек раствора с его внутренней поверхности.

Вместо органического растворителя можно использовать эмульсию, содержащую полимер. Активное вещество растворяют в гидрофильной или гидрофобной фазе или диспергируют, если оно нерастворимо [3].

Недостатком данного метода является сложность получения равномерного покрытия заданной толщины. При повторном погружении стента органический растворитель может растворять уже нанесенные слои. Кроме того, существует возможность образования мостиков, спаек между частями стента [5].

Распыление раствора полимера является одним из наиболее распространенных способов нанесения покрытия на поверхность стента. Впервые эта технология была использована при создании стента Taxus Express, содержащего паклитаксел и полимер SIBS – поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол) в 2004 году.

Тогда система включала распылительную насадку и насос, подающий раствор полимера и ЛВ в органическом растворителе из резервуара. Раствор в виде микрокапель распылялся на поверхность стента. Покрытый стент высушивали в течение 3 ч при 65-70 ° С [3, 5].

В некоторых случаях покрытие, нанесенное таким способом, неравномерно по толщине, а в слоях могут появляться трещины. Кроме того, значительное количество раствора полимера с ЛВ теряется в процессе распыления.

В настоящее время созданы более сложные устройства для покрытия стента способом распыления. Общими элементами этих конструкций являются поддерживающее устройство, на которое помещается стент, распылитель, откуда подается раствор полимера в виде капель (эти части могут перемещаться друг относительно друга в разных направлениях) и система для получения и анализа изображения покрытия, позволяющая автоматически контролировать процесс. Таким способом получены стенты XIENCE V (Abbott Cardiovascular Systems) и Biomatrix Flex (Biosensors International Ltd.).

Некоторые преимущества дает использование ультразвуковых мелкодисперсных распылителей (*ultrasonic atomizing spray nozzles)*. Технология разработана компанией Sono-Tek Corp. (New York, US). В отличие от распыления под давлением, ультразвуковые распылители позволяют независимо контролировать расход газа, скорость распыления раствора и размер капель. Это позволяет снизить расходы при сохранении высокой степени воспроизводимости и без снижения производительности распыления. Известны покрытия стентов смесью н-бутил метакрилата, N-винил пирролидона и н-гексил-метакрилата с зотаролимусом, а также PLGA и куркумином [3, 4].

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Strohbach A., Busch R. Polymers for Cardiovascular Stent Coatings // International Journal of Polymer Science, vol. 2015, Article ID 782653.

2. Теслев А.А., Флисюк Е.В. Современные материалы для внутрисосудистых стентов // Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 10-11 ноября 2015 г. – Спб.: Изд-во СПХФА, 2015; 455 – 460.

3. Douroumis D. Novel coating technologies of drug eluting stents / Douroumis D., Onyesom I., 2011.

4. Roopmani, P. The metamorphosis of vascular stents: Passive structures to smart devices / Roopmani, P., Sethuraman, S., Satheesh, S. et al. // RSC Advances, 2016, 6 (4), pp. 2835-2853.

5. Livingston, M. Coating techniques and release kinetics of drug-eluting stents / M. Livingston, A. Tan // Journal of Medical Devices, Transactions of the ASME, 2016. Vol. 10 (1), art. no. 010801. DOI: 10.1115/1.4031718.

## ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПЕРЕНОСЕ ТЕХНОЛОГИИ

**Зайцев С.А., Басевич А.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Продемонстрирован подход к оценке оборудования принимающей технологию стороны, обоснована необходимость сопоставления планируемой схемы производства и технической оснащенности участка, указаны ключевые критерии оценки оборудования и инструменты для анализа.

***Ключевые слова:*** *оборудование, конструктивные особенности, квалификация, технологический процесс.*

В условиях современного контрактного фармацевтического производства до начала коммерциализации продукта осуществляется трансфер технологии от передающей стороны к принимающей стороне. В рамках этого процесса собирается и оценивается информация о технологии производства, оборудовании и аналитических процедурах, инициируются мероприятия для устранения несоответствий представленной схемы про-

изводства, сопутствующих аналитических тестов и технической оснащенности принимающей стороны [1].

С высокой степенью достоверности должны быть подтверждены предусмотренные диапазоны параметров производственного процесса, надежность которых обеспечивается оборудованием, представленным на участке принимающей стороны. Поэтому правильная оценка технической возможности в сравнении с предполагаемой схемой производства является важным этапом при переносе технологии.

На первоначальных этапах технологического трансфера рассматриваются основные аспекты, связанные с продуктом и технологией к переносу:

1. Пригодность площадки и оборудования для трансфера в зависимости от вида продукта: пенициллины, цефалоспорины, цитотоксичные вещества, гормоны, стероиды, высокотоксичные вещества.

2. Оценка возможного технологического метода и / или приема для производства (сухая, влажная грануляция, сухое смешение и т.д.).

3. Оценка конструктивных особенностей оборудования, материалов рабочей зоны и его совместимость с продуктом.

4. Оценка возможного размера серии в зависимости от загрузки и производительности имеющегося на участке оборудования.

5. Статус квалификации монтажа (IQ) и функционирования оборудования (OQ).

6. Внутрипроизводственный контроль.

7. Идентификация контрольных точек процесса.

8. Идентификация параметров качества конечного продукта.

9. Квалификация диапазонов критических параметров процесса.

10. Квалификация продолжительности стадий и операций технологического процесса.

11. Квалификация внутрипроизводственных простоев между операциями и стадиями технологического процесса.

12. Порядок и метод загрузки, смешения сырья.

13. Транспортировка полупродуктов, балка между стадиями технологического процесса.

14. Квалификация операций, связанных с различной загрузкой или производительностью имеющего на участке оборудования. Например, операция смешения нескольких загрузок гранулята.

15. Специальные регуляторные и регистрационные требования.

16. Технологическая документация, включая СОПы, маршрутные карты, технологическое инструкции и т.д [2].

На основании представленного списка техническая составляющая технологического трансфера является ключевой и ей следует уделять особое внимание при планировании переноса.

При оценке соответствия оборудования принимающей стороны передаваемому технологическому процессу рассматриваются критерии, представленные в таблице 1.

Таблица 1.

Критерии оценки оборудования принимающей стороны

| Критерий оценки | Примечание |
|---|---|
| Вместимость или производительность | Предельные, номинальные, рабочие и критические значения. |
| Конструктивные особенности | Наличие необходимых чертежей и спецификаций; статус квалификации проекта (DQ). |
| Особенности эксплуатации | Наличие необходимых инструкций и внутренних процедур по эксплуатации; статус квалификации монтажа (IQ) и функционирования (OQ). |
| Система контроля | Наличие необходимых датчиков для регистрации и / или регулирования критических параметров производственного процесса; достоверный диапазон, пороговые значения параметров контроля; статус аттестации, поверки, калибровки систем измерения и контроля. |
| Материал рабочих поверхностей оборудования | Наличие необходимых сертификатов, подтверждающих состав, протоколов испытаний шероховатости рабочих поверхностей оборудования. |
| Совместимость материала рабочей зоны оборудования с фармацевтическим продуктом | Наличие необходимой информации или результатов испытаний по совместимости. |
| Система очистки | Наличие SIP и / или CIP. |
| Другие | Наличие при необходимости опций для обеспечения безопасности работы персонала: взрывозащищенное исполнение при работе с ЛВЖ, изоляторы и барьерные технологии при работе с высокотоксичными веществами. |

Для более детальной оценки соответствия оборудования технологическому процессу принимающая сторона должна предоставить весь список имеющегося на участке оборудования, которое планируется задействовать в производстве, в том числе и упаковку, вместе с имеющимися документами по квалификации и валидации и другую информацию. Она может включать чертежи, спецификации, руководства по эксплуатации и техническому обслуживанию, журналы по калибровке, а также внутренние процедуры по эксплуатации, обслуживанию и настройке оборудования.

На основании предоставленных данных проводится анализ несоответствий и связанных рисков. Разрабатывается комплекс мер для адаптации имеющегося оборудования к передаваемому технологическому процессу или технологического процесса к представленному оборудованию, включая инструменты контроля и мониторинга критических параметров производства.

Для анализа несоответствий и связанных рисков применяются инструменты и методы, описанные в Q9 ICH [3].

В работе показан подход к оценке оборудования принимающей технологию стороны, обоснована необходимость сопоставления планируемой схемы производства и технической оснащенности участка, указаны ключевые критерии оценки оборудования и инструменты для анализа несоответствий и связанных рисков.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Gibson, Mark. 2005. Technology transfer: an international good practice guide for pharmaceutical and allied industries. DHI Publishing, USA.

2. Электронный ресурс: http://www.ispe.org // International Society for Pharmaceutical Engineering. 2003. ISPE Good practice guide: Technology transfer.

3. Электронный ресурс: http://www.ich.org // ICH Q9. 2005. International Conference On Harmonisation, Quality Risk Managment. Annex II. Section II.3.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНИ СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ 3-ОКСИПИРИДИНА АДИПИНАТОМ И АЦЕТИЛЦИСТЕИНАТОМ

**Замотаева М.Н., Конорев В.В., Скоркина М.А., Дроздов И.А., Сульдин А.М., Павлов Д.А., Зайцева Е.Н.**
**ФГБОУ ВО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.П. ОГАРЕВА», Саранск, Российская Федерация**

В данной статье рассматривается возможность коррекции повреждения ткани сердца при экспериментальном инфаркте миокарда при помощи 3-оксипиридина адипината и 3-оксипиридина ацетицистеината, обладающих антиоксидантными и антигипоксантными свойствами.

***Ключевые слова:*** *антиоксиданты, цитопротекторы, инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, кардиопротекторы, 3-оксипиридин.*

В России острым ИМ ежегодно заболевают около 150 тысяч человек [1]. Данное заболевание остается одним из самых прогностически грозных [2]. В настоящее время можно считать установленным факт участия процессов СРО в ишемическом повреждении миокарда [3]. Активация перекисного окисления липидов является начальной и постоянной составной частью основных звеньев патогенеза ИМ [4]. Участие свободнорадикальных процессов в развитии различных патологических состояний ставит вопрос о возможности профилактики и коррекции таких нарушений фармакологическими средствами [5].

Цель исследования: Оценить возможность коррекции морфологических изменений в ткани сердца при экспериментальном инфаркте миокарда и на фоне коррекции 3-оксипиридина адипинатом и ацетилцистеинатом.

Материалы и методы: Эксперименты проводились на 29 лабораторных, не линейных крысах массой тела 200-330 г., содержащихся в стандартных условиях вивария МГУ им. Н.П.Огарева.

Особи были поделены на четыре группы: первая – интактные (7 крыс), вторая – контроль (7 крыс), третья – с коррекцией повреждений при помощи 3-оксипиридина адипината (8 крыс), четвертая – с коррекцией повреждений при помощи 3-оксипиридина ацетилцистеината (7 крыс).

Предварительно наркотизированным уретаном (800мг/кг внутрибрюшинно) животным, после левосторонней торакотомии в четвертом межреберье слева, рассекали перикард и обнажали сердце. Ориентируясь на медиальный край ушка левого предсердия слева и конус легочной артерии справа, определяли локализацию общего ствола левой коронарной артерии и отходящую от нее в сторону верхушки сердца – нисходящую ветвь левой коронарной артерии, под которую при помощи атравматической иглы подводили лигатуру и перевязывали сосуд. Продолжительность окклюзии сосуда составляла 40 мин.

В 3-й группе, за 30 мин. до окклюзии, внутрибрюшинно вводился 3-оксипиридина адипинат в дозе 80мг/кг.

В 4-й группе, за 30 мин. до окклюзии сосуда, внутрибрюшинно вводился 3-оксипириидина ацетилцистеинат в дозе 50мг/кг.

Материалом исследования являлись сердца крыс, извлеченных сразу после проведения данной методики, окрашенные суправитально синькой Эванса и трифенилтетразолия хлоридом. Для гистологического и иммуногистохимического исследования, предварительно отмытые в холодной воде от крови кусочки органов, фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина. Окраску срезов проводили гематоксилином и эозином.

Результаты исследования: при микроскопическом исследовании миокарда, в контрольной группе животных эндокард желудочков сердца был

выстлан уплощенной формы эндотелиоцитами с вытянутым умеренно окрашиваемым гематоксилином ядром и умеренно базофильной цитоплазмой. Вне очага поражения, кардиомиоциты изображены в виде клеток с умеренно окрашиваемым гематоксилином палочковидным ядром на фоне эозинофильной цитоплазмы с хорошо контурируемым рисунком миофибрилл. Эпикард сращен с миокардом и представлен тонкой соединительнотканной пластинкой, покрытой мезотелием и состоящей из переплетающихся коллагеновых волокон и тонких эластических волокон. В области экспериментального повреждения миокарда, отмечались изменения в виде умеренного отека стромальной ткани, неравномерного кровенаполнения интрамуральных сосудистых ветвей: полнокровие венозных сосудов и капилляров с их дистонией и периваскулярным отеком, на фоне малокровия артериол. Межмышечные и периваскулярные пространства неравномерно расширены. Наблюдались обширные участки кровоизлияний. Поперечная исчерченность мышечных волокон была нечеткой, а местами и вовсе исчезала. Отмечалось набухание кардиомиоцитов с выраженной гомогенной эозинофилией цитоплазмы приобретающий «лаковый» вид, с базофильными пикнотичными ядрами. Наблюдались участки миофибриллярной дегенерации и участки волокнистых, извилистых волокон с фрагментами миоцитолиза, глыбчатого распада миофибрилл кардиомиоцитов. Также обнаружены участки контрактурного повреждения кардиомиоцитов. В ткани миокарда прилегающей к сосудистой стенке, наблюдалась слабо выраженная лейкоцитарная инфильтрация. При «двойном окрашивании» синим Эванса и ТТС объем зоны ишемии составил 54,9±0,19% от общего объема сердца. Объем зоны некроза в исследуемой группе был равен 37,59±0,9% по отношению к объему сердца. Отношение площади некроза к площади ишемии в контроле составило 65±4,09%.

В третьей группе в очаге поражения отмечался периваскулярный и перицеллюлярный отек ткани умеренного характера в меньшей степени по сравнению с контрольными животными. Ширина межклеточных пространств меньше контроля. Отмечается выраженная клеточная инфильтрация очага поражения, преимущественно лейкоцитарного характера. Сохранялось полнокровие сосудистой системы ткани миокарда. Наблюдались единичные, небольшие очаги кровоизлияний в межмышечные пространства миокарда, эритроцитарные экстравазаты. Изменения структуры кардиомиоцитов характеризовались участками отсутствия миофибрилл в цитоплазме кардиомиоцитов, гомогенностью и эозинофилией цитоплазмы, с редкими явлениями кариопикноза. Прослеживались участки с избыточным пересокращением кардиомиоцитов. Обнаруживались кровеносные сосуды, в просвете которых наблю-

далось краевое стояние лейкоцитов. В периваскулярной ткани миокарда отмечалась лейкоцитарная инфильтрация и степень ее выраженности была схожа с предыдущей группой исследуемых животных. При «двойном окрашивании» синим Эванса и ТТС объем зоны ишемии составил 39,68±12,25% от объема миокарда, что меньше по сравнению с контролем на 27,72%. Объем зоны некроза был равен 30,76±4,96%, что меньше на 18,16% по сравнению с контрольной группой животных. Отношение объема некроза к объему ишемии при коррекции данным соединением, составило 62,33±7,4%, что меньше аналогичных значений контрольных животных на 4,15%.

В четвертой экспериментальной группе отмечался более выраженный перицеллюлярный и в большей степени периваскулярный отек сердечной ткани в виде оптически пустых расширений подкапиллярных и околососудистых пространств. Величина межклеточных пространств приближалась к аналогичным показателям контрольной группы. Наблюдалось выраженное полнокровие сосудов сердца с их дистонией: просвет сосудов расширен, имеет неправильную или местами щелевидную форму, стенки истончены, гладкомышечные клетки растянуты. Артериолы малокровны. Отмечались очаги кровоизлияний в межмышечные пространства миокарда, выраженность которых была схожа со второй группой животных. Миофибриллы в мышечных волокнах, в очаге поражения, не четкие, а на некоторых участках не прослеживаются (миоцитолиз, глыбчатый распад миофибрилл), цитоплазма данных клеток гомогенна, эозинофильна, их ядра базофильные, с явлениями кариопикноза, а местами и кариорексиса. Также наблюдаются участки контрактурного повреждения кардиомиоцитов. В просвете кровеносных сосудов (в виде краевого стояния) и в прилегающих к ним тканях, наблюдалась лейкоцитарная инфильтрация, выраженность которой была схожа с контрольной группой. При «двойном окрашивании» синим Эванса и ТТС объем зоны ишемии составил 49,35±4,96% от общего объема сердца, что меньше по сравнению с контролем на 10,1%. Объем зоны некроза был равен 39,24±4,17%, что больше на 4,38% по сравнению с контрольной группой. Отношение объема некроза к объему ишемии 77,98±3,97%, что достоверно больше контрольных животных на 19,9%.

Выводы: Таким образом, 3-оксипиридина адипинат в дозе 80 мг/кг оказывает кардиопротективный эффект, так как уменьшает выраженность ишемического повреждения кардиомиоцитов и снижает размеры зон ишемии и некроза. 3-оксипиридина ацетилцистеинат в дозе 50 мг/кг не имеет выраженного кардиопротективного эффекта, так как несущественно изменяет патоморфологическую картину миокарда и незначительно уменьшает площадь ишемии и некроза.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Оганов Р. Г. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленников // Сердце. – 2003. – №2. – С.58.

2. Tunstall – Pedoe H. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatallity rates in 38 populations from 21 countries in four continents. Circulation. – 1994, Vol. 90. – P. 583-612.

3. Неверов И.В. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС / И.В. Неверов //«РМЖ» – 2001. – №18 – С.767.

4. Голиков А. П. Перекисное окисление липидов и основные факторы его активации у больных инфарктом миокарда / А.П. Голиков, В.Ю. Полумисков, Б.В. Давыдов // Кардиология. – 1987. – № 7. – С. 53-59.

5. Тибирькова Е. В. Антиоксидантные и мембранопротекторные свойства тролокса / Е.В. Тибирькова, В.А. Косолапов, А.А. Спасов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Том 72. – №2. – С.47-50.

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОБОРОТА КОНТРОЛИРУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

**Золотарева Н.Г., Синотова С.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведен анализ оборота лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету, в аптечных организациях (хранение, учет, отпуск), предложены рекомендации, связанные с регулированием оборота контролируемых лекарственных препаратов.

***Ключевые слова:*** *оборот контролируемых лекарственных препаратов, выписывание рецепта, фармацевтическая экспертиза рецепта, предметно-количественный учет, отпуск лекарственных препаратов.*

Мероприятия по реализации Национального проекта «Здоровье» позволили снять довольно обширный перечень вопросов по обеспечению населения лекарственными препаратами (ЛП), подлежащему особому контролю в РФ. Так, благодаря совместным усилиям, предпринятым органами законодательной и исполнительной власти на различных уровнях,

упрощен ряд требований по обороту наркотических средств и психотропных веществ (НС и ПВ):

• предоставлено право отпуска НС и ПВ медицинским организациям, а также их подразделениям в сельских и удаленных местностях;

• введена норма о запрете требования возврата использованных упаковок НС при повторной выписке рецепта;

• разрешено использование печатающих устройств при оформлении рецептов на НС и ПВ;

• предоставлено право получения рецептов на НС и ПВ родственниками немобильных пациентов, социальными работниками;

• предоставлено право увеличивать нормы выписки НС не только паллиативным больным, но и другим пациентам, которым требуется длительная лекарственная терапия;

• увеличен срок действия рецепта на НС и ПВ Списка II с 5 до 15 дней [1].

Тем не менее, результаты контрольных мероприятий, проведенных территориальными органами Росздравнадзора, свидетельствуют о серьезных нарушениях действующего законодательства. Так, выявлен факт отказа в выписке НС и ПВ при наличии медицинских показаний (в том числе в г. Санкт-Петербург и Ленинградская область); в большинстве субъектов РФ установлено недостаточное количество современных форм обезболивающих препаратов (пролонгированных таблетированных форм морфина – МСТ-континус и трансдермальных терапевтических систем); не выписываются врачом в день приема пациента НС и ПВ в проверенных медицинских организациях в 29 субъектах РФ, однако такое право медицинским работникам дано в соответствующих нормативных документах [1, 2]. Таким образом, значительная часть выявленных правонарушений связана назначением, выписыванием, а значит, и отпуском ЛП.

В соответствии с действующим законодательством, нарушение установленных правил отпуска ЛП расценивается как грубое нарушение лицензионных требований и условий, что может повлечь за собой приостановление деятельности аптечной организации. С целью выявления причин возможных нарушений и их устранения, нами проанализирована деятельность одной из сетевых аптечных организаций г. Санкт-Петербурга по обороту ЛП, подлежащих предметно-количественному учету. Так, анализ отпуска соответствующих ЛП (в т.ч. рецепты, учетно-отчетная документация) за период с января 2015 г. по май 2016 г. позволил выявить целый ряд отклонений, начиная с процедуры фармацевтической экспертизы рецепта. В ходе проведения эксперимента установлено, что, принимая рецепты, фармацевтические работники наибольшее внимание уделяют проверке оформления обязательных и дополнительных реквизитов, соответствия формы рецептурного бланка выписанному ЛП, срока

действия рецепта и нормы отпуска. За указанный промежуток времени выявлено 254 рецептурных бланках формы 148-1/у-88 и 107-1/у-НП с явными нарушениями установленных правил по его оформлению. На рисунке 1 представлены виды нарушений и их количество за исследуемый период.

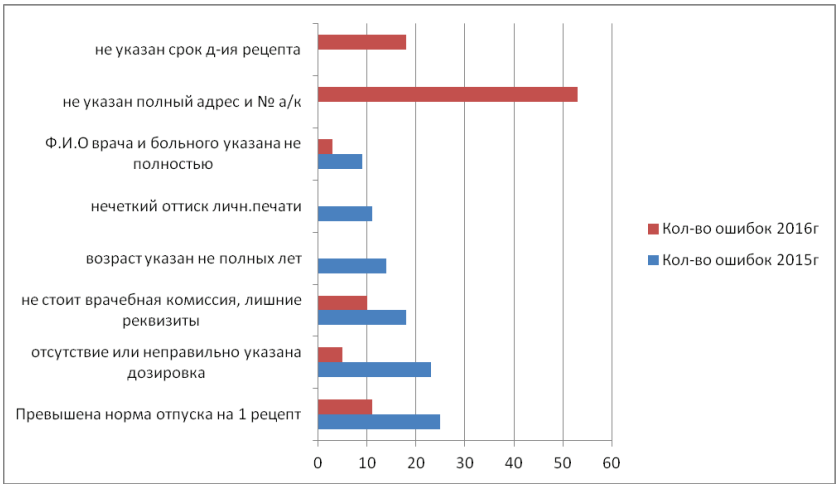



Рисунок 1. Нарушения правил оформления рецептурных бланков.

Кроме традиционных нарушений, связанных с неверным указанием дозировки ЛП (около 23% всех нарушений, выявленных в 2015 году), нормы отпуска (25% всех нарушений, выявленных в 2015 году), лишних печатей и надписей, в 2016 году появились новые ошибки, которые стали допускать медицинские работники: не указан полный адрес и № медицинской карты пациента (более 50% нарушений), использование бланков старого образца, либо не указан правильный срок годности рецепта (около 20%). Во многом это связано с вступлением в силу с 1 января 2016 соответствующих дополнений и изменений к приказу МЗ РФ № 1175-н.

Мониторинг данных ошибок позволяет осуществлять информационное взаимодействие фармацевтических и медицинских специалистов, повышать уровень своей образовательной активности путем взаимодействие с тьюторами Центра повышения квалификации СПХФА в системе дистанционного обучения http://cpks-do.ru/. Данная электронная образовательная среда открывает возможности освоения специалистами дистанционного образовательного курса «Проблемы назначения и правила выписывания рецептов на ЛП», который представляет интерес как для врачей, так и провизоров. Дистанционный образовательный курс содер-

жит учебный онлайн-контент, который интересен и полезен не только профессионалам в области обращения ЛП, но и интернам, ординаторам, аспирантам и преподавателям вузов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Крупнова И.В., Константинова О.А. Контроль за порядком назначения и выписывания наркотических средств в целях обезболивания: современное состояние. // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – № 4. С. 5-8.

2. Об утверждении порядка назначения и выписывания ЛП, а также форм рецептурных бланков: Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 № 1175-н // Российская газета. – 03.07.2012. – № 142.

3. Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение НС или ПВ: Приказ МЗ РФ от 01.08.2012 № 54-н // Российская газета. – 22.08.2012. – № 192.

4. Синотова С.В., Золотарева Н.Г. // Анализ зарубежного опыта и российской системы допуска к фармацевтической деятельности Сборник III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 10-11 ноября 2015 г. С. 63-66.

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО КРИЗИСА (НА ПРИМЕРЕ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ)

**Ивакина С.Н., Нагимова Г.М.**
**ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Российская Федерация**

Предложены методические подходы к оценке конкурентоспособности лекарственных препаратов в условиях социально-экономического кризиса. Определена конкурентоспособность железосодержащих лекарственных препаратов с учетом таких показателей, как включение в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов, количество торговых наименований и ценовая доступность.

***Ключевые слова:*** *конкурентоспособность лекарственных препаратов железодефицитная анемия (ЖДА), железосодержащие лекарственные препараты.*

В настоящее время в условиях социально-экономического кризиса актуальным является проведение оценки конкурентоспособности товаров аптечного ассортимента, в частности лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения. Это обусловлено в первую очередь падением реальных доходов населения при одновременном росте цен на лекарственные препараты. Следствием этого, как показали результаты собственных исследований, явился переход лекарственных препаратов в структуре потребительских расходов из категории «товары первой необходимости» в категорию «предметы роскоши» для потребителей с денежным доходом до 17 тыс.руб. на 1 члена домашнего хозяйства, которые составляют 60% населения страны (при дифференциации потребителей по 10-процентным децильным группам). Это привело к уменьшению объема продаж лекарственных препаратов в натуральных показателях в коммерческом секторе фармацевтического рынка практически во всех группах АТС-классификации (исключение составила группа «Прочие препараты»). Все это свидетельствует о необходимости проведения исследований по оценке ассортимента ЛП в аптечных организациях, определении его конкурентоспособности для разработки дальнейших мероприятий, направленных на повышение доступности лекарственной помощи различным категориям потребителей с учетом доходов потребителей.

Исследования по оценке конкурентоспособности ЛП безрецептурного отпуска проводились нами на примере антигистаминных препаратов. В результате оптимизационных мероприятий из ассортимента аптечных организаций были выведены ЛП, не пользующиеся спросом, имеющие высокую цену при наличии дженерических препаратов с аналогичной дозировкой и формой выпуска, а также введены в ассортимент антигистаминные ЛП отечественного производства. Это позволило повысить ценовую доступность антигистаминных ЛП для населения и снизить неудовлетворенный спрос из-за высокой цены ЛП [1].

Также наше внимание привлекли железосодержащие ЛП, поскольку они применяются для лечения железодефицитной анемии (ЖДА), являющейся в настоящее время одним из часто встречающихся клинических состояний в современном мире и занимающей первое место среди 38 наиболее широко распространенных заболеваний человека [2]. Наиболее подвержены риску развития дефицита железа беременные женщины, небеременные женщины репродуктивного возраста, дети раннего возраста и школьники, частота встречаемости ЖДА достигает до 89%; 30,1%; 60% и 17,5% соответственно [3;4].

В Приволжском федеральном округе, в состав которого входит Республика Башкортостан (РБ), официально зарегистрированная заболеваемость ЖДА превышает общероссийские данные в 1,2 раза. Однако продажи железосодержащих ЛП в натуральных показателях на российском фармацевтическом рынке и в аптечных организациях РБ уменьшились

в среднем на 5,8% за период с 2013 по 2015 годы. Это свидетельствует о необходимости проведения анализа ассортимента железосодержащих ЛП и определении их конкурентоспособности по различным показателям.

Организационно-методические подходы к оценке конкурентоспособности железосодержащих ЛП включали в себя:

1. Формирование информационной базы о зарегистрированных в Российской Федерации железосодержащих ЛП, а также представленных в ассортименте аптечных организаций города Уфы.

2. Отбор показателей, определение их значимости и формирование оценочной шкалы анализируемых показателей.

3. Расчет коэффициента конкурентоспособности и определение уровня конкурентной позиции для каждого международного непатентованного наименования (МНН) железосодержащего ЛП.

Формирование информационной базы проводили путем контент-анализа данных Государственного реестра лекарственных средств, Регистра лекарственных средств. Было выявлено, что в настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлены 44 торговых наименования железосодержащих ЛП, содержащих 21 МНН.

Для оценки конкурентоспособности железосодержащих ЛП были отобраны три показателя и предложена оценочная шкала для их характеристики (таблица 1).

Таблица 1.

Анализируемые показатели железосодержащих лекарственных препаратов и их оценочная характеристика

| № п/п | Показатель | Оценочная характеристика и его показатель |
|---|---|---|
| 1. | Включение препаратов железа в перечень ЖНВЛП | 2 балла – входит в перечень<br>1 балл – не входит в перечень |
| 2. | Количество торговых наименований препаратов железа | 3 балла – более 4 ТН<br>2 балла – 3-4 ТН<br>1 балл – менее 3 ТН |
| 3. | Ценовая доступность препаратов железа | 4 балла – дешевый (менее 200 руб.)<br>3 балла – доступный (201 – 400 руб.)<br>2 балла – дорогой (401 – 600 руб.)<br>1 балл – очень дорогой (более 600 руб.) |

При определении значимости данных показателей наибольшее значение коэффициента относительной важности было присвоено ценовой доступности ЛП (0,6), так как в условиях социально-экономического и финансового кризиса она имеет наибольшее значение для потребителей.

Все остальные показатели получили равные значения коэффициента относительной важности (по 0,2).

Расчет коэффициента конкурентоспособности проводили по формуле:

$$Кк/с = \sum Wj * Xij$$

где Кк/с – коэффициент конкурентоспособности по МНН,

Wj – значение коэффициента относительной важности j-го фактора,

Xij – оценка в баллах i-го значения j-го фактора.

Расчет уровней конкурентной позиции проводили по методике У.Г. Зиннурова [5]. В результате проведенного анализа были получены результаты, представленные в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что высокий уровень конкурентоспособности наблюдается у одного МНН «Препараты железа с поливитаминами и минералами». У данного МНН средняя цена не превышает 200 руб., однако он не входит в перечень ЖНВЛП и имеет всего два торговых наименования (Фенюльс и Эндур-ВМ).

Таблица 2.

Значение коэффициента конкурентоспособности
и характеристика уровня конкурентной позиции МНН
железосодержащих ЛП

| № п/п | Значение К к/с (в баллах) | Уровень конкурентной позиции | МНН железосодержащих ЛП |
|---|---|---|---|
| 1. | Более 2,4 | Высокий уровень | Препараты железа с поливитаминами и минералами |
| 2. | От 1,6 до 2,4 (включительно) | Средний уровень | Железа сульфат, Железа [III] гидроксид полимальтозат, Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс, Железа фумарат+ Фолиевая кислота, Железа сульфат+ Фолиевая кислота, Железа (III) гидроксид полимальтозат+Фолиевая кислота, Железа сульфат+Фолиевая кислота + Цианокобаламин, Железа сульфат+ [Аскорбиновая кислота], Железа сульфат+ Серин, Железа сульфат+Серин+Фолиевая кислота, Железа глюконат + Марганца глюконат + Меди глюконат |
| 3. | Менее 1,6 | Низкий уровень | Железа протеин Сукцинилат, Железа [III] гидроксид декстран, Железа карбоксимальтозат, Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат, Железа протеин сукцинилат+ Фолиевая кислота |

Большинство МНН железосодержащих ЛП (65% от количества МНН) имеют средний уровень конкурентной позиции и остальные низкий, что объясняется дороговизной препаратов данной группы.

Проведенные исследования показали, что ассортимент данной группы ЛП не требует сокращения, однако необходимы дальнейшие исследования по выявлению наиболее доступных по цене торговых наименований железосодержащих ЛП.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ивакина С.Н. Анализ конкурентоспособности антигистаминных лекарственных препаратов / С.Н. Ивакина, Л.А. Зотова // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – №3 (8). – 2015. – с. 15-20

2. Румянцев А. Г. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на неё влияющие / А. Г. Румянцев, И. Н. Захарова, В. М. Чернов, И. С. Тарасова, А. Л. Заплатников, Н. А. Коровина, Т. Э. Боровик, Н. Г. Звонкова, Е. Б. Мачнева, С. И. Лазарева, Т. М. Васильева // Медицинский совет. – 2015. – № 6. – С. 62-66.

3. Иванова И. Е. Современные взгляды на профилактику дефицита железа у детей и подростков / И.Е. Иванова, М.С. Агандеева // Здравоохранение Чувашии. – 2016. – № 1. – С. 65-71

4. Струтынский А. В. Диагностика и лечение железодефицитных анемий / А.В. Струтынский // Русский медицинский журнал. – 2016. – № 11. – С. 839-843

5. Зиннуров У.Г. Стратегическое маркетинговое планирование – Уфа: УГАТУ, 1996. – С. 58-59.

## РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ДРАЖЕ С ИЗОНИАЗИДОМ И ОФЛОКСАЦИНОМ

**[1]Кадыров А.Р., [1]Шикова Ю.В., [1]Елова Е.В., [2]Симонян Е.В., [1]Лиходед Т.А.**
**[1]ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Уфа, Российская Федерация**
**[2]ФГБОУ ВО Южно – уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, Челябинск, Российская Федерация**

Разработан состав и технология получения драже с изониазидом и офлоксацином, проведена стандартизация полученных драже.

***Ключевые слова:*** *изониазид, офлоксацин, драже, туберкулез.*

На сегодняшний день известно множество лекарственных средств для лечения туберкулеза легких. Так, например, комбинированный лекарственный препарат противотуберкулезного действия, который содержит противотуберкулезный химиопрепарат – изониазид, а в качестве потенцирующего агента, усиливающего действие химиопрепарата, наночастицы серебра при определенном соотношении компонентов [1]. Кроме того, лекарственное средство, содержащее изониазид и дибазол в качестве действующих веществ, интерполимерный комплекс поли(мет)акриловой кислоты и полиэтиленгликоля в качестве полимерного носителя [2].

Целью настоящего исследования – разработка состава и стандартизации драже с изониазидом и офлоксацином, обладающих туберкулостатической активностью.

**Материалы и методы:** Драже, содержащие лечебный комплекс, включающий изониазид 400 мг и офлоксацин 200 мг. Исследования по проведению стандартизации, валидации методик, воспроизводимости проводилось в двух лабораториях на жидкостных хроматографах: "Стайер" фирмы Аквилон и Agilent 1200 в градиентном режиме с УФ детектированием. Драже предназначены для лечения туберкулеза, обладают механизмом высвобождения изониазида и офлоксацина, драже рекомендуется применять однократно в сутки. Средство растворяется через 2 часа после приема, поскольку очередность и время высвобождения действующих веществ программировано.

**Результаты:** В ходе эксперимента было получено 12 составов лекарственной формы в виде драже, которые многослойны: слои действующих веществ чередуются со слоями экспериментально подобранных вспомогательных веществ, которые препятствуют высвобождению в желудке, ацидоустойчивы за счет оптимального сочетания вспомогательных веществ, растворяются в тонком кишечнике, высвобождение изониазида и офлоксацина до своего разрушения под действием различных факторов в желудочно-кишечном тракте, а именно pH, ферментного состава и температуры. Результаты определения совместимости компонентов лекарственной формы представлены в таблице 1.

Содержание изониазида примеси (единичной неидентифицированной примеси) должно быть не более 0,5 %. Сумма примесей, рассчитанная путем арифметического сложения содержания изониазида примеси, офлоксацина примеси и единичных неидентифицированных примесей, должна быть не более 2,0 %. В результате полученных данных, анализ показал, что изониазид, офлоксацин и вспомогательные вещества совместимы друг с другом. Результаты стабильности драже в процессе хранения представлены в таблице 2.

Таблица 1.

Результаты определения совместимости компонентов лекарственных веществ

| Наименование компонентов | Содержание примесей,% | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Офлоксацина примесь | Изониазид, Примесь | Единичные неиденти-фицированные примеси,% | Сумма примесей,% |
| Офлоксацин | н/о | н/о | 0,04<br>0,01<br>0,01<br>0,01 | 0,07 |
| Изониазид | - | 0,12 | н/о | 0,12 |
| Офлоксацин+ вспомогательные вещества | н/о | 0,12 | 0,05<br>0,02<br>0,01<br>0,02<br>0,01 | 0,23 |
| Изониазид + вспомогательные вещества | н/о | - | 0,08<br>0,02<br>0,03<br>0,02<br>0,01<br>0,01<br>0.01 | 0,18 |

Таблица 2.

Результаты стабильности драже в процессе хранения

| Показатели качества | Срок хранения, месяц, дата, № анализа | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0,<br>20.10.15 г.<br>201015 | 1,<br>20.11.15 г.<br>201115 | 2,<br>20.12.15 г.<br>201215 | 3,<br>20.01.16 г<br>200116 | 4,<br>20.02.16 г.<br>200216 | 5,<br>20.03.16 г<br>200316 |
| Органолептиче-ские свойства:<br>- однородность<br>- цвет<br>- запах | Драже белого цвета с желтым оттенком формы шара | >> | >> | >> | >> | >> |
| pH водного из-влечения | 6,5 | 6,5 | 6,3 | 6,2 | 6,2 | 6,2 |
| Средняя масса, г | 0,90 | 0,90 | 0,89 | 0,88 | 0,88 | 0,88 |

В результате определения стабильности драже в процессе хранения, было выявлено, что драже соответствует показателям качества, таким как органолептические свойства, pH водного извлечения и средняя масса [3].

Разработку норм качества полученных драже проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII и ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», представлены в таблице 3.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Соснина О.Ю., Грачева И.Е. с соавт. Комбинированный лекарственный препарат противотуберкулезного действия // Патент RU 2403050, 2010 г.

2. Демихова О.В., Кеменова В.А., Чучалин А.Г. с соавт. / Противотуберкулезная композиция на основе изониазида, противотуберкулезная композиция, противотуберкулезное средство, противотуберкулезный препарат и способы его получения // патент RU 2491935, 2013 г.

3. Симонян Е.В., Потемкин В.А., Шикова Ю.В., Лиходед В.А. с соавт. Теоретическое обоснование некоторых фармакологических свойств и практическое исследование антиоксидантной активности производных двухосновных карбоновых кислот и урацила в сочетании с продуктами пчеловодства // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2013. – №1. – С. 53-60.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

**[1]Клементьева А.В., [1,2]Ковалев В.Б.,**
**[1]Далуева Х.А., [1]Фадеева М.В., [1]Зайнутдинов Д.Р.**
**[1]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»,**
**[2]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»**
**Минздрава России,**
**г. Астрахань, Российская Федерация**

Исследована реакция качественного и количественного анализа никотиновой кислоты в лекарственных препаратах по реакции комплексообразования в системе титан (IV) – о-аминофенол – никотиновая кислота.

***Ключевые слова:*** *подлинность, чистота, чистое вещество, фармацевтический анализ, никотиновая кислота, спектрофотометрический метод, комплексообразование, о-аминофенол.*

За последние годы арсенал лекарственных средств пополнился новыми препаратами. Современного потребителя занимает вопрос правильности выбора этих лекарственных препаратов, поскольку появилось много фальсифицированных [1].

Качество лекарственного препарата определяется установлением его подлинности, определением его чистоты и количественным содержанием чистого вещества в препарате. Определение всех этих показателей составляет суть фармацевтического анализа [2]. В последние годы для испытаний подлинности, доброкачественности и для количественного определения лекарственных веществ используют физико-химические методы [3]. Важная особенность этих методов – объективность оценки качества препарата по фармакологически активной части молекулы. В качестве объекта исследования был выбран витамин РР (никотиновая кислота) – один из представителей группы оксиметилпиридиновых витаминов. В связи с тем, что выбранный лекарственный препарат обладает способностью поглощать излучение в УФ и видимой области спектра, нами разработана методика спектрофотометрического определения тиамина в присутствии титана (IV) и о-аминофенола.

В качестве металла комплексообразователя был выбран титан (IV), так как он образует многочисленные комплексные соединения с реагентами, включающими окси- и азотсодержащие функциональные группы. Спектрофотометрическим методом изучены условия комплексообразования в системе титан (IV) – о-аминофенол – никотиновая кислота. Максимумы поглощения о-аминофенола: 440 нм; комплекса титана (IV) – о-аминофернола = 460 нм; трехкомпонентной системы титан (IV) – о-аминофенол – никотиновая кислота = 400 нм (рис. 1). Изучение оптимальных условий комплексообразования показало, что максимальный выход комплекса наблюдается в кислой среде (pH = 8).

Методом изомолярной серии были определены оптимальные соотношения компонентов титан (IV) – о-аминофенол – никотиновая кислота в комплексном соединении 1:1:1.

Методом Н.П. Комаря для трехкомпонентной системы рассчитан молярный коэффициент поглощения $\varepsilon_{ср} = (8{,}69 \cdot 10^3)$ и константа устойчивости: $\beta_{обр.} = (6{,}95 \cdot 10^{10})$.

Исследована возможность определения никотиновой кислоты по реакции взаимодействия с титаном (IV) и о-аминофенолом. Показано, что при pH = 8.0 закон Бугера-Ламберта-Бера соблюдается в диапазоне концентраций: от $10^{-4}$ до $10^{-3}$ моль/л (рис. 2),

($\boldsymbol{y_i = (0{,}0501 \pm 0{,}0001)x_i + (0{,}3226 \pm 0{,}015)}$).

Было выяснено, что исследуемую реакцию можно использовать для качественного и количественного определения никотиновой кислоты.

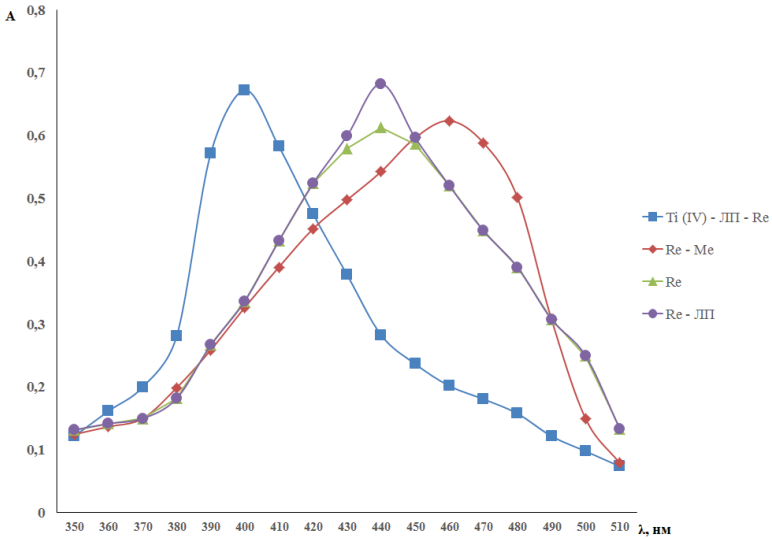



Рисунок. 1. Спектрофотометрическое изучение различных систем ($c_Ф$(о-аминофенол) =$10^{-4}$ моль/л, $c_Ф$(Ti (IV)) =$10^{-4}$ моль/л, $c_Ф$(никотиновая кислота) =$10^{-4}$ моль/л, pH=8.0, l = 1 см, ПЭ-5400).

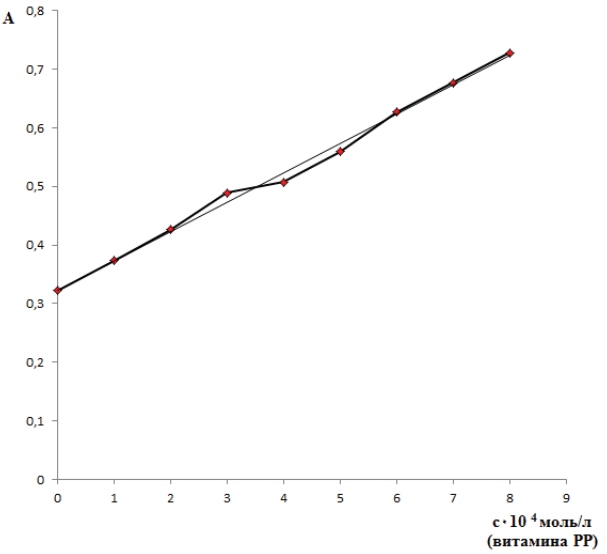



Рисунок. 2. Градуировочный график определения никотиновой кислоты ($c_Ф$(о-аминофенол) = $10^{-4}$ моль/л, $c_Ф$(Ti (IV)) = $10^{-4}$ моль/л, pH = 8.0, l = 1 см, ПЭ-5400).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Карибьянц М.А., Мажитова М.В., Сергалиева М.У., Микаилова В.Ш., Митрофанова А.О. Исследование влияния парацетамола и хлорида цетилпиридиния на равновесия в растворах нитразинового желтого с целью разработки методик идентификации // Астраханский медицинский журнал. – 2015; 4: 56-61.

2. Фармацевтическая химия, под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 640 с.

3. Шакирова В. В., Елина В. В., Садомцева О. С., Цаплин Д. Е. Разработка новейшей тест-системы для качественного и количественного определения пиридоксина // Современные наукоёмкие технологии. – 2014; 7: 70-72.

## СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ОЧИСТКА ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗЫ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

**Клочко Е.А., Глазова Н.В., Серкова А.Н.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Исследован процесс сорбции панкреатической дезоксирибонуклеазы на различных сорбентах в статических условиях. Для дальнейших исследований выбраны сорбенты с наилучшими сорбционными характеристиками.

***Ключевые слова:*** *ДНК-аза, сорбенты, сорбционно-хроматографическая очистка*

В настоящее время герпес является одним из наиболее распространенных заболеваний человека. Для лечения герпеса применяются различные противовирусные препараты: ацикловир, валацикловир, фамцикловир [1].

Одним из препаратов, применяемых в противогерпесной терапии, является препарат панкреатической дезоксирибонуклеазы (ДНК-азы) в виде лиофилизата для приготовления растворов для инъекций. Показано, что фермент тормозит синтез вирусной ДНК и задерживает размножение ДНК-содержащих вирусов [2]. Поэтому препараты ДНК-азы применяются в качестве эффективных лечебных средств, а также в лабораторных исследованиях.

В настоящий момент производство ферментных препаратов является одним из перспективных направлений в биотехнологии. Для создания новых лекарственных форм ферментных препаратов, прежде всего, необходимо получить высокоочищенный целевой продукт. В связи с этим актуальной проблемой является разработка эффективных методов выделения и очистки ферментов с последующим концентрированием, освобождающим раствор фермента от остаточных примесей белковой природы и солей.

В настоящее время для получения очищенных субстанций значительную роль играют сорбционные методы. Преимуществами данных методов являются избирательность выделения целевого компонента из гетерогенной смеси, технологическая гибкость процесса и возможность подбора условий процесса, при которых исключается денатурация целевых компонентов.

Целью исследования является проведение сорбционно-хроматографической очистки и мембранного концентрирования панкреатической дезоксирибонуклеазы с целью создания активной фармацевтической субстанции, на основе которой могут быть созданы различные виды лекарственных форм препаратов.

**Экспериментальная часть**

В данной работе использовалась фармацевтическая субстанция панкреатической дезоксирибонуклеазы (ДНК-азы) производства ООО «Самсон-Мед».

Для изучения равновесных параметров сорбции использовались следующие сорбенты:

– Катионит универсальный КУ-23, макропористый сульфокатионит, получаемый сульфированием гранульного макропористого сополимера стирола с дивинилбензолом. Данный сорбент уже давно и успешно применяется в процессах выделения и очистки различных белковых молекул.

Сульфокатиониты фирмы ЗАО «БиоХимМак СТ» – новые сорбенты с еще не изученными свойствами:

– Сильнокислотный катионит марки DIAION UBK 550 широко внедрен в технологические стадии биокатализа, производство фармацевтических субстанций и пищевых ингредиентов. Матрица сорбента – гелевая, стиролдивинилбензольная [3].

– Диасфер-АК-СП представляет собой сильнокислотную ионообменную смолу на основе гидрофильного макропористого акрилового полимера. Область применения сорбента – хроматографическая очистка органических молекул, в том числе белков [4].

Изучение изотермического процесса сорбции ДНК-азы на различных сорбентах проводили в статических условиях при непрерывном перемешивании до наступления равновесия в течение 24 часов. Исследования проводили при различных концентрациях растворов фермента. На основании экспери-

ментальных данных и расчета емкости сорбции были получены зависимости емкости сорбции от концентрации ДНК-азы в растворе m=f(Сравн) для различных сорбентов. Они представлены на рисунке 1 (А, Б, В).

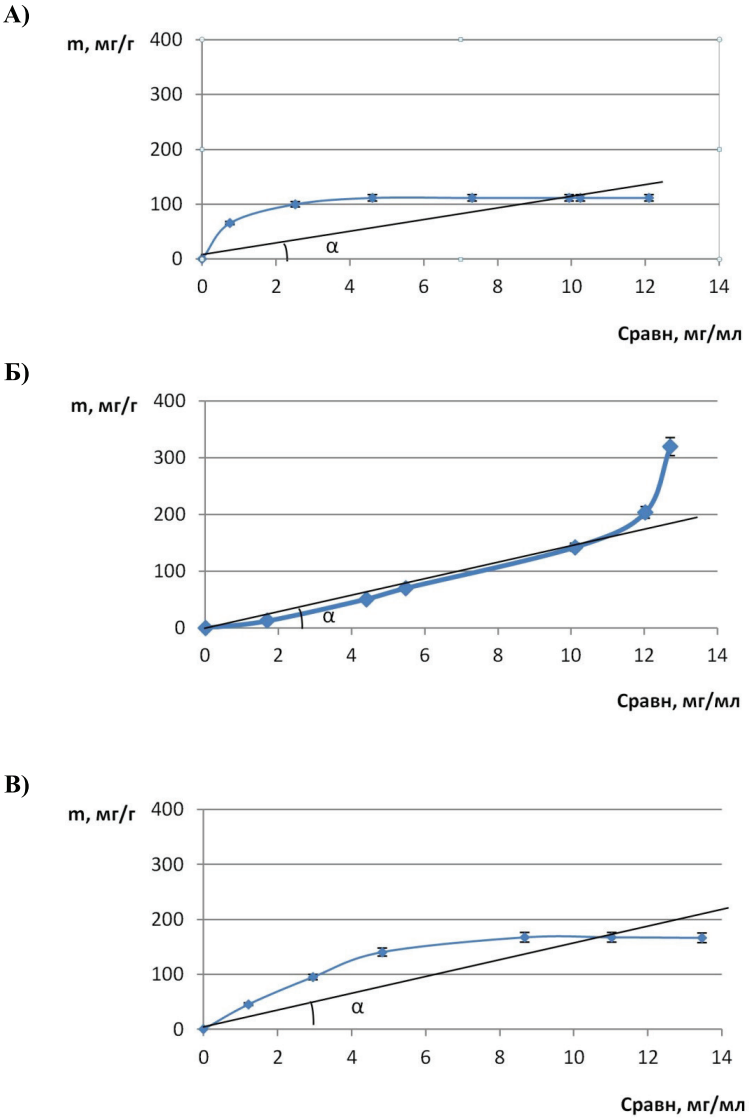



Рисунок 1. Изотерма сорбции ДНК-азы на сорбенте
А) КУ-23 Б) DIAION UBK 550 В) Диасфер-АК-СП.

Из графиков видно, что полученные изотермы имеют различный вид. Сорбция ДНК-азы из раствора на сорбенте КУ-23 (рисунок 1 (А)) происходит в соответствии с моделью Ленгмюра. Каждая молекула сорбируется на отдельном сорбционном центре, при этом не взаимодействуют между собой.

Как видно из данных, представленных на рисунке 1 (Б), изотерма сорбции ДНК-азы на сорбенте DIAION UBK 550 имеет вид кооперативной кривой. Это говорит о том, что сорбция первых молекул затруднена и лишь после сорбции определенного числа молекул наблюдается их взаимодействие, при этом механизм сорбции меняется.

Из рисунка 1 (В) видно, что сорбция ДНК-азы из раствора на сорбенте Диасфер-АК-СП также происходит в соответствии с моделью Ленгмюра.

Важной характеристикой ионитов является их способность к избирательной сорбции ионов. Для оценки избирательности сорбции определяют коэффициент распределения Kd, представляющий собой отношение равновесной концентрации сорбируемого вещества в ионите к его равновесной концентрации в растворе.

Для расчета коэффициентов распределения на изотермах сорбции проводились секущие из начала координат к точке равновесной концентрации, равной 11 мг/мл. Тангенс угла наклона определял коэффициент распределения. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Значение коэффициентов распределения Kd для исследуемых сорбентов

| Сорбент | КУ-23 | DIAION UBK 550 | Диасфер-АК-СП |
|---|---|---|---|
| Kd, мг/мл | 10,89 | 14,09 | 15,18 |

Видно, что наибольшим коэффициентом распределения обладает сорбент Диасфер-АК-СП. Сорбент DIAION UBK 550 ненамного уступает по значению коэффициента распределения. На этом сорбенте наблюдается наибольшая емкость сорбции – около 320 мг/г.

**Выводы**

Таким образом, в качестве сорбентов для дальнейших исследований выбраны сульфокатиониты DIAION UBK 550 и Диасфер-АК-СП, показывающие наибольшие сорбционные ёмкости и наибольшую избирательность сорбции. Также для сравнения будет взят сорбент КУ-23. Далее будут изучены кинетические и динамические процессы сорбции ДНК-азы, проведена сорбционно-хроматографическая очистка и мембранное концентрирование фермента с целью получения активной фармацевтической субстанции.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Cernik Christina The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review / Christina Cernik, Kelly Gallina, Robert T. Brodell // Arch Intern Med. – 2008; 168 (11): 1137-1144.

2. Опоясывающий лишай [Текст] / И. М. Шаков // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 14-17.

3. Сильнокислотный катионит DIAION [Электронный ресурс]. – Электрон. текст. дан. – Дата обращения: 27.09.2016. – Режим доступа: http://www.bcmst.ru/catalog/sorbents/kationoobmennye_smoly_diaion/ – Загл. с экрана.

4. Ионообменные сорбенты Диасфер АК [Электронный ресурс]. – Электрон. текст. дан. – Дата обращения: 27.09.2016. – Режим доступа: http://www.bcmst.ru/catalog/sorbents/diasfer_ak/ – Загл. с экрана.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В СУСАКЕ ЗОНТИЧНОМ *(Butomus umbellate L.)*

**[1,2]Ковалев В.Б., [1,2]Котова В.Ю.,**
**[2]Зайнутдинов Д.Р., [1,2]Илиясов Т.М., [2]Фадеева М.В.**
**[1]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России**
**[2]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»**
**Астрахань, Российская Федерация**

Подобраны оптимальные условия экстракции и определено количественное содержание флавоноидов выделенных из сусака зонтничного (*Butomus umbellatus* L.), произрастающего на территории Астраханской области.

***Ключевые слова:*** *сусак зонтичный, экстракция, биологически активные вещества, флавоноиды.*

Еще с давних времен широкое применение получили лекарственные препараты растительного происхождения. Отличительной чертой дикорастущих растений является высокое содержание питательных и биологически активных веществ. Более 30 % лекарственных препаратов синтезируют из растений, выделяя различные биологически активные вещества (алкалоиды, флавоноиды, витамины, дубильные вещества, полисахариды, эфирные масла и другие). Благодаря широкому распространению, доступности и ценным свойствам лекарственные растения используются с древнейших времен, лучше переносятся больными и значительно реже вызывают аллергические реакции.

В связи с этим, поиск, исследование и разработка новых эффективных средств растительного происхождения, в которых сохранены максимально высокая биологическая ценность растений является одной из важных задач фармацевтической и химической наук.

Сусак зонтичный *(Butomus umbellate L.)* произрастает по берегам озер, рек, ручьев и других водоемов, но исключительно в чистой воде, в которой отсутствуют органические примеси в качестве загрязнителей. Обогащен питательными веществами: корневища содержат значительное количество крахмала, белков, жиров, сахара, сапонинов флавоноидов, а в листьях и соцветиях – витамин С, поэтому представляет большой интерес в изучении его полезных свойств и применении в области медицины [1].

Отвар корневищ народная медицина использует в качестве слабительного, мочегонного, отхаркивающего, противовоспалительного средства. Отвар корневищ и семян применяли при асците, сок – при дерматозах, лейкодермии.

Изучение литературных данных касательно сусака зонтничного показали, что фитохимический состав в условиях Астраханской области не был точно установлен. Накопление питательных веществ в корневищах, стеблях и листах сусака зонтичного зависит от температурно-влажностных условий вегетационного периода, а также от химического состава донных отложений, поэтому изучение фитохимического состава листьев, соцветий и корневищ сусака зонтичного (*Butomus umbellatus* L.) Астраханской области в связи с экологическими особенностями мест произрастания является актуальным вопросом [2].

**Объект исследования**

Для исследования было осуществлен сбор сусака зонтничного в Астраханской области (Советский район, р. Царев). Объектом исследования были выбраны корневища и соцветия сусака зонтничного, как наиболее богатые источники биологически активных веществ.

Корневище сусака зонтничного обладает богатым комплексом биологически активных веществ, среди которых преобладают фенольные соединения и вещества полисахаридной природы. Особую значимость в сусаке имеют фенольные соединения, а именно флавоноиды.

Методика количественного определения суммы флавоноидов

Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Точная навеска 1 г растительного сырья помещают в колбу со шлифом вместимостью 150 $см^3$, прибавляют 30 $см^3$ 70%-ного спирта, колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 45 мин. Затем колбу охлаждают до комнатной температуры под струей холодной воды и фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимо-

стью 100 см$^3$. Экстракцию сырья повторно проводят еще раз указанным выше способом в течение 35 мин. Извлечение фильтруют через тот же фильтр в ту же мерную колбу, фильтр промывают 70%-ным спиртом и доводят объем фильтрата спиртом до метки (раствор А).

2 мл раствора А помещают в мерную колбу (25 см$^3$), прибавляют 1 см$^3$ 2%-ного раствора хлорида алюминия в 95%-ном спирте и доводят объем раствора 95%-ным спиртом до метки; через 20 мин измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 400 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют следующий раствор: 2 см$^3$ раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 см$^3$, прибавляют 1 каплю разведенной хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора 95%-ным спиртом до метки.

Параллельно измеряют оптическую плотность комплекса раствора стандартного образца лютеолина-7- гликозид с хлоридом алюминия.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид и абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_x \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot 100}{145 \cdot m \cdot V_2 \cdot (100 - W)} \quad (1)$$

где $D_x$ – оптическая плотность испытуемого раствора; $V_1$ – объем раствора А (см$^3$); $V_2$ – объем аликвоты взятой из раствора А (см$^3$); $V_3$ – объем раствора В (см$^3$); $m$ – масса сырья (г); $W$ – потеря в массе при высушивании сырья (%); 145 – удельный показатель поглощения комплекса лютеолин-7-гликозида с алюминия хлоридом при длине волны 400 нм [3].

**Обсуждение результатов**

В ходе проведения экстракции, для максимального извлечения флованоидов из сырья, использовался этиловый спирт различной концентрации: 60%, 70%, 80% и 92%. (таблица 1).

Таблица 1.

Содержание суммы флавоноидов из экстрактов на этиловом спирте различной концентрации

| | | Эстрагент – этиловый спирт (%) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 60 | 70 | 80 | 92 |
| Содержание флованоидов (%) | Корневища | 0,34 ± 0,03 | 0,32 ± 0,03 | 0,23 ± 0,02 | 0,15 ± 0,01 |
| | Соцветия | 2,04 ± 0,02 | 1,85 ± 0,02 | 1,42 ± 0,01 | 0,54 ± 0,05 |

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что максимальное содержание суммы флавоноидов в сусаке зонтничном достигается, при использовании в качестве эстрагента 60%-ый этиловый спирт, что составляет 0,337 % для корневищ и 2,036 % для соцветий.

Таблица 2.

Показания оптической плотности из экстрактов корневищ и соцветий сусака зонтничного

| λ, нм | | | 340 | 350 | 360 | 370 | 380 | 390 | 400 | 410 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| D | корневища | 60% | - | 0,012 | 0,029 | 0,036 | 0,033 | 0,027 | 0,018 | 0,011 |
| | | 70% | - | 0,016 | 0,031 | 0,035 | 0,031 | 0,024 | 0,017 | 0,012 |
| | | 80% | 0,003 | 0,019 | 0,031 | 0,034 | 0,029 | 0,023 | 0,016 | 0,010 |
| | | 92% | 0,002 | 0,012 | 0,018 | 0,019 | 0,016 | 0,012 | 0,008 | - |
| D | соцветия | 60% | - | 0,08 | 0,171 | 0,208 | 0,190 | 0,150 | 0,109 | 0,073 |
| | | 70% | - | 0,079 | 0,165 | 0,195 | 0,175 | 0,138 | 0,099 | 0,065 |
| | | 80% | 0,006 | 0,081 | 0,152 | 0,170 | 0,144 | 0,110 | 0,076 | 0,048 |
| | | 92% | 0,003 | 0,030 | 0,059 | 0,065 | 0,055 | 0,042 | 0,029 | 0,019 |

Спектральные данные комплекса $AlCl_3$ – экстракт сусака зонтничного представлены графической зависимостью D (λ) на рисунке 1 для корневищ и рисунке 2 для соцветий:

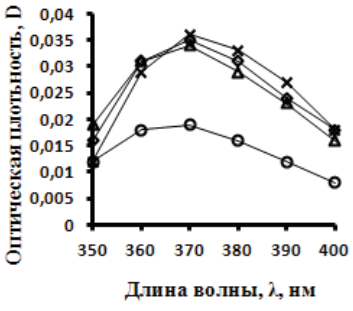



Рисунок 1. Графическая зависимость D (λ) экстрактов корневищ сусака зонтничного, с применением в качестве эстрагента этиловый спирт концентрации: ◊ – 70%; ○ – 92%; Δ – 80%; + – 60%.

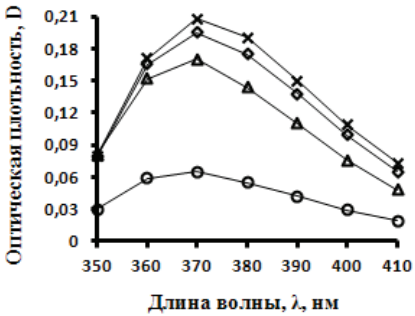



Рисунок 2. Графическая зависимость D (λ) экстрактов соцветий сусака зонтничного, с применением в качестве эстрагента этиловый спирт концентрации: ◊ – 70%; ○ – 92%; Δ – 80%; + – 60%.

В результате эксперимента установлено, что максимальное показание оптической плотности из экстрактов корневищ и соцветий сусака зонтничного наблюдалось при длине волны видимого спектра λ = 370 нм. Это доказывают показания оптической плотности, представленные в таблице 2, с использованием в качестве эстрагента этиловый спирт разной концентрации (60%, 70%, 80%, 92%).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пименов М. Г., Остроумова Т. А. Зонтничные (Umbelliferae) России. – М: Товарищество научных изданий КМК, 2012. – 447 с.

2. Великородов А.В., Ковалев В.Б., Курбанова Ф.Х., Щепетова Е.В. Химический состав эфирного масла *Hyssopus officinalis l.,* культивируемого в Астраханской области // Химия растительного сырья. – 2015; 3: 71-76.

3. Ладыгина Е. Я., Гринкевич В. Э., Отряшенкова Л.Н., Сафронич Л. Н., Сафронич Н.И. и др. Химический анализ лекарственных растений: Учебное пособие для фармацевтических вузов. – Под ред. Гринкевич Н. И., Сафронич Л. Н. – М.: Высшая школа, 1983. – 176 с.

# СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ОБОРОТА НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ ПРЕКУРСОРОВ

**Ковач А.С.**
**Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Изучены проблемы, связанные с оперативным получением достоверных первичных данных, а также с оптимизацией распределения и загрузки людских, и материальных ресурсов между участниками оборота наркотических средств (НС), психотропных веществ (ПВ) и их прекурсоров. Сформулированы основы концепции создания автоматизированной информационно-справочной системы (АИСС) НС и ПВ и их прекурсоров для достижения высокой оперативности принятия решений, точности информации, а также увеличения скорости документооборота.

***Ключевые слова:*** *автоматизация, оптимизация, наркотические средства, психотропные вещества, система здравоохранения.*

Указом Президента Российской Федерации от 12 мая 2009 года №537 была утверждена стратегия национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года, в которой особое место уделяется здравоохране-

нию. В частности, автором особое внимание уделяется нижеперечисленным векторам стратегического развития:

• совершенствованию контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств;

• угрозе возникновения масштабных повышений доступности психоактивных и психотропных веществ;

• формированию национальных программ (проектов) по лечению социально значимых заболеваний, в том числе онкологических, с разработкой единых общероссийских подходов к диагностике, лечению и реабилитации пациентов;

• развитию системы управления качеством и доступностью медицинской помощи, подготовкой специалистов здравоохранения;

• повышению качества и доступности медицинского обслуживания за счёт использования перспективных информационных и телекоммуникационных технологий [1].

Для тактического решения стратегических целей необходимо провести комплекс мероприятий по оптимизации информационного обмена между участниками оборота НС, ПВ и их прекурсоров. Именно поэтому предлагается обратить внимание на информационное обеспечение, чья актуальность определяется потребностями развития управленческих процессов, оптимизации информационного обеспечения в сфере государственного управления.

Информация, а также информационные ресурсы используются как ресурс развития государственного управления. Рассматриваемая проблема является актуальной, потому что в России нарушена неразрывность информационного пространства, т.е. не обеспечиваются в полном объеме сохранность, эффективное использование и развитие информационных ресурсов в единой системе органов государственной власти, не удовлетворяются в должной мере информационные потребности органов управления на федеральном, региональном и местном уровнях; медленно совершенствуется нормативно-правовая база; недостаточно внимания уделяется созданию организационных структур и нормативно-правовой базы для формирования, укрепления и развития эффективной государственной политики в сфере информатизации [4,5,7].

Разработка системы мер, расширяющих возможности эффективного использования информации – это весьма существенное условие позитивного результата в государственном управлении. Эффективность управленческой информации является основополагающим показателем как информационных качеств управленческих решений, так и качества информационного обеспечения государственного управления в целом.

Основной целью создания автоматизированной информационно-справочной системы (АИСС) НС и ПВ и их прекурсоров является обеспечение эффективного информационного обмена между участниками организации и обеспечения населения наркотическими и психотропными средствами.

В настоящее время существует проблемы, связанные с оперативным получением достоверных первичных данных, а также с оптимизацией распределения и загрузки людских и материальных ресурсов [2].

Автоматизированные информационно-справочные системы (АИСС) – это автоматизированные информационные системы, предназначенные для сбора, хранения, поиска и выдачи в требуемом виде потребителям информации справочного характера.

В зависимости от характера работы с информацией различают следующие виды АИСС:

• Автоматизированные архивы (АА);

• Автоматизированные системы делопроизводства (АСД);

• Автоматизированные справочники (АС) и картотеки (АК) и др.;

На сегодняшний день разработано большое количество разновидностей АИСС и их количество продолжает увеличиваться. АИСС создаются с использованием технологии баз данных, достаточно хорошо разработанной и получившей широкое распространение. Для создания АИСС, как правило, не требуется высокопроизводительная вычислительная техника.

Простота в использовании АИСС и высокий положительный эффект от их использования определили их активное применение во всех сферах профессиональной (управленческой) деятельности.

В такой постановке задача автоматизации управления ставилась и решалась в нашей стране и за рубежом с начала 70-х гг. XX в., причём в качестве объекта автоматизации выбиралась, как правило, управленческая деятельность какого-либо органа (органов) управления. Именно с этого времени стали появляться проекты “больших” АСУ, таких как АСУ предприятия, АСУ отрасли и т.п. [2].

Автором сформулированы основы концепции создания автоматизированной информационно-справочной системы (АИСС) НС и ПВ и их прекурсоров.

В автоматизированную информационно-справочную систему (АИСС) НС и ПВ и их прекурсоров будут поступать документы, статистические данные, отчёты и, автоматически при запросе будет выдаваться требуемая информация или отчёт. Это будет способствовать развитию и повышению качества и доступности медицинского обслуживания за счёт использования перспективных информационных технологий.




Рисунок 1. Автоматизированная информационно-справочная система НС и ПВ и их прекурсоров.

Необходимо принимать комплексные меры в системе здравоохранения в сфере оборота НС, ПВ и их прекурсоров, модернизировать и улучшать её функционирование, развивать систему государственного регулирования. Именно поэтому за счёт внедрения и использования средств автоматизации возможно достичь высокой оперативности принятия решений, а также увеличения скорости документооборота, что позволит повысить эффективность производительности труда [3,6].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года [сайт] – URL: http://www.kremlin.ru/supplement/424 (Дата обращения 28.09.2016).

2. Балдин К. В., Уткин В. Б. Информационные системы в экономике: Учебник. – 5-е изд. – М.: Издательско-торговая корпорация “Дашков и Ко”, 2008. – 395 с.

3. Ковач А.С., Плотников В.А. Эффективность использования бюджетных средств, выделяемых на обязательное медицинское страхование // Теория и практика сервиса: экономика, социальная сфера, технологии. 2015. № 4 (26). С. 10-14.

4. Лин А.А., Плотников В.А., Наркевич И.А., Трофимова Е.О. Тенденции развития розничного сектора российского фармацевтического рынка в контексте инновационного развития экономики // Экономика и управление. 2009. № 11. С. 22-26.

5. Мельников С.В. Анализ влияния социально-экономических факторов на особенности ценообразования лекарственных препаратов // Известия Санкт-Петербургского государственного экономического университета. 2014. № 4. С. 139-142.

6. Пролубников А.В. Проблемы программного управления экономической системой // Теория и практика сервиса: экономика, социальная сфера, технологии. 2015. № 1. С. 5-9.

7. Система государственного и муниципального управления : учебник / Рос. акад. гос. службы при Президенте РФ ; Ред. Г. В. Атаманчук. – М. : Изд-во РАГС, 2005. С. 384-398.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОРИТМОВ ЭЛЕКТРОПУНКТУРНОЙ ДИАГНОСТИКОЙ ПО МЕТОДУ Р. ФОЛЛЯ

**Коноплева Е.В., Назарова К.В., Чуднов А.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Разработана методика контроля эффективности и безопасности применения лекарственных средств на основе определения биоритмов электропунктурной диагностикой по методу Р. Фолля. Применение хроно – биологического подхода, учитывающего временные характеристики изменения уровня БАТ, повышает эффективность терапии.

***Ключевые слова:*** *электропунктурная диагностика, функциональное состояние, биологические ритмы.*

Современная медицина располагает значительным арсеналом активных медикаментозных средств для лечения многих заболеваний. Однако применение в широких масштабах препаратов в ряд случаев вызывает не только адаптацию к ним, что снижает эффект лечения, но и аллергические реакции, неблагоприятно сказывающиеся на состоянии больного. Одна из задач хронофармакологии – совершенствование фармакотерапии. В основе хронофармакологических эффектов препаратов лежат несколько основных механизмов – периодическое изменение фармакологической чувствительности органов-мишеней (хронестезия), зависящее от колебаний реактивности и числа клеточных рецепторов; нервного и гормонального контроля состояния органов, что в частности обусловлено изменением фармакокинетики в зависимости от циркадных ритмов (хронокинетика) [1].

Назначение лекарственного препарата в период наибольшей чувствительности рецепторов вызывает максимальный фармакологический эффект. Тем не менее, в настоящее время основные принципы хронотерапии

остаются недостаточно проработанными. Хронофармакологические методы исследования имеют больше преимущества в оценке индивидуального хронотипа и на ее основе возможность прогнозировать состояние организма, его реактивность и ответ на фармакотерапию. Однако методы хронобиологических исследований требуют неоднократного повторения наблюдений на одном и том же объекте, что не всегда приемлемо в медицине.

К методам электропунктурной диагностики относят методы, в которых в диагностических целях используют корреляции между изменениями электропроводности биологически активных точек (БАТ), расположенных на коже, и функциональным состоянием органов и систем организма. Основы электропунктурной диагностики заложены в 50-х годах в Германии Р. Фоллем, и с тех пор метод получил широкое распространение во многих странах при лечении больных методами рефлексотерапии и гомеопатии. На показатель БАТ влияют эмоции, которые испытывает пациент в момент исследования. Особенно сильное влияние эмоции оказывают на потенциал точки больного органа [2].

Исследования биоритмов по динамике электрофизиологических параметров репрезентативных БАТ в целях определения интервала времени наибольшего благоприятствования для проведения фармакотерапии и прогнозирования результатов лечения не проводилось [3]. Сравнительное исследование действия аллопатических препаратов и гомеопатических лекарственных средств в зависимости от индивидуального хронотипа так же не проводилось [4].

*Методы и материалы:* В течение трех месяцев (с 07.10.15 по 07.12.15) с периодичностью один раз в неделю наблюдали двадцать студентов 5 курса СПХФА дневной формы обучения в возрасте от 20 до 25 лет. Проводили сбор анамнеза по стандартной схеме, принятой в клинической медицине (жалобы, anamnesis morbi, anamnesis vitae). Определяли показатели БАТ в соответствии с паталогоанатомической оценкой: 100-90 -общее воспаление; 90-82 – частичное воспаление; 80-66 – общая возбудимость, ведущая к предболезни; 65-51- возбуждение в пределах физиологической нормы; 50 – нормальное состояние; 49-40 – начальная стадия дегенерации; 39-30 умеренная стадия дегенерации; 29-20 – значительная дегенерация; < 20 и ниже – конечная стадия дегенерация, атрофия [5].

*Результаты:*

Солнечные, лунные ритмы, магнитные бури изменяют величины БАТ. При магнитных бурях наблюдается снижение показателей БАТ. От полнолуния до новолуния наблюдается спад активности БАТ, а от новолуния до полнолуния – ее рост. Непосредственно фазы полнолуния и новолуния являются критическими. В период полнолуния показатели БАТ максимальны. В период новолуния наблюдается наибольший спад активности

БАТ, что сочетается со снижением физической и психической активности, обострением хронических заболеваний. Наложение магнитных бурь на циклы лунной активности несколько видоизменяет картину. Пик солнечной активности соответствует снижению активности БАТ при инструментальной диагностике исследуемых меридианов.

При преобладании тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (холодная, влажная, бледная кожа, брадикардия, дыхательная аритмия, тенденция к артериальной гипотензии, ожирению) отмечают показатели БАТ ниже, чем при симпатотонии. При ваготонии (парасимпатикотонии) показатели БАТ реагируют на солнечные, лунные ритмы, магнитные бури активнее, чем при симпатотонических реакциях (сухость кожи, мидриаз, повышенное артериальное давление, тахикардия).

Величина БАТ подтверждала результаты исследования функций органов (например, меридианы сердца, почек) другими методами. Величина БАТ меридиана кровообращения соответствовала уровню артериального давления. Величина БАТ меридиана соединительнотканной и жировой дегенерации была ниже при повышении выраженности жировой ткани. Изменение показателей БАТ меридиана лимфатической системы (оттока лимфы) было связано (по результатам анамнеза) с заболеваниями миндалин, придаточных пазух, кишечника, печени и желчевыводящих путей. Изменение показателей точек меридиана легких было связано с патологией системы органов дыхания. Изменение показателей БАТ меридиана толстой кишки связано с заболеваниями толстой кишки, миндалин, пазух носа. Изменение показателей меридиана нервной дегенерации связано с патологией в различных отделах центральной и периферической нервной системы таких как, фобическая тревожность и депрессия, соматоформное расстройство и другие невротические состояния, проявляющиеся жалобами на повышенную утомляемость после умственной нагрузки. Изменение показателей БАТ меридиана перикарда связано с патологией сосудистой системы (хроническая гипотензия). Изменение показателей в БАТ меридиана аллергии отмечено при аллергических процессах. Изменение показателей БАТ меридиана эндокринной системы (по Р.Фоллю совпадает с ходом классического китайского меридиана тройного обогревателя или трех полостей тела) связано с изменением желез внутренней секреции (щитовидной, половых желез). Изменение показателей БАТ меридиана сердца может быть связано с заболеваниями сердца, расстройствами сна. Меридиан тонкой кишки в электропунктурной диагностике по Р.Фоллю совпадает с классическим китайским меридианом тонкой кишки. Изменение показателей БАТ меридиана может быть связано с патологией двенадцатиперстной и тонкой кишки, шейного отдела позвоночника.

Разница в показателях в симметричных точках измерения меридианов справа и слева, превышающая 5 единиц шкалы свидетельствовала о возможности одностороннего патологического процесса. Наиболее часто

асимметрия показателей выявлялась при наличии симптомов расстройствах вегетативной нервной системы: жалобах, основанных на объективных признаках вегетативного раздражения, таких, как сердцебиение, потливость, покраснение, тремор и выражение страха и беспокойства относительно возможного нарушения здоровья. Второй тип симптомов – это субъективные жалобы неспецифического или изменчивого характера, такие, как ощущение жара, тяжести, усталости или вздутия живота.

У женщин отмечена зависимость БАТ от фаз менструального цикла. Наименьшая активность БАТ сосуда нервной дегенерации отмечена при овуляции и на фоне менструального кровотечения. Максимальная активность в этой БАТ связана с седьмым днем до и после овуляции, что соответствует субъективно наилучшему настроению, максимальной физической и умственной активности. Похожая, но чуть менее выраженная активность БАТ меридиана кровообращения (перикарда). Активность БАТ сосуда лимфатической системы и меридиана толстой кишки незначительно изменялись в процессе исследования. Активность БАТ меридиана легких повышалась при снижении и снижалась при повышении солнечной активности, мало завися от лунных ритмов и менструального цикла. Максимальная активность БАТ сосуда аллергии или внутрисосудистых поражений отмечена на седьмой день после овуляции, минимальная с наступления месячных.

При исследовании БАТ до и после активной умственной нагрузки отмечали повышение БАТ на меридианах нервной дегенерации, кровообращения и эндокринной системы.

В ряде случаев в ходе исследования определяли симптомы острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей. В этих случаях отмечали повышение БАТ лимфатического меридиана, меридиана аллергии и меридиана соединительнотканной и жировой дегенерации до 75-51; назначенное лечение приводило к нормализации показателей до 45 – 55 единиц. Субъективное улучшение состояния наступало быстрее при назначении препаратов во время подъема величин БАТ до максимального уровня. Аллопатические препараты преимущественно снижают повышенные показания БАТ. Гомеопатические лекарственные средства нормализуют показатели БАТ.

*Выводы.*

Метод контроля эффективности и безопасности лекарственных средств на основе определения биоритмов электропунктурной диагностикой по методу Р.Фолля следует применять для функциональной интегральной оценки организма с последующим подтверждением электропунктурных заключений прямыми методами обследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рапопорт С.И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? / С.И. Рапопорт //Клиническая медицина. – 2012. – № 8. – С.73-75.

2. Коноплева Е.В., Собко А.Г. Исследование эмоционального состояния пациентов при проведении электропунктурной диагностики по Фоллю Актуальные вопросы гомеопатии. Место и возможности гомеопатического метода в практическом здравоохранении. Материалы 22 научно-практической конференции 15-16 июня 2012 года. – СПб. – 2012. – С. 44-45.

3. Reinberg A., Smolensky M., Labrecque G. Annual Review of Chronopharmacology: Volume 2. – 2013. – 334 p.

4. Коноплева Е.В. Сравнительное исследование действия аллопатических препаратов животного, синтетического происхождения, гомеопатических лекарственных средств и перспективных растительных сборов на физическую работоспособность Сборник научных трудов по материалам международной заочной научно-практической конференции Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика. Воронеж. – 2013. – № 3. – С. 51-55.

5. Коноплева Е.В. Исследование возможностей метода Фолля для определения качества здоровья Сборник материалов конференции Инновации в здоровье нации, СПб. – СПХФА. – 2014. – С. 162-163.

## ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДА АНТОРЕКС НА СТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/C ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

**[1]Константинова Е.К., [2]Шаляпин П.В., [3]Косякова Г.П.**
**[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова**,
**[2]Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,**
**[3]ФГБУ Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины**,
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

При доклиническм исследовании для ответа на вопрос, активизируют ли препарат антагонист орексина нейропротектор «Анторекс» увеличенную частоту возникновения клеток с одно и двунитиевыми разрывами и щелочелабильными сайтами в ДНК, а также интерфазную гибель клеток, был проведён микроэлектрофорез ДНК одиночных (соматических) клеток (МФК).

***Ключевые слова:*** *нейропептид «Анторекс», микрофорез одиночных клеток или ДНК-комет, двунитиевые разрывы,ЧКНГ-частота клеток с нестабильным геномом, хромосомные аберрации*.

Для анализа эффекта нейропептида «Анторекс  на клеточный геном можно воспользоваться  методом «микроэлектрофорез ДНК-комет соматических клеток» или  МФК. В отличие от метода выявления хромосомных аберраций  МФК позволяют оценивать не только клетки, которые претерпевают митотическое деление, но, главным образом, клетки на стадии интерфазы, а также улавливают клетки на стадии апоптоза. Кроме того, МФК позволяет выявлять одно–, двунитивые разрывы ДНК и выявлять щёлочелабильные сайты, что убедительно доказано при введении нейропептида «Анторекс»  на лейкоциты человека [Tice et al., 2000].

**Материал и методы.** После начала введения  препарата по 6 грызунов из каждой группы были умерщвлены путём цервикальной дислокации, костный мозг извлечён из правой бедреной кости и ресуспендирован в фосфатно-солевом буфере, не содержащем ионы $Ca^{2+}$ и $Mg^{2+}$. Пятнадцать микролитров клеточной суспензии (из расчёта 5000 клеток на 15 мкл) перемешивались с 75 мкл 0,5% -ой легкоплавкой агарозы (ICN) при 37°С и немедленно наносились на матированное предметное стекло предварительно покрытое слоем 1% -ой нормальной агарозы (ICN). Полученный таким образом двухслойный “пирог” инкубировался в течение часа в темноте при 4оС в лизирующем растворе (рН 10), содержащем 10 мМ Tris-[hydroxymethyl]aminomethane, 2,5 MNaCl, 100 мMEDTA (Ethylenediaminetetraaceticacid), а также 10% ДМСО (диметилсульфоксид, $C_2H_6SO$) для предотвращения неконтролируемого образования разрывов и 1% Тритон Х-100 для форсирования лизиса ДНК. По окончании инкубации в лизирующем растворе препараты вмещали в электрофоретический буфер на 40 мин (рН>13) для конверсии щёлочелабильных сайтов в однонитиевые разрывы ДНК и в дальнейшем проводили электрофорез при напряжении 0,75 В/см в течение 20 мин. Для нейтрализации щелочного раствора слайды отмывали три раза по пять мин. в 0,4 МТрис-HCl буфере. Для обнаружения повреждённых костномозговых клеток окрашивание нитратом серебра проводили согласно Кизилиан с соавторами [Kizilian et all.,1999]. В препаратах окрашенных нитратом серебра рассматривали не менее 150 клеток под микроскопом OlympusVanox-T при иммерсионном объективе (1000х). ДНК повреждения при анализе соматических клеток были классифицированы, предложенной методикой Кобаяши с соавторами [Kobayashi et al., 1995]. У крыс кровь забирали из шейной артерии после декапитации. Просмотр препаратов проводили с использованием зеленого светофильтра на микроскопе “Olympus” Vanox-T”.Анализ под микроскопом проводили в области нижней трети мазка, в которой клетки располагались равномерно.

**Результаты и обсуждение.** Согласно данным, полученным при микроэлектрофорезе ДНК-комет и одиночных клеток (МФК) было выявлено несколько типов повреждений клеток костного мозга у мышей. Эти клетки (с

нестабильным геномом) отличались от неповреждённых клеток костного мозга "кометоподобными" структурами разной степени выраженности. Нас интересовали клетки костного мозга мыши линии *BALB/c* со стабильным геномом показан Микроэлектрофорезом ДНК- комет и одиночных клеток. Частота клеток с нестабильным геномом (ЧКНГ), выявленная у животных, подвергшихся введению препарата нейропептида «Анторекс» в острой фазе как для группы самцов (рис. 1) так и для группы самок (рис. 2) , подсчитанной по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни, не отличалась от контрольных показателей и от показателей групп животных, у которых была фаза реабилитации при введении препарата нейропептида Анторекс.

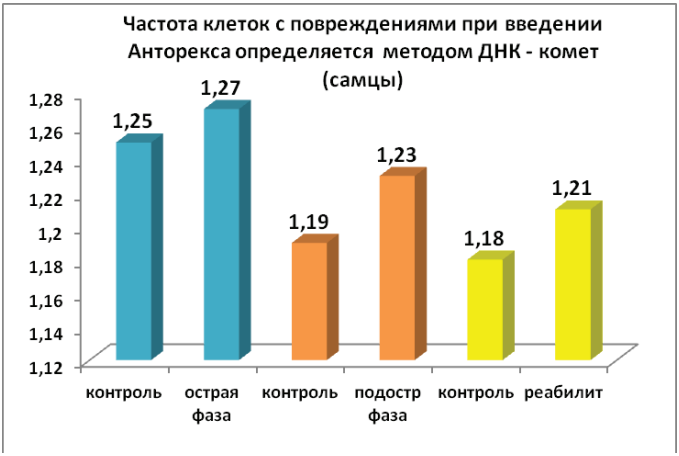



Рисунок 1.Частота клеток с повреждениями, выявленная методом микроэлектрофореза ДНК одиночных клеток у самцов линии *BALB/c* (18 голов) при разных фазах введения нейропептида «Анторекс».
По оси ординат – частота клеток с повреждениями (самцы);
по оси абсцисс – фазы введения и контроль.

При введении препарата ЧКНГ и в группе самцов, и в группе самок также незначительно отличалась от ЧКНГ контрольных групп по критерий Вилкоксона–Манна–Уитни как в фазе подострой так и в фазе реабилитации. По ЧКНГ не было выявлено различий достоверных по сравнению с контролем (1,21 ± 0,57 %).

Повреждённая клетка костного мозга мыши линии *BALB/c* после воздействия нейропептида «Анторекс» имела комету в виде "Шлейфа" с повреждённой ДНК. Микроэлектрофорез ДНК одиночных клеток выявляет также клетки на стадии апоптоза. Клетки костного мозга мыши линии *BALB /c* на стадии апоптоза после воздействия препарата имеют фрагменты ДНК обнаруженные микроэлектрофорезом ДНК- комет одиночных

клеток, которые были окрашены серебром и просматривались под микроскопом с увеличением 1000х. для группы самцов с режимом введения в острой фазе, где средняя ЧКНГ не превысила 1,37 ± 0,31 % ( см. рис. 2).

Метод микроэлектрофореза ДНК-комет одиночных клеток (МФК) позволяет улавливать повреждения ДНК в диапазоне малых доз введения [Tice et al., 2000] и, к настоящему времени, нашёл широкое применение для оценки генотоксического эффекта и канцерогенеза препарата. Наблюдаемые нами повреждения ДНК, выявленные методом МФК-комет в костном мозге мышей, были классифицированы согласно Кобаяши с соавт [Kobayashi et al., 1995]. Как следует из полученных данных (рис.1 и 2) в контроле частота клеток с повреждениями (ЧКНГ) не превышала 1,5 % и клетки с повреждениями были отнесены, главным образом, к типу 2 [Kobayashi et al., 1995]. Клетки с повреждениями, выявленные в костном мозге самцов–мышей с в острой фазе были также отнесены ко второму типу, однако, следует отметить, что у мышей с введением препарата в подострой фазе выявлялись в незначительном количестве (менее 0,3%) клетки с повреждениями 1-го типа.

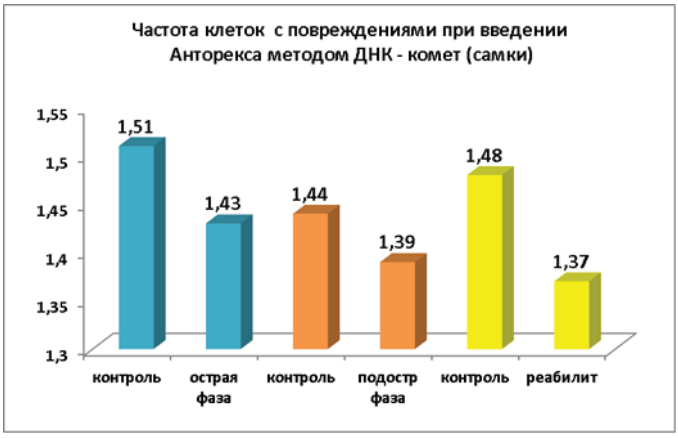



Рисунок 2. Частота клеток с повреждениями, выявленная методом микроэлектрофореза ДНК одиночных клеток у самок линии *BALB/c* (18 голов) при разных фазах введения нейропептида «Анторекс».
По оси ординат – частота клеток с повреждениями (самки);
по оси абсцисс – фазы введения и контроль.

Аналогичная тенденция наблюдалась и для групп самок (рис. 1), где клетки с повреждениями были классифицированы как клетки 2-го типа, а в костном мозге самок в подострой фазе также было выявлено менее 0,3 % клеток, которые можно было бы отнести к клеткам с повреждениями 1-го типа. Анализируя данные о частоте клеток с повреждениями с

использованием микроэлектрофореза ДНК-комет одиночных клеток, следует отметить, что при введениии нейропептида «Анторекс» в соматических клетках млекопитающих модальный класс клеток с повреждениями в клеточной популяции сдвигается к клеткам с повреждениями 2-го и 1-го типов [Kobayashi et al., 1995; Tice and Strauss, 1995].

Полученные нами данные свидетельствуют о положительном влиянии нейропептида «Анторекс». Данный показатель имел тенденцию к понижению в группах мышей в фазе реабилитации, где средние частоты ЧКНГ не отличались от контрольного значения, что говорит о карциногенной безопасности нейропептида «Анторекс».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kobayashi H., Sugiyama C., Morikawa Y., Hayashi M., Sofuni T. 1995. A comparison between manual microscopic analysis and computerized image analysis in the single cell gel electrophoresis assay. MMS Commun 3(2):103-115.

2. Kizilian N., Wilkins R.C., Reinhardt P., Ferrarotto C., McLean J.R., McNamee J.P. 1999.Microscopic analysis and computerized image analysis Biotechniques 27(5): 926-30.

3. Tice R.R., Agurell E., Anderson D. 2000. Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. Environ Mol Mutagen 35:206-221.

4. Tice R.R., Strauss G.H.S. 1995. The single cell gel electrophoresis/Comet assay: a potential tool for detecting radiation-induced DNA damage in humans. Stem Cells 13(supple 1): 207-214.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЙРОПЕПТИДА АНТОРЕКС НА КАРИОТИПИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ И МОРФОЛОГИЮ ЯДЕР, РЕГИСТРИРУЕМЫЕ В ЭРИТРОЦИТАХ И ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/C ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

**[1]Константинова Е.К., [2]Шаляпин П.В., [3]Косякова Г.П.**
**[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,**
**[2]Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,**
**[3]ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины»,**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Информации о возможных эффектах влияния нейропептида «Анторекс» на клеточный геном с индукцией его изменений явно недостаточно.

Для анализа эффекта нейропептида «Анторекс на клеточный геном можно воспользоваться микроядерным анализом. В отличие от метода выявления хромосомных аберраций метод учёта микроядер позволяют оценивать не только клетки, которые претерпевают митотическое деление, но, главным образом, клетки на стадии интерфазы, а также улавливать клетки на стадии апоптоза.

***Ключевые слова:*** *нейропептид «Анторекс», метод учёта микроядер, полихроматофильные эритроциты, лимфоциты, кариотипическая стабильность.*

Предполагается, что терапия нейропептидом «Анторекс» оказывает на организм положительное воздействие. Известно, что эффект от введенного препарата на клетки в значительной степени зависит от дозы и фазы введения. При оптимальной дозе нейропептида «Анторекс» оказывает терапевтическое воздействие.

**Материал и методы** Тестирование эффектов данного вида препарата было проведено на мышах линии *BALB/c*. Под микроскопом определяли популяции клеток после введения препарата. Исследовали изменения в клетках после интраназального однократного введения нейропротектор «Анторекс» в дозе 200 мкг в 20мкл (по 10мкл в каждую ноздрю) в острой фазе, а также при курсовом введении в дозе 20 мкг в 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю) антагониста орексина нейропротекторf «Анторекс» в подострой фазе и в фазе реабилитации через 2-недели после введения.

На первом этапе мы изучили клеточное соотношение форменных элементов периферической крови (формулу белой крови) у белых мышей линии BALB/c, которым интраназально вводили препарат и контрольной группы. Затем исследовали действие антагониста орексина нейропротектор «Анторекс» на показатели лейкоцитарной формулы, клеточное соотношение эритроцитов и лимфоцитов с микроядрами периферической крови у мышей линии BALB/c после интраназального введения антагониста орексина нейропротектор «Анторекс» и контрольной группы, которым вводили дистиллированную воду (20 мкл интраназально). По стандартной методике готовили мазки периферической крови. Мазки периферической крови фиксировали 96º этиловым спиртом, а затем окрашивали красителем Романовского-Гимза. После высушивания анализировали препараты. Совершали вычисление процентного соотношения эритроцитов и лейкоцитов. На каждом препарате просматривали не менее 200 лейкоцитов. Помимо лейкоцитов с целыми ядрами и цитоплазмой учитывали также клетки с элементами деструкции ядер.

**Результаты и обсуждение.**. Кроме того, мы выявляли частоту клеток с элементами деструкции. Результаты представлены табл.1 В задачи

входило определение процентного содержания или частот встречаемости клеток различных ростков кроветворения. Для статистической обработки результатов мы использовали стандартные значения критерия Стъюдента. Мы не обнаружили тенденцию к снижению количества эозинофильных лейкоцитов в фазе реабилитации 2,43 % в периферической крови животных после введения антагониста орексина нейропротектора «Анторекс».

Таблица 1.

При введении нейропротектор «Анторекс»
в разных фазах лейкоцитарная формула периферической крови
опытных и контрольных мышей,n =18.

| Клетки / Фазы | | Эозинофилы, % | Нейтрофилы, % | Моноциты, % | Лимфоциты, % | Разрушенные ядросодержащие клетки, % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Острая | к | 2,38±0,23 | 25,8±0,18 | 2,52±0,28 | 66,5±0,46 | 1,18±0,14 |
| | о | 2,42±0,18 | 26,0±,0,34 | 2,95±0,33 | 66,7±1,16 | 1,30±0,21 |
| Подострая | к | 2,57±0,15 | 24,4±1,65 | 3,3±0,23 | 68,5±1,12 | 1,27±0,19 |
| | о | 2,7±0,18 | 25,4±2,17 | 3,48±0,47 | 68,0±1,76 | 1,68±0,24 |
| Реабилитация | к | 2,58±0,21 | 24,3±0,97 | 3,0±0,31 | 67,8±1,85 | 1,2±0,12 |
| | о | 2,43±0,25 | 24,6±0,94 | 2,80±0,29 | 66,3±1,90 | 1,18±0,13 |

К – контроль, о – опыт.

Проведенные исследования клеточных популяций не позволяют достоверно выявить изменения в количественном соотношении этих форменных элементов. Как пишет [Косякова Г.П. и др.2015] содержание клеток миелоидного ростка в крови было на том же уровне что и в контроле у грызунов после введения антагониста рецепторов орексина BS-408124. Была выявлена тенденция к увеличению частоты разрушенных клеток в крови животных в подострой фазе – 1,68 % с антагонистом орексина нейропротектора «Анторекс», в сравнении со средней частотой разрушенных клеток у животных контрольной группы – 1,27%. Однако эти различия оказались недостоверны. Таким образом, необходимо признать недостаточность проведенных исследований лейкоцитарной формулы для объективного заключения о канцерогенном эффекте антагониста нейропротек-

тора «Анторекс» на популяции клеток крови грызунов. Также выявляли частоту клеток с ядерными аномалиями при введении нейропротектора «Анторекс» или элементами деструкции.

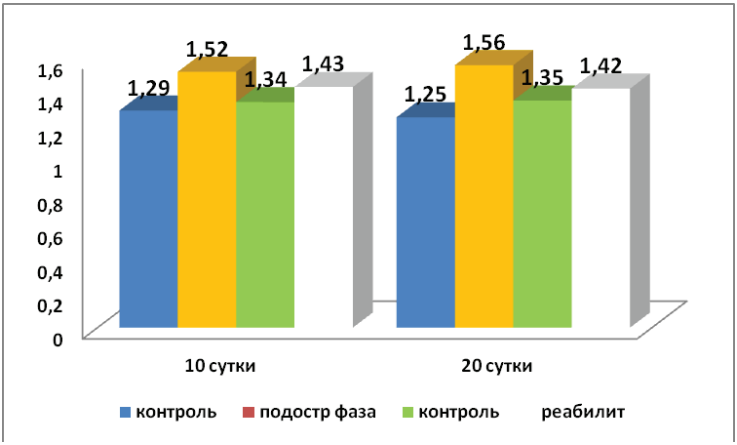



Рисунок 1. Частота полихроматофильных эритроцитов и лимфоцитов с микроядрами у мышей (самцы) линии BALB/c (10-е и 20-е сутки эксперимента); по 10 особей в каждой группе. По оси ординат – частота полихроматофильных эритроцитов и лимфоцитов с микроядрами у мышей (самцы) в %; по оси абсцисс – фазы введения препарата и контроль.

Как следует из полученных результатов частота полихроматофильных эритроцитов (молодых форм эритроцитов) с микроядрами (ЧПЭМ) (рис. 1) на 10-е сут после начала эксперимента в группе самцов, подвергавшихся ежедневному введению нейропептида «Анторекс» введение в подострой фазе (рис. 1) отличалось от контрольной группы животных, а также от аналогичных показателей групп животных с экспозицией в о фазе реабилитации. Вместе с тем, на 20-е сут эксперимента в группе самцов мышей при введении препарата нейропептида Анторекс было зарегистрировано снижение средней ЧПЭМ до 1,42± 0,05‰, что не показало существенных различий по сравнению с ЧПЭМ контрольной группы. Однако, по сравнению с ЧПЭМ групп мышей, которым ввели интраназально нейропептид «Анторекс» (на 20-е сут. эксперимента различия сохранялись) но незначительные.

На 10-е сутки эксперимента средняя ЧПЭМ в группе самок (рис. 2), подвергавшихся введению нейропептида «Анторекс» отличалась от аналогичного показателя контрольной группы и, хотя, на 20-е сутки эксперимента наблюдалась тенденция к снижению ЧПЭМ для группы в фазе реабилитации до 1,36±0.07 ‰, однако, различия по сравнению с ЧПЭМ контрольной груп-

пы не сохранялись. Коэффициенты вариабельности (Cv) были несколько выше в выборках ретикулоцитов. Наблюдается тенденция некоторого снижения этого показателя при введении в под острой фазе.. Это в определенной мере свидетельствует о давлении эффекта препарата на вариабельность изучаемого признака, отражающего степень кариотипической дестабилизации, которая была незначительна.. Как показывают литературные данные [Lebedev et al., 2011], клеточный состав периферической крови обычно слабо реагирует на введение антагониста орексина. Полученные нами данные свидетельствуют о положительном влиянии нейропептида «Анторекс» на кариотипическую стабилизацию клеток периферической крови, что доказывает токсическую и канцерогенную безопасность препарата.

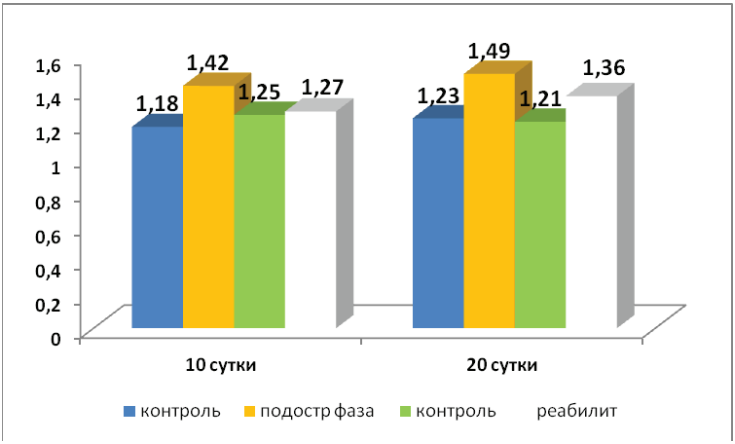



Рисунок 2. Частота полихроматофильных эритроцитов и лимфоцитов с микроядрами (ЧПЭМ) у мышей (самки) линии BALB/c (10-е и 20-е сутки эксперимента); по 10 особей в каждой группе. По оси ординат – частота полихроматофильных эритроцитов с микроядрами у мышей (самки) – %; по оси абсцисс фазы введения препарата и контроль.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев А.А. Механизмы срыва, или возобновления потребления психоактивных средств / А.А. Лебедев, А.В. Любимов, П.Д. Шабанов // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2011. Т.9. №4. С.3-17.

2. Косякова Г.П., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Влияние антагониста орексина OX1R SB-408124 на кариотипическую стабильность и экспрессию рибосомных цистронов периферической крови у крыс / Г.П. Косякова, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2015. – Т.13, – С.75–78.

# БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ КУЛЬТУРОЙ *STREPTOMYCES LAVENDULAE* ПРИ ВАРЬИРОВАНИИ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ОРГАНИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ

**Королева А.А., Булдакова Т.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Изучено влияние азотсодержащих компонентов питательной среды на рост культуры *Streptomyces lavendulae* и биосинтез холестеролоксидазы. Установлена зависимость между активностью фермента и содержанием аминного азота в питательной среде. Определена важная роль хлебопекарных дрожжей в биосинтезе холестеролоксидазы как компонента питательной среды, проведена оценка их качества по показателю аминного азота. Проведён первичный поиск альтернативных источников органического азота.

***Ключевые слова:*** *холестеролоксидаза, питательная среда, азотное питание, хлебопекарные дрожжи, аминный азот*

Холестеролоксидаза – это ФАД–содержащий фермент, относящийся к семейству оксидоредуктаз. Катализирует реакцию окисления холестерина до холест-4-ен-3-он, с образование перекиси водорода. Фермент широко применяется для определения холестерина в сыворотке крови, липопротеинах высокой плотности (ЛПВП), липопротеинах низкой плотности (ЛПНП). Определение уровня холестерина в крови играет важную роль при диагностике различных заболеваний таких, как гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, а так же для оценки риска тромбоза и инфаркта миокарда при нарушении липидного обмена. Кроме того фермент холестеролоксидаза нашел ряд других практических применений, в том числе как биокатализатор для получения ценных промежуточных продуктов при производстве стероидных лекарственных препаратов [1].

В питательных средах для микроорганизмов одними из важнейших составляющих являются источники углерода и азота. Источники азота, необходимые для синтеза азотсодержащих компонентов клетки (аминокислот, белков, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов и некоторых витаминов), должны содержаться в среде в виде органических и неорганических соединений.

Ранее на кафедре биотехнологии проводились исследования по подбору оптимальных источников азота в питательной среде для ферментации холестеролоксидазы. Как компоненты, оказывающие наибольшее

положительное влияние на биосинтез, были выбраны следующие источники азота:

- Дрожжи хлебопекарные прессованные – источник органического азота;

- $NH_4NO_3$ – источник неорганического азота.

На основании этих данных были предложены посевная и ферментационные среды для культивирования продуцента одинакового состава: глюкоза, $NH_4NO_3$, $CaCO_3$ и дрожжи хлебопекарные прессованные. [2].

В качестве продуцента холестеролоксидазы в работе использовался штамм *Streptomyces lavendulae*- из коллекции культур кафедры биотехнологии СПХФА. Изучение влияния азотсодержащих компонентов среды на процесс биосинтеза холестеролоксидазы продуцентом, проводилось при исследовании динамики потребления аминного и аммонийного азота на ранее предложенной для ферментации питательной среде.

Исследование динамики показало, что в процессе ферментации в большей степени происходит потребление аминного азота, влияющего как на рост культуры, так и на активность холестеролоксидазы. В связи с этим, проводилось более подробном изучении источника органического азота – хлебопекарных дрожжей. При оценке их влияние на биосинтез холестеролоксидазы опирались на выход целевого продукта, как главного показателя процесса ферментации. Результаты экспериментов представлены на рисунке 1.

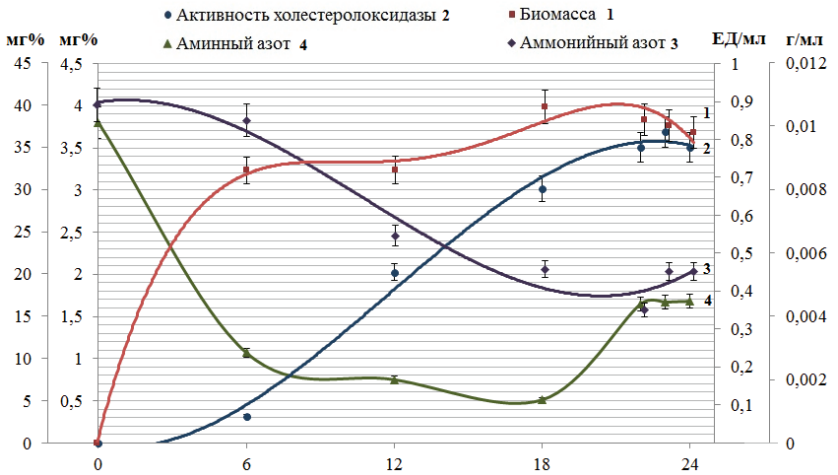



Рисунок 1. Динамика биосинтеза холестеролоксидазы, накопления биомассы, потребления аминного и аммонийного азота.

Для того чтобы изучить зависимость между содержанием аминного азота в питательной среде и синтезом целевого продукта, дрожжи подвергались автолизу путем замораживания для увеличения содержания аминного азота. Исследование показало, что содержание аминного азота на среде, приготовленной с использованием замороженных дрожжей больше, чем на среде со свежими дрожжами. При этом выход целевого продукта вырос на 25% по отношению к контролю, что говорит о ключевой роли дрожжей как компонента питательной среды при биосинтезе холестеролоксидазы.

В дальнейшем, в виду высокой значимости дрожжей как компонента питательной среды, проводилось изучение влияния различных партий дрожжей на процесс ферментации, а так же оценивалась стабильности качества данного сырья по показателю аминного азота. Были взяты 5 партий хлебопекарных «Классических дрожжей» производства ОАО «Комбинат пищевых продуктов», г. Санкт-Петербург. Исследование влияния каждой партии дрожжей при приготовлении питательных сред на процесс биосинтеза показало, что отклонение результатов от среднего значения активности достигало от 10 до 24%. Содержание аминного азота в каждой партии было проверено медным способом (по методу Попе и Стивенсона). Анализ показал, что содержание аминного азота различается от партии к партии дрожжей и существенно влияет на выход целевого продукта. При этом отклонение от среднестатистического значения содержания аминного азота может достигать 17 %. Данные представлены на рисунке 2.

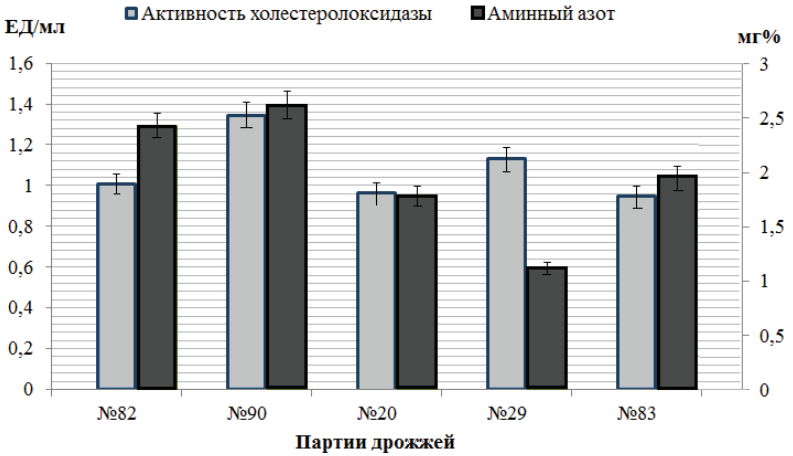



Рисунок 2. Содержания аминного азота в разных партиях дрожжей и активность холестеролоксидазы.

Аналогичное исследование 3-х партий дрожжей другого производителя, а именно дрожжей «Люкс экстра» компании *ООО «Саф-Нева»*, Москва, позволило проследить туже зависимость между активности холестеролоксидазы и содержанием аминного азота в питательной среде – чем больше содержание азота в партии дрожжей, тем выше активность фермента. При этом дрожжи данного производителя позволили увеличить активность до 47%.

Поставленные эксперименты позволили оценить хлебопекарные дрожжи как компонент питательной среды и выявить такой недостаток данного вида сырья как нестандартность, что предположительно и влечет за собой низкую сходимость результатов экспериментов.

Далее проводились исследования по замене хлебопекарных дрожжей на альтернативные источники органического азота. После оценки литературных источников были выбраны 3 компонента питательных сред часто используемых в биотехнологической промышленности: пептон, кукурузный экстракт и дрожжевой экстракт. Такие источники органического азота как пептон и кукурузный экстракт не смогли обеспечить достаточного накопления биомассы и уровня активности фермента. Добавление же в питательную среду дрожжевого экстракта, который получают путем автолиза дрожжей, позволило достичь суммарной активности холестеролоксидазы на уровне контроля. Однако значение суммарной активности сравнимое с контролем достигается за счёт синтеза экзофермента, в то время как при использование хлебопекарных дрожжей практически весь фермент содержится в биомассе.

Анализируя результаты проведенных экспериментов, можно сделать вывод, что на биосинтез фермента холестеролоксидазы влияет не только уровень аминного азота в источнике органического азота, но предположительно и другие компоненты, которые могут входить состав сложных источников питания, а также влиять на образование экзофермента. Полученные данные и выводы ставят вопрос о необходимости проведения дальнейших исследований по подбору оптимального состава питательной среды [3].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Королева А.А., Булдакова Т.В. Изучение хлебопекарных дрожжей как источника органического азота в составе питательных сред для биосинтеза холестеролоксидазы. Материалы VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО», Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – 1000 с.

2. Булдакова Т.В., Колодязная В.А. Использование альтернативных источников органического азота при биосинтезе холестеролоксидазы. Материалы

VII Международной научно-исследовательской конференции «Актуальные научные достижения – 2012» (Прага, 27 июня – 05 июля 2012 г.) Praha: Publishing House «Education and Science» s.r.o., 2012. – С. 35-38.

3. Королева А.А. Биосинтез холестеролоксидазы культурой *Streptomyces lavendulae* при варьировании азотсодержащих органических компонентов питательной среды. Пояснительная записка к дипломной работе. – Санкт-Петербург, 2016. – 77 с.

## КАРИОТИПИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО И АДДИКТИВНОГО ИГРОВОГО ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС ВВЕДЕНИЕМ ФЕНАМИНА В ТЕСТЕ ЗАКАПЫВАНИЯ ШАРИКОВ

**[1]Косякова Г.П., [2]Лебедев А. А.,[2] Якушина Н.Д., [2]Пшеничная А.Г., [2] Бычков Е.Р., [2]Бессолова Ю.Н., [2]Шабанов П.Д.**
**[1]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,**
**[2]ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Наиболее информативным тестом оценки в эксперименте обсессивно-компульсивного расстройства, как нейробиологического компонента игровой зависимости, является модель закапывание шариков у грызунов. В данном тесте моделируются поведенческие компоненты обсессии (навязчивые и тревожные мысли) и компульсии (навязчивое поведение), направленные на снижение тревоги. В работе исследовали действие психостимулятора фенамина на поведение крыс в ряде поведенческих тестов: закапывания шариков, моделировании тревожно-фобического состояния, оценки двигательной и эмоционально-исследовательской активности в открытом поле и внутривидовом поведении в тесте «резидент-интрудер». Фенамин 0,5 и 1,5 мг/кг увеличивал число закопанных шариков и повышал уровень тревожности у крыс. Это сопровождалось снижением исследовательской деятельности, увеличением двигательной активности и числа паттернов индивидуального поведения. Эффекты введения фенамина носили дозозависимый характер. Следовательно, дофаминергическая система мозга, которую активирует фенамин, вовлекается в реализацию обсессивно-компульсивного поведения и игровой зависимости.

***Ключевые слова:*** *обсессивно-компульсивное поведение, игровая зависимость, фенамин, дофаминергическая система мозга, закапывание шариков, крысы, кариотипическая стабильность.*

Игровую зависимость (pathological gambling) и обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) может объединять повышенная компульсивность [1]. Исходя из этого игровую зависимость (ИЗ) классификационно можно включить в число расстройств обсессивно-компульсивного ряда [2]. В то же время схожие биологические последствия и стратегия лечения ИЗ показывают, что она больше относится к аддиктивному расстройству [3]. При этом продемонстрирована высокая степень зависимости между ИЗ и аддиктивными расстройствами, и в меньшей степени – между ИЗ и ОКР [4]. Тем не менее, данные о связи обсессивно-компульсивного поведения среди лиц с ИЗ может свидетельствовать о важности данной формы поведения в патогенезе ИЗ. В силу того, что ОКР имеет много разных компонентов, дальнейшие исследования его связи с ИЗ может быть информативным в плане определения компонента, который в наибольшей степени относится к ИЗ. ОКР занимает особое место среди тревожных расстройств. Оно интерпретируется, прежде всего, как тревожное заболевание, связанное с появлением навязчивых и тревожных мыслей (обсессии), которые сопровождаются навязчивым поведением (компульсии), направленным на снижение тревоги. Основу фармакотерапии ОКР составляют антидепрессанты, анксиолитики бензодиазепинового ряда и низкие дозы нейролептиков [5]. Эти препараты разнятся по спектру действия и эффектам и не снимают с повестки дня поиск новых эффективных лекарственных средств терапии ОКР, в том числе по способности проявлять антикомпульсивную активность в эксперименте.

С другой стороны, ИЗ описывается как форма аддиктивного поведения; это предполагает оценку внутримозговых механизмов, прежде всего, с позиций вовлеченности дофаминергической подкрепляющей системы мозга [6]. Помимо экспериментальных исследований на животных в литературе имеются убедительные данные клинических исследований с применением позитронного эмиссионного томографа, в которых показан значительно более выраженный выброс дофамина в стриатуме в ответ на введение амфетамина (0,4 мг/кг) у пациентов с ИЗ [7].

Наиболее информативным тестом оценки в эксперименте ОКР, как нейробиологического компонента ИЗ, является закапывание шариков у грызунов [8]. Поэтому целью настоящей работы было исследование действия психостимулятора фенамина (либератора дофамина) на поведение закапывания шариков, тревожно-фобическое состояние, двигательную активность, эмоционально-исследовательскую активность и внутривидовое поведение в батарее поведенческих тестов у крыс.

***Методы исследования***

**Выбор животных.** В работе использованы 94 половозрелых крыс самцов линии Вистар массой 160-180 грамм, полученных из питомни-

ка лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Все животные были разделены на несколько экспериментальных групп по 7-10 в каждой. Животных содержали в условиях вивария, в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00-20.00 при температуре 22±2°С.

После введения фенамина изучали изменения в поведении с помощью батареи тестов, включавших «открытое поле», «резидент–интрудер», «закапывание шариков», оценку тревожно-фобического состояния крыс. Тест закапывания шариков (marble test). Этот тест предложен как модель ОКР, связанного с навязчивыми идеями и действиями [9]. В клетку размером 20 х 25 х 17 см насыпали опилки слоем 5 см, сверху равноудаленно раскладывали 20 стеклянных шариков диаметром 1 см. Крысу помещали в клетку на 30 минут. По истечении этого времени подсчитывали число шариков, закрытых опилками более чем на 2/3 . В данном эксперименте каждое животное тестировали 3 раза. Для фармакологического анализа использовали психомоторный стимулятор фенамина сульфат (0,5 и 1,5 мг/кг) на разных группах животных, его вводили внутрибрюшинно за 15 мин до тестирования. Кровь брали из хвостовой вены. По стандартной методике готовили мазки периферической крови. Мазки периферической крови фиксировали 96º этиловым спиртом, а затем окрашивали красителем Романовского-Гимза. После высушивания анализировали препараты. Совершали вычисление процентного соотношения лейкоцитов. На каждом препарате просматривали не менее 200 лейкоцитов. Помимо лейкоцитов с целыми ядрами и цитоплазмой учитывали также клетки с элементами деструкции ядер.

***Результаты исследований***

Тест «закапывания шариков» (marble test**).** Число закопанных шариков в группе интактных животных составило 7,4 ±1,6, в группе активного контроля (введение 0,9%-ного раствора NaCl) – 6,5 ±3,1 . При введении фенамина в дозе 0,5 мг/кг не наблюдали увеличения числа закопанных шариков (6,8 ±1,4) по сравнению с интактным и активным контролем. Напротив, при введении фенамина в дозе 1,5 мг/кг число закопанных шариков увеличивалось до 11,5±2,6 ($p<0,01$ в сравнении с интактным контролем; $p<0,05$ в сравнении с активным контролем и $p<0,01$ в сравнении с введением фенамина в дозе 0,5 мг/кг). У крыс с введением фенамина наблюдалось незначительное увеличение синтеза ДНК в популяциях клеток. Изменчивость частот с ядерными аномалиями (ЧЭМ) при введении препарата была от 0,3 до 1,2‰ в пределах нормы. При исследовании частоты лимфоцитов с микроядрами (ЧЛМ) в периферической крови во всех фазах введения не было выявлено различий по сравнению с контролем, что говорит о генетической безопасности препарата фенамина.

Таким образом, при введении фенамина у взрослых крыс наблюдаются два сопряженных поведенческих феномена – высокий уровень тревожности и увеличение числа закопанных шариков. Это сопровождается снижением исследовательской и увеличением двигательной активности и числа паттернов индивидуального поведения. Эффекты введения фенамина имеют дозозависимый характер. Дофаминергическая система мозга, являющаяся мишенью действия фенамина, как показано в работе, вовлекается в реализацию обсессивно-компульсивного поведения. Поскольку игровая зависимость может быть классифицирована как расстройство обсессивно-компульсивного ряда [2], исследование дофаминергических механизмов будет способствовать выявлению и уточнению внутримозговых механизмы взаимосвязи игровой зависимости и обсессивно-компульсивного поведения.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Potenza MN. Impulsivity and compulsivity in pathological gambling and obsessive-compulsive disorder. Rev. Bras. Psiquiatr. 2007; 29(2): 105-106.

2. Hollander E, Wong CM. Obsessive-compulsive spectrum disorders. J. Clin. Psychiatry. 1995; 56(Suppl 4): 3-6.

3. Bullock SA, Potenza MN. Pathological gambling: neuropsychopharmacology and treatment. Curr. Psychopharmacol. 2012; 1(1) : 67-85. doi: 10.2174/2211556011201010067.

4. Cunningham-Williams RM, Cottler LB, Compton WM. et al. Taking chances: problem gamblers and mental health disorders: results from the St Epidemiologic Catchment Area Study. Amer. J. Public Health. 1998; 88(7) : 1093-1096.

5. Decloedt EH, Stein DJ. Current trends in drug treatment of obsessive–compulsive disorder. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2010; 6: 233-42.

6. Shabanov PD, Lebedev AA. Involvement of GABA- and dophaminergic mechanisms of the bed nucleus of the stria terminalis in the reinforcing effects of psychotropic substances mediated via the lateral hypothalamus. Neurosci. Behav. Physiol. 2013; 43(4): 485-491.

7. Boileau I, Payer D, Chugani B. et al. In vivo evidence for greater amphetamine-induced dopamine release in pathological gambling:a positron emission tomography study with[C]-(+)-PHNO. Mol. Psychiatry. 2014; 10 : 1038-1063. doi: 10.1038/mp.2013.163.

8. Albelda N, Joel D. Current animal models of obsessive compulsive disorder: an update. Neuroscience. 2012; 211 : 83-106. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.08.070.

9. Hayashi E, Kuratani K, Kinoshita M, Hara H. Pharmacological distinctive behaviors other than burying marble during the marble burying test in mice. J. Pharmacology. 2010; 86: 293-296. doi: 10.1159/000321190.

# ЭКСПРЕССИЯ РИБОСОМНЫХ ЦИСТРОНОВ И РОЛЬ ОРЕКСИНА А В МЕХАНИЗМАХ ПОДКРЕПЛЕНИЯ В ЯДРЕ ЛОЖА КОНЕЧНОЙ ПОЛОСКИ

**[1]Косякова Г.П., [2]Лебедев А.А., [2]Бычков Е.Р., [2] Хохлов П.П., [2]Бессолова Ю.Н., [2]Шабанов П.Д.**
**[1]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,**
**[2]ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН,**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В настоящей работе продемонстрировано блокирующее действие антагониста рецепторов орексина А SB-408124 на вызванную фенамином активацию самостимуляции латерального гипоталамуса. Введение орексина и его антагониста в данную структуру может направленно влиять на стресс-зависимые механизмы центрального действия психостимуляторов. При этом не меняется экспрессия рибосомных цистронов мононуклеаров периферической крови. В связи с этим антагонисты орексина могут рассматриваться как возможные перспективные средства профилактики и лечения вызванных стрессом и окружающими стимулами среды приема аддиктивных средств. В работе исследовали экспрессию рибосомных цистронов периферической крови у крыс линии Wistar после введения антагониста рецепторов орексина А SB-408124. Определяли изменения в клетках после введения антагониста рецепторов орексина А SB-408124 на вызванную фенамином активацию самостимуляции латерального гипоталамуса, а также при курсовом введении антагониста рецепторов орексина А SB-408124. Было выявлено незначительное увеличение частоты разрушенных клеток в крови животных с антагонистом рецептора орексина А SB-408124.

В последние годы было показано, что нейропептиды гипоталамуса орексины участвуют в механизмах подкрепления и пищевого поведения. В работе исследовали роль рецепторов орексина А1 (OX1R) ядра ложа конечной полоски (BNST) для реализации механизмов подкрепления и зависимости от психостимуляторов (на примере фенамина) у крыс. В латеральное ядро гипоталамуса крысам самцам Вистар вживляли электроды, канюли вживляли в боковой желудочек или в BNST. Впоследствии крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга в фиксированном режиме. SB-408124 вводили в объеме 1 мкг/мкл в течение 1 мин в BNST или 5 мкг/5 мкл в течение 1 мин в левый желудочек мозга. Фенамин (1 мг/кг в/бр) на 32% повышал частоту и на 20% снижал порог реакции самостимуляции латерального

гипоталамуса. Антагонист рецепторов орексина A1SB-408124 не изменял параметры реакции самостимуляции как при введении в желудочек мозга, так и при введении в BNST. В то же время SB-408124 при введении в BNST полностью блокировал вызванное фенамином повышение частоты и снижение порога самостимуляции латерального гипоталамуса. SB-408124 при введении в желудочек мозга также вдвое снижал показатели реакции самостимуляции, активируемой фенамином. Результаты настоящих исследований обсуждаются с точки зрения нейрохимических механизмов BNST, структуры расширенной миндалины (extended amygdala), вовлечения экстрагипоталамической системы кортиколиберина. В этой связи антагонисты орексина А, по-видимому, могут рассматриваться как перспективные вещества биологической профилактики злоупотребления психостимуляторами.

***Ключевые слова:*** *орексин А, антагонисты орексина, SB-408124, ядро ложа конечной полоски, реакция самостимуляции, расширенная миндалина, подкрепление.*

Посылкой для выполнения настоящей работы послужили данные о возможном вовлечении рецепторов орексина А1 (OX1R), локализованных в ядре ложа конечной полоски (BNST), в механизмы подкрепления и зависимости от психостимуляторов на примере фенамина. BNST принадлежит координирующая роль в формировании эмоциональных, обусловленных стрессом реакций, ведущую роль в запуске которых играют нейромедиаторы дофамин и глутамат, а также ряд нейроактивных пептидов (CRF, орексины, грелин, нейрокинины и др.) [1]. Исследованиями последних лет доказана высокая плотность OX1R в BNST [2]. В настоящее время стало очевидным, что нейропептиды гипоталамуса орексины (наряду с другими нейропептидами) участвуют в механизмах подкрепления и пищевого поведения. Показано также участие орексинов в механизмах пробуждения (arousal) и поддержания уровня бодрствования [3]. Нейропептиды головного мозга орексин А и орексин В (или гипокретин-1 и гипокретин-2, соответственно) образуются исключительно в гипоталамусе и действуют по типу нейромедиаторов на два связанных с G-белком рецептора, получивших название рецепторов орексина 1-го и 2-го типов (OX1R и OX2R) [4]. При этом найдено, что механизмы пробуждения и регуляции уровня бодрствования в большей степени связаны с активацией OX2R, в то время как регуляция системы положительного подкрепления – с активацией OX1R [5]. Это предполагает возможность разработки фармакологических средств, избирательно вовлекающих OX1R или OX2R подтипы рецепторов орексинов, для лечения аддикции и расстройств сна, соответственно [6].

Ранее [7] была показана тормозная роль антагонистов OX1R в эффектах поведенческой сенситизации, условной реакции предпочтения места и реакции самовведения психостимуляторов. Авторы делают вывод, что орексин может усиливать работу нейронов вентральной области покрышки в ответ на подкрепляющие стимулы среды. По-видимому, орексины увеличивают побудительные мотивационные свойства отмеченных стимулов и усиливают мотивацию в отношении их поиска [29]. В настоящей работе мы исследовали действие антагониста рецепторов орексина A1 SB-408124 при локальном введении в ядро ложа конечной полоски на вызванную фенамином активацию реакции самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс.

Методы исследования

**Животные.** Опыты выполнены на 46 крысах самцах Вистар массой 200-250 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00-20.00 при температуре 22±2°С. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

**Процедура.** Для воспроизведения самораздражения мозга у крыс использовали классический вариант изучения самостимуляции мозга в виде педальной самостимуляции в камере Скиннера. Через 10 дней после вживления электродов в мозг крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга (прямоугольные импульсы отрицательной полярности, длительностью 1 мс, с частотой 100 Гц, в течение 0,4 с, пороговыми значениями тока в режиме «фиксированных пачек»– FR1). Для повторного раздражения животное было вынуждено вновь нажимать на педаль. Анализировали частоту самостимуляции. Фармакологические препараты вводили на 3-й день эксперимента после стабилизации реакции при использовании фиксированного значения силы тока. Регистрировали число нажатий на педаль в течение 10 мин эксперимента, затем производили внутриструктурную микроинъекцию препарата и через 15-20 мин повторно регистрировали число нажатий на педаль за 10-минутный интервал времени. В дополнительных сериях экспериментов исследовали порог возникновения реакций нажатия на педаль. После определения значений силы тока, когда наблюдаются первые изменения в поведении животного, производили ступенчатое повышение тока с шагом в 5 мкА. В камере Скиннера подавали ток в навязанном режиме (серии прямоугольных импульсов отрицательной полярности, длительностью 1 мс, с частотой 100 Гц, в течение 0,4 с, интервалы между сериями импульсов 0,5 с) нарастающими порциями (priming stimulation) с интервалом 30 с длительностью по 5 с до по-

явления стойких нажатий педали. Процедуру поиска пороговых значений силы тока повторяли 2 раза. Затем повышали силу тока на 10% от пороговых значений, когда наблюдали выраженную реакцию самостимуляции, и снижали ток порциями с (шаг 5 мкА длительностью 30 с) до появления отказа от нажатий педали. Процедуру поиска пороговых значений силы тока также повторяли 2 раза. При совпадении значений силы тока, полученных с использованием нарастающего и снижающего режимов, его считали порогом реакции самостимуляции. Затем производили внутриструктурную микроинъекцию препарата, и через 15-20 мин повторно производили поиск порога реакции самостимуляции.

***Результаты исследования.***

Исследования показали, что при системном введении фенамин (1 мг/кг, в/бр) на 49% повышал частоту и на 20% снижал порог реакции самостимуляции латерального гипоталамуса. Орексин и его антагонист SB-408124 достоверно не меняли параметров реакции самостимуляции у крыс как при введении в желудочек мозга, так и при введении в BNST. В то же время антагонист рецепторов орексина SB-408124 при введении в BNST полностью блокировал вызванное фенамином повышение частоты реакции самостимуляции латерального гипоталамуса ($p<0.05$). При этом наблюдали умеренное повышение порога самостимуляции латерального гипоталамуса на 19% . SB-408124 при введении в боковой желудочек мозга достоверно снижал показатели реакции самостимуляции, активируемой фенамином (с 32% до 12%) ($p<0.05$). При этом наблюдали некоторое повышение порога самостимуляции латерального гипоталамуса, по сравнению со сниженными значениями после введения фенамина, с 18% до 13% .

Полученные данные указывают на существенный вклад семейства орексинов, относящихся к нейропетидам гипоталамуса, в подкрепляющих свойствах психостимуляторов на примере фенамина.

***Обсуждение результатов.***

В настоящей работе SB-408124 существенно не менял спонтанную самостимуляцию латерального гипоталамуса как при введении в BNST, так и при введении в боковой желудочек. Это согласуется с рядом исследований действия орексина и его антагонистов на подкрепляющие свойства психостимуляторов. Таким образом, орексин может модулировать оценку стресса и вероятность достижения положительного подкрепления. В настоящей работе показана мишень действия орексина, каковой является BNST, структура системы расширенной миндалины. Было выявлено незначительное увеличение частоты разрушенных клеток в крови животных при введении антагониста рецепторов орексина А SB-408124 . При этом не меняется экспрессия рибосомных цистронов мононуклеаров периферической крови.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Лебедев А.А., Любимов А.В., Шабанов П.Д. Механизмы срыва, или возобновления потребления психоактивных средств // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. 2011. Т.9. №4. С. 3-17.

2. König K.P., Klippel A.A. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Baltimore, 1963. 214 p.

3. Boutrel B., de Lecea L. Addiction and arousal: The hypocretin connection. //Physiol. and Behav. 2008. V.93. P. 947-951.

4. Koob G.F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory //Pharmacopsychiatry. 2009. V. 42, Suppl. 1. P. S32–S41.

5. Akanmu M. A., Honda K.. Selective stimulation of orexin receptor type 2 promotes wakefulness in freely behaving rats. //Brain Res. 2005.V.1048. P. 138-145.

6. Gotter A. L., Roecker A. J., Hargreaves R. et al. Orexin receptors as therapeutic drug targets. //Prog. Brain Res. 2012. V.198. P. 48-56.

7. Morgan H.J., Jiann W.Y., Brett A.G., Dayas C.V. Insights for developing pharmacological treatments for psychostimulant relapse targeting hypothalamic peptide systems.//J. Addict. Res. Ther. S.4. 2012. p. 2-13.

8. Winrow C. J., Tanis K. Q., Reiss D. R. et al. Orexin receptorantagonism prevents transcriptional and behavioral plasticityresulting from stimulant exposure. //Neuropharmacol.2010. V.58. P. 185-194.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ТИАДИАЗОЛА С ПРОТИВОГРИБКОВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

**Кошевенко А.С., Яковлев И.П., Юсковец В.Н., Ананьева Е.П.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В последние десятилетия отмечается значительный рост грибковых заболеваний. Это связано со многими факторами и, в частности, с широким применением в медицинской практике антибиотиков широкого спектра действия, иммунодепрессантов и других групп лекарственных средств.

***Ключевые слова:*** *тиадиазол, вориконазол, каспафунгин, антифунгальная активность, минимально ингибирующая концентрация.*

Противогрибковые средства (антимикотики) – лекарственные средства, обладающие фунгицидным или фунгистатическим действием и применяемые для профилактики и лечения микозов.

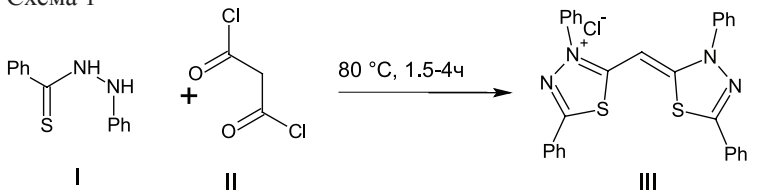
Основными возбудителями как поверхностных, так и инвазивных микозов остаются грибы рода *Candida*, а также *Aspergillus fumigatus* и *Cryptococcus neoformans*. Вместе с тем существует четкая тенденция к росту частоты инфекций, обусловленных резистентностью к наиболее широкоприменяемым антимикотикам. Другой серьезной проблемой является появление штаммов *Candida spp*. резистентных к азолам первого поколения, и некоторых видов со сниженной чувствительностью к амфотерицину В (*C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*). Повышается частота рефрактерных случаев инвазивного аспергиллеза, устойчивых к стандартной терапии амфотерицином В и итраконазолом, в т. ч. и у пациентов без выраженного нарушения иммунного статуса [1].

Все это требует расширения действующего арсенала антимикотиков, поиска новых эффективных, малотоксичных противогрибковых средств.

Одними из перспективных соединений в этом плане являются производные тиадиазолов, среди которых обнаружены соединения, обладающие противогрибковой активностью [2].

При проведении реакции N'-фенилтиобензгидразида (I) с малонилдихлоридом (II) в соотношении 1:1 в среде кипящего бензола был получен хлорид 2-[(Z)-1-(3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-2(3*H*)-илиден)метил(этил)]-3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-3-ия (III) с выходом 55-60%.[3]

Схема 1




Была проведена оценка активности нового соединения в сравнении с каспофунгином и вориконазолом.

Противогрибковую активность исследовали на дрожжах рода *Candida: C.albicans, C.tropicalis* и мицелиальном грибе *Aspergillus niger* методом серийных разведений в жидкой питательной среде.

Минимальная ингибирующая концентрация полученного соединения в отношении *C. albicans* составляла 1 мкг/мл. Следует отметить, что активность хлорида 2-[(Z)-1-(3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-2(3*H*)-илиден) метил]-3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-3-ия (III) находится на уровне препаратов сравнения (рис. 1).




Рисунок 1. Антифунгальная активность в отношении дрожжей *C.albicans*.

Установлено, что хлорид 2-[(Z)-1-(3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-2(3*H*)-илиден)метил]-3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-3-ия (III) проявлял активность в отношении грибов зигомицетов (МИК = 32-125 мкг/мл). Препараты сравнения не оказывали ингибирующего действия на данные мицелиальные грибы. В отличие от каспофунгина и вориконазола исследуемый препарат обладал фунгицидным действием в отношении *Asp. niger*. Вориконазол и каспофунгин проявляли фунгистатическую активность, и, оказались менее эффективными.

Таким образом, исследуемый препарат обладал антифунгальной активностью на уровне существующих на рынке противогрибковых лекарственных средств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н.Н., Козлова Я.И., Шадривова О.В., и др. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели Life Program // Проблемы медицинской микологии. – 2014. – Т.16, №1. – С. 3-7.

2. Koutentis, P. A. 1,3,4-Thiadiazoles / P. A. Koutentis, C. P. Constantinides // Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.5. – Elsevier, 2008. – P. 568-605.

3. Кузьмич Н.Н. Строение, свойства и биологическая активность продуктов ацилирования гидразидов и тиогидразидов карбоновых кислот оксалил- и малонилдихлоридами. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. – 2009.

# ИММОБИЛИЗАЦИЯ ФЕРМЕНТА α-АМИЛАЗЫ НА ПОРИСТЫХ СОРБЕНТАХ ФИРМЫ PUROLITE С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ОБРАТИМО-ДИССОЦИИРУЮЩЕГО КОМПЛЕКСА

**Красовицкая И.А., Глазова Н.В., Котова Н.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В работе представлены результаты экспериментов по изучению процесса сорбции α-амилазы *Bacillus subtilis* на сорбентах "Macronet" (фирмы Purolite) в статических и динамических условиях. Данные результаты помогут в дальнейшем подобрать оптимальный сорбент и условия проведения процесса динамической сорбции для создания обратимо-диссоциирующего комплекса с α-амилазой.

***Ключевые слова:*** *α-амилаза, сорбенты, иммобилизация.*

α-Амилаза используется в заместительной энзимотерапии для лечения амилазной недостаточности и желудочно-кишечных заболеваний. Нативный фермент инактивируется при низких значениях pH [1]. Стабильную лекарственную форму, устойчивую в кислой среде желудка и проявляющую свою активность в кишечнике, можно получить путём иммобилизации амилазы [2].

Ранее на кафедре биотехнологии [3] было проведено исследование иммобилизации амилазы на карбоксильных катионитах КБ-2, КБ-4П-2, С-106 и Биокарб. Данная работа является продолжением исследования процесса иммобилизации α-амилазы на сорбентах "Macronet" (фирмы Purolite) с целью подбора оптимального сорбента по созданию обратимо-диссоциирующего комплекса с α-амилазой.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объектами исследования являлись неионогенные сорбенты MN-200 и MN-202, сульфокатионит MN-500 (все три сорбента имеют пористую структуру). В качестве ферментного сырья использовался технический ферментный препарат амилосубтилин Г3Х (*Bacillus subtilis*).

Исследование равновесных параметров процесса сорбции α-амилазы на сорбентах MN-200, MN-202 и MN-500 проводили при различных концентрациях растворов амилосубтилина в статических условиях. На основании экспериментальных данных по концентрации общего белка в растворе были построены изотермы сорбции, представленные на рисунке 1.

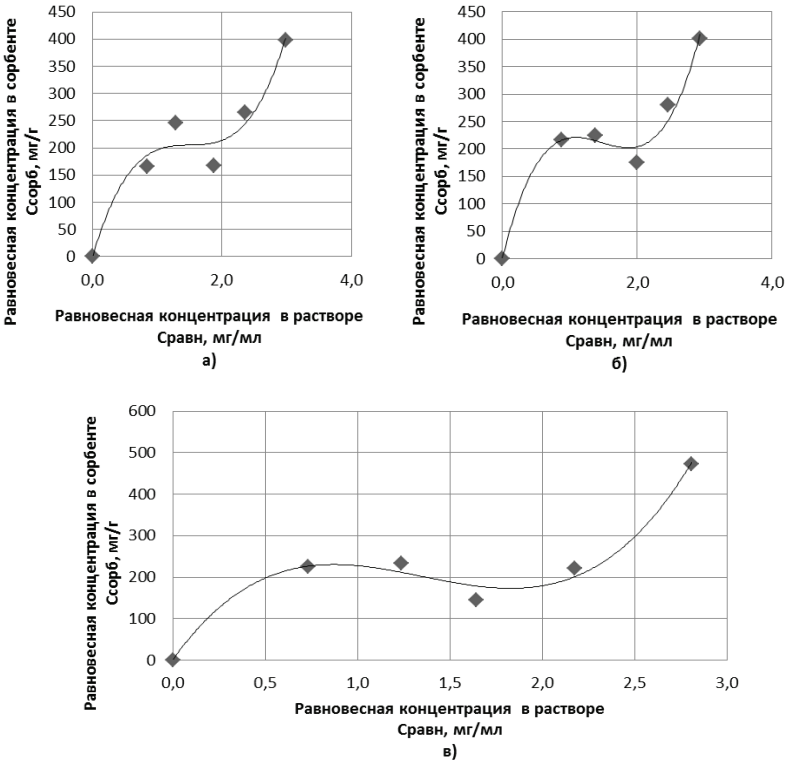



Рисунок 1. Изотермы сорбции α-амилазы на сорбентах:
а) MN-200; б) MN-202; в) MN-500.

Изотермы сорбции на исследуемых сорбентах имеют вид изотерм БЭТ, что говорит, с одной стороны, об упорядоченности сорбционных центров и статистическом распределении молекул белка на зерне сорбента, с другой стороны, о присутствии капиллярного эффекта. Десорбцию белка проводили раствором аммиака (pH 10-11) и, в качестве альтернативного варианта, раствором аммиака с этанолом (концентрация этанола в растворе 30%). По окончании процесса определяли концентрацию общего белка в растворе и рассчитывали степень десорбции в % от количества белка в сорбенте после сорбции. Результаты представлены в таблице 1.

Показано, что при десорбции раствором аммиака степень десорбции для сорбентов MN-200 и MN-202 невысока: десорбировалось около 50% белка. Низкую степень десорбции можно объяснить высокой гидрофобностью матрицы исследуемых сорбентов. Следовательно, необходимо

использование раствора аммиака с добавлением органического растворителя. В качестве такого растворителя в работе использовался этанол. Из таблицы 1 видно, что при использовании этанола степень десорбции для MN-200 и MN-202 повышалась. Для сульфокатионита MN-500 степень десорбции почти не изменялась, оставаясь в то же время на достаточно высоком уровне, что может объясняться меньшим влиянием гидрофобности матрицы ионита MN-500 по сравнению с молекулярными сорбентами MN-200 и MN-202.

Таблица 1.

Степень десорбции общего белка в статических условиях

| Сорбент | MN-200 | MN-202 | MN-500 |
|---|---|---|---|
| Количество десорбировавшегося белка (десорбция раствором аммиака, pH 10-11), % | 52,50 | 49,01 | 73,64 |
| Количество десорбировавшегося белка (десорбция раствором аммиака и спирта в количестве 30 %), % | 87,00 | 70,00 | 68,00 |

Изучался процесс сорбции в динамических условиях. В качестве исходного использовали раствор амилосубтилина в концентрации 1%. Сорбцию проводили при pH 4,8, десорбцию при pH 10-11 (элюент – буферный раствор аммиака). На протяжении всего процесса сорбции и десорбции отбирали фракции раствора на выходе из колонки и определяли в них концентрацию общего белка. При десорбции на катионите MN-500 в пробах с наибольшей концентрацией общего белка определяли активность фермента α-амилазы. В соответствии с экспериментальными данными получены следующие выходные кривые сорбции: рис. 2.

Из рисунка видно, что при десорбции на катионите MN-500 происходит концентрирование по общему белку и сохраняется активность фермента. На сорбентах MN-200 и MN-202 концентрирования по общему белку не наблюдается, что может быть связано с низкой степенью десорбции раствором аммиака, следовательно, для получения эффекта концентрирования необходимо использовать раствор аммиака с добавлением этанола.

В дальнейшем на основе экспериментальных данных, полученных как в статических, так и в динамических условиях, будет произведен расчёт коэффициентов распределения, коэффициентов диффузии и выбраны оптимальные условия проведения динамического процесса с учетом кинетико-динамического анализа. Также будет выбран оптимальный сорбент для создания обратимо-диссоциирующего комплекса с α-амилазой.

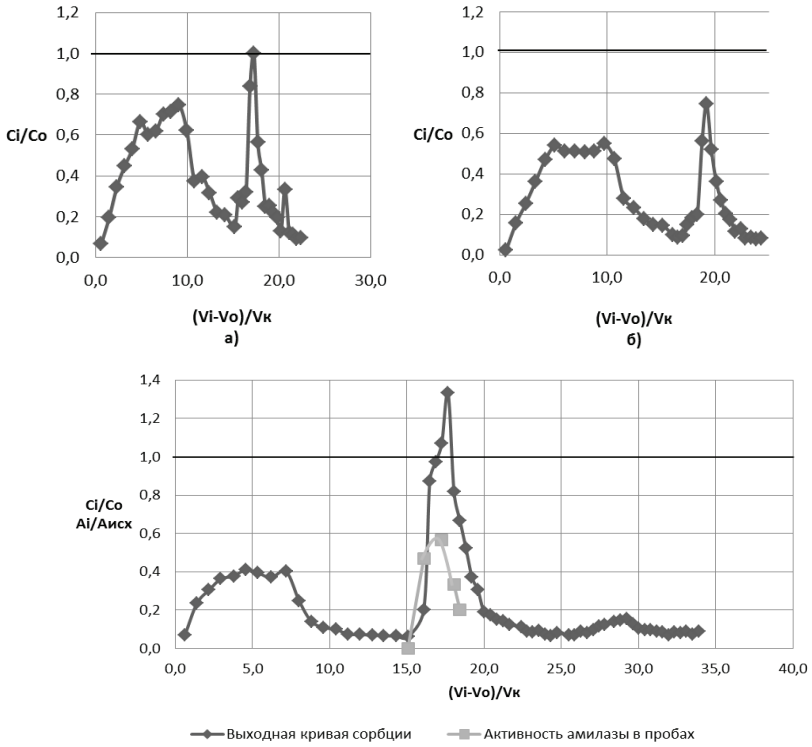



Рисунок 2. Выходные кривые сорбции, промывки
и десорбции α-амилазы (по общему белку) на сорбентах:
а) MN-200; б) MN-202; в) MN-500.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Грачева, И. М. Технология ферментных препаратов / И. М. Грачева. – М.: Агропромиздат, 1987. – 335 с.

2. Ковалева, Т. А. Иммобилизация гидролитических ферментов на анионитах / Т. А. Ковалева, О. М. Кожокина, О. П. Багно, О. Д. Трофимова, А. С. Беленова // Сорбционные и хроматографические процессы. Т8, №6. – 2008. – С. 1035-1041.

3. Красовицкая, И. А. Иммобилизация амилолитических ферментов на карбоксильных катионитах // Фармация. Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016 г. – 2016. – С. 351-353.

# ОБНАРУЖЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОКРАШЕННЫХ ВОЛОСАХ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

**Крысько М.В., Родионова Д.Ю., Стрелова О.Ю.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Волосы, как объект исследования в химико-токсикологическом и судебно-химическом анализе, имеют ряд преимуществ. В исследовании волос есть ряд сложностей, одной из которых является правильный подбор условий пробоподготовки. Методика изолирования токсических веществ ферментативным гидролизом с использованием протеолитических ферментов для разрушения связи токсических веществ с белками в волосах для целей химико-токсикологического анализа показала достаточно хорошие результаты. Накопление лекарственных веществ в искусственно окрашенных волосах может отличаться от природных, краситель может оказывать влияние на результаты анализов, и это потребует разработки новых методик.

***Ключевые слова:*** *волосы, химико-токсикологический анализ, пробоподготовка, ферментативный гидролиз, красители, окраска волос.*

Специалисты судебной и клинической токсикологии в последнее время всё больше внимания уделяют обнаружению веществ в образцах волос. Данный биообъект предоставляет больше возможностей для обнаружения наркотических, психотропных средств или других токсических веществ в организме человека, а анализ данного биообъекта повышает достоверность диагностики употребления наркотических и психотропных веществ.

Волосы, как объект исследования в химико-токсикологическом и судебно-химическом анализе, имеют ряд преимуществ [1].

Анализ наркотических средств в волосах становится альтернативой анализу мочи, которая может предоставить лишь кратковременную информацию об употреблении данных веществ, в то время как образцы волос во время своего роста накапливают токсические вещества и поэтому являются долговременным «хранилищем» чужеродных веществ, а их анализ позволяет сделать вывод о давности и продолжительности приема наркотических средств. Для образцов волос не требуются особые условия хранения. Данные биообъекты можно хранить в простом бумажном конверте достаточно длительное время [2,3].

В исследовании волос есть ряд сложностей, одной из которых является правильный подбор условий пробоподготовки. Пробоподготовка необхо-

дима для более полного извлечения токсикантов из внутренней части волоса. В связи со строением волоса и спецификой образцов волос большинство исследователей выделяют несколько стадий пробоподготовки: отмывка образцов, извлечение веществ, очистка полученных гидролизатов. Идентификация веществ из экстрактов волос в основном проводится такими высокочувствительными методами как газовая хроматография и жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией.

Все описываемые в литературе методы изолирования токсикантов из образцов волос можно разделить на несколько групп: экстракция органическим растворителем; экстракция органическими растворителями при сверхкритических условиях (вымораживание); термическое разложение объектов; щелочной гидролиз, кислотный гидролиз, ферментный гидролиз [4].

Методика изолирования токсических веществ ферментативным гидролизом с использованием протеолитических ферментов для разрушения связи токсических веществ с белками в волосах для целей химико-токсикологического анализа показала достаточно хорошие результаты. При сравнении двух методов изолирования гидролиз: кислотного и ферментативного, был выделен ряд преимуществ ферментативного гидролиза. Ферментативный гидролиз является более эффективным, позволяет получить более чистое извлечение по сравнению с кислотным гидролизом. На хроматограмме отмечается меньшее количество пиков соэкстрактивных веществ. Ферментативный гидролиз проходит в более мягких условиях по сравнению с кислотным гидролизом, что может быть использовано для изолирования легкогидролизуемых токсических веществ. Ферментативный гидролиз занимает меньше времени (3, 6, 9 часов) по сравнению с кислотным (12-14 часов) [1].

В современном мире волосы ежедневно подвергаются различным механическим, термическим и химическим воздействиям, что может сказаться на их структуре. Волосы повреждаются даже после однократного окрашивания стойкой краской для волос, содержащей обесцвечивающие вещества. При высыхании и расчесывании чешуйки кератина отламываются, и на их месте образуются пустоты. Эти пустоты могут стать причиной проникновения воды в более глубокие слои волоса, а это, в свою очередь, может вызвать вымывание белка и минеральных веществ. И как результат, волосы теряют свою природную устойчивость к действию моющих средств, неблагоприятным факторам окружающей среды, и постепенно их нормальная структура изменяется, волосы становятся пористыми, ломкими, тусклыми. Сейчас около 75% женщин красят свои волосы постоянно. Среди молодежи изменение цвета – один из основных способов создать модную причёску и, таким образом, само выразиться. Также окрашивание волос используется, чтобы закрасить седину [3, 5].

Процесс окраски волос складывается из двух процессов воздействия на волосы: физического и химического. При нанесении краски на волосы происходит переход красителя из раствора на волосы [5].

Все красители, используемые в парикмахерских, можно разделить на четыре основные группы:

- обесцвечивающие (блондируюшие);
- химические (окислительные);
- физические (обволакивающие);
- натуральные (растительные).

Красители первой и второй групп при работе разводятся специальными окислителями, одним из компонентов которых является пероксид водорода различной концентрации, указываемой в процентах.

При окраске получение желаемого цвета волос происходит путем окисления цветообразующих компонентов. Осветление –это получение такого цвета волос, который будет намного светлее натурального. При этом происходит частичное разрушение естественного пигмента волос, которое выполняется красителями второй группы. И обесцвечивание – это самая высокая степень осветления, при которой полностью разрушается естественный пигмент волос, происходит его окисление. Оно выполняется красителями первой группы.

Красители первой группы (блондирующие) дают прочную окраску, это связано с тем, что пигмент волоса разрушается полностью, как результат, волос становится пустотелым. Сильное воздействие щелочной среды может привести к тому, что раскрывшиеся защитные чешуйки волос получают ожог и уже не могут закрыться даже при воздействии кислотной среды, способствующей закрытию чешуек.

Лучше всего обработке поддаются светлые от природы волосы, а вот волосы черного цвета – гораздо хуже. Сначала после воздействия на них пероксида водорода они приобретают каштановый цвет, который при дальнейшем блондировании переходит в рыжий, а вот дальше под действием пероксида водорода волосы светлеют, но полностью убрать рыжий оттенок практически невозможно. При осветлении волос используют пероксид водорода предельно допустимой концентрации, которую выбирают в зависимости от структуры волос.

Вторая группа – это химические красители. Они также прочно окрашивают волос, ввиду того что вступают в реакцию с пигментом волос, частично его разрушают и окрашивают. Красители данной группы способны изменить цвет полностью, это касается даже седых волос. В процессе окрашивания поверхность волоса становится открытой, и естественные пигменты удаляются в зависимости от природного цвета в большей или меньшей степени, а место, где находился пигмент волоса, занимает ча-

стица краски. Оттуда она уже не смывается, так как закрепляется достаточно глубоко.

Из вышесказанного следует, что накопление лекарственных веществ в искусственно окрашенных волосах может отличаться от природных, краситель может оказывать влияние на результаты анализов, и это потребует разработки новых методик.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Слустовская Ю. В. Определение производных барбитуровой кислоты в волосах с использованием методики кислотного и ферментативного гидролиза / Ю.В. Слустовская, М.В. Крысько // Молодая фармация – потенциал будущего : материалы научной конференции. Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016 г.- СПб.: СПХФА, 2016. – С. 704-707.

2. Симонов, Е.А. Наркотики: методы анализа на коже, в её придатках и выделениях/ Е.А Симонов., Б.Н. Изотов, А.В. Фесенко – М.: «Анахарсис», 2000. – 130 с.

3. Ronald Agius. Utility of coloured hair for the detection of drugs and alcohol. // Drug Testing and Analysis. – 2014; Vol. 10: 110-119.

4. Чувина, Н.А. Изолирование лекарственных средств из плазмы крови с применением протеолитических ферментов : автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. фарм. наук: 14.04.02/ Чувина Наталия Александровна; СПХФА. – Санкт-Петербург, 2013. – 122с.

5. Плотникова И.Ю. Технология парикмахерских работ : учебное пособие для нач. проф. Образования / И.Ю. Плотникова, Т.А. Черниченко. – 9-е изд., стер. – М. : Издательский центр «Академия», 2013. – 189 с., [24] с. цв. ил.

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**Кугач В.В., Троина С.Г.**
**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,**
**Витебск, Республика Беларусь**

Проанализирована заболеваемость взрослого населения Республики Беларусь на основе официальных статистических данных и данных, полученных после выкопировки медицинских карт амбулаторных пациентов на базе учреждений здравоохранения г. Витебска, г. Бреста и г. Минска.

***Ключевые слова:*** *возрастная классификация, заболеваемость населения, полиморбидность.*

Заболеваемость населения является важнейшим показателем, который характеризует уровень и частоту распространения болезней среди населения. Постоянный мониторинг заболеваемости необходим для планирования деятельности медицинских служб и закупок лекарственных средств, разработки мер профилактики различных заболеваний [1].

Министерство здравоохранения Республики Беларусь ежегодно публикует официальные статистические данные по заболеваемости для двух возрастных категорий населения: детей (0-17 лет) и взрослых (18 лет и старше). В структуре заболеваемости взрослого населения Республики Беларусь преобладают болезни систем кровообращения, дыхания, костно-мышечной, мочеполовой, эндокринной [2]. Актуальной проблемой является более детальное изучение влияния возраста пациента на заболеваемость. Важную роль в структуре заболеваемости играет полиморбидность (наличие множественности заболеваний у одного пациента) и развитие заболеваний с единым патогенетическим механизмом (коморбидность) [3].

Целью настоящей работы было изучить структуру заболеваемости населения Республики Беларусь различных возрастных групп и наличие у них полиморбидности (коморбидности).

Проведена выкопировка данных из 264 медицинских карт амбулаторных пациентов на базе учреждений здравоохранения: «Витебская городская клиническая поликлиника №3», «Брестская городская поликлиника №1», «11-я городская поликлиника г. Минска». Все пациенты были сгруппированы в 6 возрастных категорий в соответствии с возрастной классификацией Всемирной организации здравоохранения:от 18 до 44 лет (молодые, 26,5%), 45-59 лет (средний возраст, 21,2%), 60-74 года (пожилые, 17,0%), 75-89 лет (старческий возраст, 19,7%), 90 лет и старше (долгожители, 15,5%). Регистрацию заболеваний проводили в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра (МКБ-10) [4]. Структуру заболеваемости рассчитывали как отношение отдельного вида заболеваемости (или отдельных нозологических форм) к заболеваемости в целом (всем нозологическим формам). Показатель структуры рассчитывали по случаям [1].

У пациентов молодого возраста (18-44 года) преобладали болезни органов дыхания (41,1% в структуре общей заболеваемости). Затем следовали травмы (8,2%), болезни мочеполовой (7,9%) и костно-мышечной (7,5%) систем (рис. 1). Полиморбидность выявлена у 42,9% пациентов данной возрастной группы. Терапевтически здоровыми на момент осмотра оказались 11,4% пациентов.

У пациентов среднего возраста преобладали болезни органов дыхания (24,1% в структуре заболеваемости) и системы кровообращения (18,4%). Далее следовали заболевания костно-мышечной системы (11,8%) и травмы ( 8,1% ) (рис. 2).

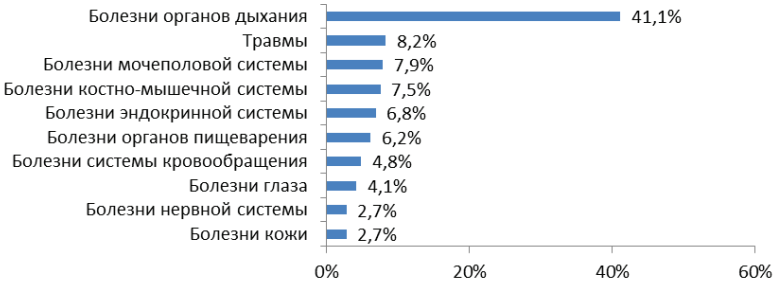



Рисунок 1. Структура заболеваемости населения Республики Беларусь в возрасте от 18 до 44 лет.

Терапевтически здоровыми на момент осмотра оказались 1,8% пациентов. Полиморбидность выявлена у 91,1% пациентов данной возрастной группы: патология системы кровообращения сочеталась с болезнями костно-мышечной системы, эндокринной системы, болезнями глаза и его придаточного аппарата.




Рисунок 2. Структура заболеваемости населения Республики Беларусь в возрасте 45-59 лет.

У пациентов в возрасте 60-74 года на первое место вышли болезни системы кровообращения, которые составили 24,9% в общей структуре заболеваемости. Болезни органов дыхания составляли 19,6%, костно – мышечной системы – 11,8% (рис. 3).

Наличие полиморбидности отмечено у 95,6% пациентов данной возрастной категории: патология системы кровообращения сочетались заболеваниями костно-мышечной системы, эндокринной системы, болезнями

глаза и его придаточного аппарата. Терапевтически здорового населения в данной возрастной группе выявлено не было.




Рисунок 3. Структура заболеваемости населения Республики Беларусь в возрасте 60-74 года.

Пациенты в возрасте 75-89 лет также чаще всего страдали патологией системы кровообращения (41,9% в структуре заболеваемости). Далее следовали болезни костно-мышечной системы (10,5%), мочеполовой системы (9,2%) (рис. 4). Установлено, что для 100% пациентов данной возрастной категории характерна полиморбидность.




Рисунок 4. Структура заболеваемости населения Республики Беларусь в возрасте 75-89 лет.

У долгожителей болезни системы кровообращения занимают 42,6% в общей структуре заболеваемости, болезни глаза и его придаточного аппарата – 9,2%, болезни органов дыхания – 8,4% (рис. 5).100% пациентов данной возрастной категории страдали заболеваниями органов кровообращения в сочетании с патологией других органов и систем.




Рисунок 5. Структура заболеваемости населения Республики Беларусь в возрасте 90 лет и старше.

**Выводы.**

1. Структура заболеваемости населения меняется в зависимости от возраста: в возрасте до 44 лет преобладают болезни органов дыхания, 45-59 лет – органов дыхания и кровообращения, 60 лет и старше – заболевания органов кровообращения.

2. Количество терапевтически здорового населения с возрастом уменьшается с 14,4% в возрасте 18-44 года до 0% в возрасте 60 лет и старше.

3. Полиморбидность присутствует у пациентов всех возрастных категорий, с возрастом их количество возрастает: с 45,2% в возрасте 18-25 лет до 100% в возрасте 75 лет и старше.

4. Полученные результаты могут быть использованы при организации профилактических мероприятий с населением различных возрастных групп и определения потребности в лекарственных средствах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глушанко, В.С. Общественное здоровье и здравоохранение: курс лекций для отечественных студентов / В.С. Глушанко; Изд-во ВГМУ. – Витебск, 2001 г. – 359 с.

2. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2015 г. – Минск: ГУ РНМБ, 2016. –281 с.: табл.

3. Нургазизова, А.К. Происхождение, развитие и трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность» / А.К. Нургазизова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – №2. – Т.95. – С. 292-296.

4. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр) в 3-х т. – Мн.: «Интер Дайджест», 2000.

# ОРГАНИЗАЦИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ

**Кульжаханова С.С., Карибаева Д.О., Купеншеева Д.И.**
**Казахский Национальный Медицинский**
**Университет имени С.Д.Асфендиярова**
**Алматы, Республика Казахстан**

По данным Казахского национального исследовательского института глазных болезней ежегодно в республике Казахстан регистрируется около 1 млн. обращений к офтальмологам, из них более 400 тысяч – с впервые установленной офтальмопатологией. Обеспеченность населения РК врачами-офтальмологами остается на одном уровне – 0,8 на 10 тыс. населения, в т.ч. в городской местности – 1,3 и в сельской местности – 0,2. Следует отметить, что соотношение числа офтальмологов, работающих в городской и сельской местности составляет 88% и 12% [2]. Что касается детских офтальмологов, дефицит кадров ощущается даже в таких больших городах как Алматы и Астана.

***Ключевые слова:*** *офтальмология, амбулаторная служба, распространенность глазных болезней.*

Изучить заболеваемость, оценить организацию офтальмологической помощи в условиях ПМСП и разработать рекомендации по ее оптимизации.

Материал и методы исследования. Материалом для данной работы явились статистические отчетные формы трех смешанных поликлиник города Алматы расположенных в разных частях города: ГКП на ПХВ « ГП№10, 17, 20». Методом исследования был выбран информационно-аналитический метод, статистический и социологический методы.

Результаты и их обсуждение. Проанализирована общая структурная и возрастная характеристика офтальмопатологиями прикрепленного населения ГП №10, 17, 20 г.Алматы. Для анализа взяты данные о зарегистрированных случаях офтальмологических заболеваний в «ГП №10», «ГП №17» «ГП №20» г. Алматы за 2013-2015 гг. При анализе заболеваемости в отдельных возрастных группах (дети до 14лет, 18-59 лет) расчеты проводились на 100 тыс. прикрепленного населения изучаемой возрастной группы.

Анализируя данные наиболее распространенных офтальмопатологии среди детей до 14 лет за исследуемый период, в ГКП на ПХВ №10, 17, 20 за 2013, 2014, 2015 гг, было выявлено, что наиболее высокая заболеваемость миопией у пациентов ГП №10 – 2461,7 случаи на 100 тыс населения. Меньший показатель в ГП №17 – 1059,6 на 100тыс населения. Коньюктивит аллергический наибольший показатель в ГП №20, наименьший в ГП №17. (рис.1)

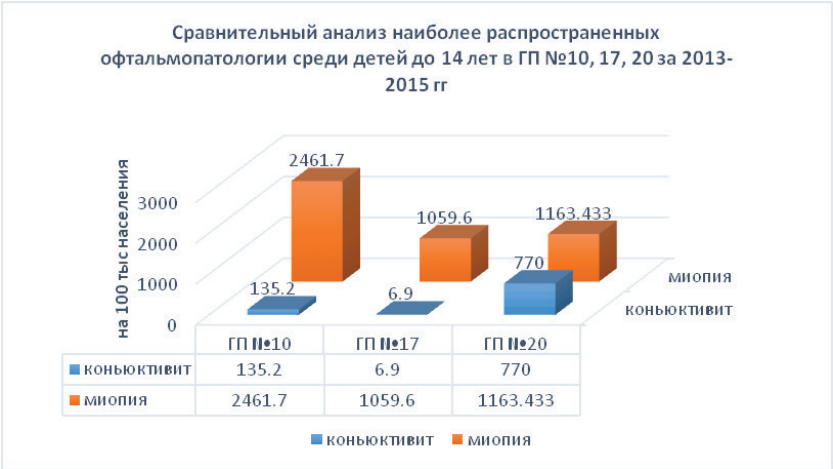



Рисунок 1. Сравнительный анализ наиболее распространенных заболевании среди детей до 14 лет в ГП №10, 17, 20 г. Алматы.

Анализируя структуру обращаемости в ГП № 20 – 30% обращаемости приходится на долю таких нозологических единиц как коньюктивит, катаракта, миопия, глаукома, 70% обращаемости относятся к другим заболеваниям (не являющимися распространенными), заболевании сопутствующих другим заболеваниям, случаи, направленные от других специалистов с диагностической целью (невропатолог, эндокринолог и т.д.) и т.д. Обоснованность которых требует дальнейшего исследования. Наименьший процент неуказанных в статистике обращении в ГП №10 – 50% от общего обращения.

В данной работе были рассмотрены наиболее распространенные офтальмопатологии для прикрепленного населения ГП №10, 17, 20 в возрасте 18 лет и старше. В данной возрастной категории, было выявлено, что наиболее высокая заболеваемость по коньюктивиту у пациентов ГП №20 – 165,2 случаи на 100 тыс населения. По остальным офтальмопатологиям наибольшие показатели заболеваемости в ГП №17: ктаракта – 2607,8 случаи, глаукома – 696,7 случаи, миопия – 1143,9 случаи на 100 тыс населения. (рис. 2).

По исследуемым ГП №10, 17, 20 анализ заболеваемости среди лиц в возрасте 18 лет и старше, наблюдается снижение заболеваемости по трем исследуемым офтальмопатологиям: с 2013 года катаракта уменьшилась с 2261,1±12,09 до 1409±6.85 случай на 100 тыс населени; глаукома с 1248,8±5,6 до 443,8±1,79 случаи на 100 тыс населения; миопия с 995,5±3,23 до 698,1±5,5 случаев на 100 тыс. населения.

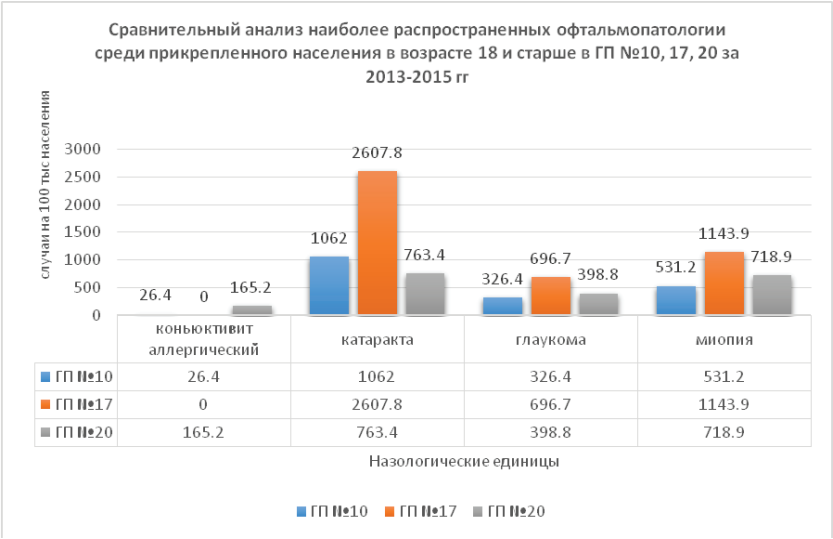



Рисунок 2. Сравнительный анализ наиболее распространенных офтальмопатологии среди прикрепленного населения в возрасте 18 лет и старше в ГП № 10, 17, 20 г. Алматы.

Возможно это связано с тем, что данные заболевания после стабилизации процесса не доставляют больших неудобств пациенту. Например, после перенесенной операции по поводу катаракты, острота зрения пациента значительно увеличивается, а правильно подобранные очки при миопии может сократить поход к врачу на несколько лет. С этим может быть связано снижение обращаемости в данных поликлиниках.

Для определения удовлетворенности населения оказываемой офтальмологической помощью в ГП №10, 17, 20 были опрошены 268 респондентов. 45,9% из них мужчины (123), 54,1% составляют женщины (145).

Исследование показало, что 39,9% респондентов были удовлетворены оказанной им помощью,25% посчитали что для более детального обследования врачу не хватило квалификации, 18,3% посчитали что наиболее высокое качество обслуживания можно было бы получить, если бы кабинет врача офтальмолога был лучше оборудован. 16,8% опрошенных посчитали, что недостаточно высоким качеством обслуживания является нехватка времени врача офтальмолога.

Для улучшения работы офтальмологической помощи 27,6% респондентами было предложено – «улучшить качество сервиса», 20,1% предложили «повысить уровень диагностики», наименьшим количеством

респонденов были выбраны ответы «повысить квалификацию врачей» и «улучшить организацию работы» – 18% и 15% (рис. 3).




Рисунок 3. Предложения и рекомендации респондентов по улучшению качества работы офтальмологического кабинета.

**Выводы.** В связи с тем, что от 30 до 50% общей обращаемости к врачу офтальмологу составляют пациенты с катарактой, коньюктивитом, миопией и глаукомой, было бы целесообразно после первичного осмотра и проведенного эффективного лечения, делегировать данные нозологические единицы от врача офтальмолога к врачу общей практики. Тем самым решив проблему с нехваткой кадровых единиц в городе и в особенности в областных центрах. Предварительно обучив врачей общей практики ведению данных заболевании.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Всеобщий доступ к здоровью глаз. Глобальный план действий на 2014-2019 гг. ВОЗ.

2. Стратерический план АО «Казахский ордена «Знак почета» научно-исследовательский институт глазных болезней» на 2016-2020 годы.

3. Алма-атинская декларация. 1978 г.

4. Стратегическая программа «Денсаулык 2016-2020».

# РАЗРАБОТКА ФИТОПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ФЛАВОНОИДОВ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ НЕРВНЫХ ТКАНЕЙ

**Леонтьев В.Н.[1], Игнатовец О.С.[1],**
**Феськова Е.В.[1], Титок В.В.[2], Трофимова А.В.[1]**
**[1]Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», Минск, Республика Беларусь,**
**[2]Государственное научное учреждение «Центральный ботанический сад НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь**

Проведены исследования по скринингу лекарственных растений коллекции Центрального ботанического сада НАН Беларуси по качественному и количественному составу флавоноидов. Отобраны наиболее перспективные образцы растений, для разработки фитопрепарата на основе флавоноидов для регенерации нервных тканей. Разработана методика оценки эффективности регенерации нервной ткани комплексом флавоноидов.

***Ключевые слова:*** *лекарственные растения, флавоноиды, экстракция, ВЭЖХ-МС, регенерация нервной ткани.*

Биофлавоноиды являются регуляторами активности различных ферментов, агонистами и антагонистами некоторых рецепторов, за счет чего нормализуют окислительно-восстановительные и обменные процессы в клетках, гармонизируют деятельность иммунной системы и т.д. [1]. Благодаря высокому содержанию в съедобных растениях, флавоноиды в достаточно большом количестве содержатся в пище и различных напитках (соки, вина, чай), являясь необходимым неэнергетическим диетическим компонентом. Среднестатистическое поступление флавоноидов в организм человека составляет около 600 мг/день [2]. Выявлен довольно широкий спектр их биологической и фармакологической активности и значительный ряд эффектов при поступлении в организм: стимуляция регенерации нервной ткани, ангиопротекция, укрепление капилляров, нормализация жирового и углеводного обменов, противовоспалительное действие, антиоксидантное действие, антиаллергическая активность, умеренный спазмолитический эффект (желчегонный, диуретический), эстрогеноподобное действие, улучшение функций органов в целом (кардиопротекция, гепатопротекция и др.), антимутагенные и противоопухолевые свойства биофлавоноидов [1].

Ранние испытания показали, что флавоноиды способны улучшать память, а также выживаемость нейронов головного мозга. Известно, что в стимуляции регенерации нервной ткани принимают участие флавоноиды: фисетин, кемпферол, изокверцитин [3]. Фисетин − вещество, которое

продлевает активность мозга и предотвращает старческое слабоумие. Как сообщается в некоторых публикациях, фисетин уберегает от повреждений синапсы, в результате чего мозг меньше страдает от возрастных изменений. Многочисленные доклинические исследования показали, что кемпферол и некоторые гликозиды кемпферола обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе и нейропротекторной [4]. Кемпферол способен блокировать фермент NADPH-оксидазу (NOX) и выступать в качестве нейропротектора, защищая организм от дегенеративных процессов, спровоцированных NOX ферментом, таким как 4-гидроксиноненаль, являющимся продуктом перекисного окисления липидов клеточных мембран и конечных продуктов усиленного гликосилирования, что доказано при приеме крысами дозы 2-4 мг на килограмм веса [4].

Опираясь на данные обзора литературы, можно утверждать, что для большинства, растительных средств не определена фармакологическая активность БАВ, входящих в их состав. Противоречивы сведения о нейротропных свойствах различных индивидуальных веществ, выделенных из лекарственных растений. В частности, не достаточно освещен вопрос о действии флавоноидов на центральную нервную систему. Таким образом, исследование в сравнительном аспекте нейротропных свойств растительных препаратов и входящих в их состав флавоноидов представляет несомненный интерес для расширения возможности их применения в медицинской практике.

Объектами исследований являлись лекарственные растения коллекции Центрального ботанического сада НАН Беларуси: пустырник сердечный (*Leonurus cardiaca* L.), монарда дудчатая (*Monarda fistulosa* L.), репешок аптечный (*Agrimonia eupatoria* L.), буквица лекарственная (*Stáchys officinális* L.), шалфей мускатный (*Salvia sclarea* L.), цмин песчаный (*Helichrysum arenarium* L.), чернушка дамасская (*Nigélla damáscena* L.). На первом этапе НИР были подобраны условия экстракции флавоноидов из указанных образцов, которые заключались в следующих параметрах: соотношение спирт: вода – 70:30; время экстракции – 5 сут; температура экстракции – 20°С; соотношение сырье:экстрагент– 1:100. Определение суммарной концентрации фенольных соединений проводилось методом Фолина и Чокальтеу в модификации Синглетона и Росси [5]. Водно-спиртовые экстракты лекарственных растений анализировали при помощи хроматомасс-спектрометра (Waters, США) с использованием колонки BDS HYPERSIL $C_{18}$ 250×4,6 мм, 5мкм (Thermo Electron Corporation, США). Регистрацию хроматографического разделения осуществляли с помощью диодно-матричного детектора в диапазоне длин волн 200-700 нм и масс-детектора с электроспрей ионизацией (ESI). В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил: вода с 1% муравьиной кислоты в соотношении 20:80 в изократическом режиме при скорости элюирования 1 мл/мин. Регистрацию масс-спектров осуществляли в об-

ласти отрицательных и положительных ионов. По результатам масс-спектрометрического анализа был сделан вывод о наличии в цмине песчаном кемпферола, изокверцитина и апегинина. В дальнейшем водно-спиртовой экстракт указанного растения был отобран для исследований на биологической модели. В опыте использованы виноградные улитки, выращенные в лабораторных условиях. Улиток содержали в аквариумах с влажным кокосовым грунтом с поддержанием постоянной температуры и влажности 80-90%. Световой суточный цикл составлял 12:12 часов. Улиток кормили 3 раза в неделю листьями одуванчиков и капустой. В аквариуме постоянно находился мел и чашка Петри с водой. Для гистологического исследования процесса регенерации у улиток, выращенных из одной кладки, отрезали с помощью специально изготовленного приспособления дистальную половину левоглазного щупальца у свободно ползающего животного в момент наибольшего вытягивания щупальца. Исследовали 2 группы улиток – контрольную и опытную, по 10 штук в каждой. Контрольной группе улиток вводили растворитель ДМСО+вода (1:1), а опытной группе – сухой экстракт цмина, растворенный в ДМСО+вода, с конечной концентрацией 1 мкл/г или 0,1 мкл/г веса улитки. В течение месяца проводили наблюдения за улитками с фотофиксацией, при этом указанные дозы и контроль вводили 1 раз в неделю. В дозе 0,1 мкл/г наблюдали достоверное ускорение регенерации глазного щупальца по сравнению с контролем.

Таким образом, использование флаваноидов в медицине может стать перспективным направлением в области регенерации нервных тканей. Это выгодно по таким параметрам как дешевизна и доступность исходного сырья, простота экстракции, отсутствие побочныхэффектов, возможность использования в профилактических целях.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Биофлавоноиды [Электронный ресурс] / Диэнай Екатеринбург. Режим доступа: http://dnaekb.ru/statmain/statmain/93-lib-bioflav.html. Дата доступа: 06.11.2015.

2. Pietta P.G. Flavonoids as antioxidants / P.G. Pietta // J. Nat Prod. – 2000. – Vol.63. – P. 1035-1042.

3. Stimulation of neuroregeneration by flavonoid glycosides [Electronic resource]. – Mode of access: www.google.com/patents/US20120087980. Date of access: 21.02.2016.

4. Kaempferol attenuates 4-hydroxynonenal-induced apoptosis in PC12 cells by directly inhibiting NADPH oxidase / Y. Jang [et al.] // J. Pharmacol Exp Ther. 2011.

5. Мягчилов А.В. Выделение флавоноидов из шелухи гречихи посевной – *Fagopyrum sagittatum gilib* / А.В. Мягчилов, Л.И. Соколова // Химия растительного сырья. – 2011. – №2. – С. 123-126.

# ДИНАМИКА ЗАТРАТ НА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ГРАЖДАН В РОССИИ

**Лин А.А., Ивичев Е.А., Юрк О.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проанализирована динамика затрат на дополнительное лекарственное обеспечение отдельных категорий граждан в России. Установлено, что затраты на дополнительное лекарственное обеспечение отдельных категорий граждан за период с 2011 по 2014 гг. оставались в основном стабильными в сопоставимых ценах, а в 2015 г. наблюдался некоторый их рост затрат в сопоставимых ценах в целом и на одного льготника.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, дополнительное лекарственное обеспечение, затраты на лекарственное обеспечение.*

Дополнительное лекарственное обеспечение (ДЛО) является важным инструментом обеспечения доступности лекарственных препаратов для наиболее уязвимым категорий граждан [1], [2]. Затраты на эти цели осуществляются за счет средств бюджетов всех уровней. На рис. 1 приведена динамика затрат на ДЛО и численности льготных категорий граждан с 2005 по 2015 гг. Анализ данных рис. 1 показывает, что недостаточный объем финансирования и трудности в получении лекарств по льготным рецептам в 2005 г. программы ДЛО привел к почти двукратному сокращению численности федеральных льготников. Этот год отмечен решением о «монетизации льгот», в том числе натуральных льгот лекарственного обеспечения применительно к гражданам, имеющим право на получение социальной помощи. Точнее, гражданам, имеющим право на получение социальной помощи, была предоставлена возможность отказаться от социальной помощи в виде лекарственного обеспечения в пользу получения денежной компенсации. Вследствие трудностей в реализации права на получение лекарств (недостаточное финансирование, неотлаженность механизма реализации льготного лекарственного обеспечения: проблема выписки рецептов на льготные лекарства, сбои в осуществлении поставок и их оплате, задержки получения лекарств гражданами), абсолютное большинство имеющих на это право выбрали вариант получения денег. Таким образом, право большой группы граждан на бесплатные лекарства было трансформировано в незначительное денежное пособие. В 2006 г. объем потраченных денежных средств по программам ДЛО был увеличен почти вдвое, что способствовало увеличению почти в 3 раза суммы финансовых

затрат в месяц на одного льготника [1]. В целом за период с 2005 г. по 2015 г. численность федеральных льготников сократилась почти в 4 раза, несмотря на то, что сумма финансовых затрат в текущих ценах на одного льготника с 2007 г. постепенно возрастала. С 2007 г. по 2015 г. она увеличилась более чем в 3 раза и достигла суммы в 27297 руб. в год.

Как видно из данных, приведенных на рис. 1, по итогам 2015 г. на закупку лекарств для льготных категорий граждан было потрачено 101,1 млрд. руб. Прирост по отношению к 2014 году составил 19,8% – это самый большой прирост за период с 2008 г. В натуральном выражении сохранилась тенденция к снижению объемов реализации: в 2015 г. было закуплено 62,9 млн. упаковок, что на 4% упаковок ЛП меньше, чем в 2014 году. Таким образом средняя цена упаковки выросла на 22% и составила 810 руб.




Рисунок 1. Динамика объема потраченных денежных средств по программе ДЛО. Источник: [3].

Динамика затрат на программы ДЛО в текущих и сопоставимых ценах в 2011-2015 гг. представлена на рис. 2. Как следует из данных, приведенных на рис. 2, затраты на ДЛО в текущих ценах с 2011 г. менялись незначительно, за исключением 2012 г., когда они уменьшились на 6,3 млрд. руб. и 2015 г., когда они выросли на 15,7 млрд. руб. Если анализировать динамику затрат в сопоставимых ценах, то можно констатировать, что эти затраты имели тенденцию к снижению в 2012, 2014 гг., а в 2015 г. они выросли на 13,3%. В целом отметим, что за период с 2011 по 2015 гг. соответствующие затраты в сопоставимых ценах практически не изменились.

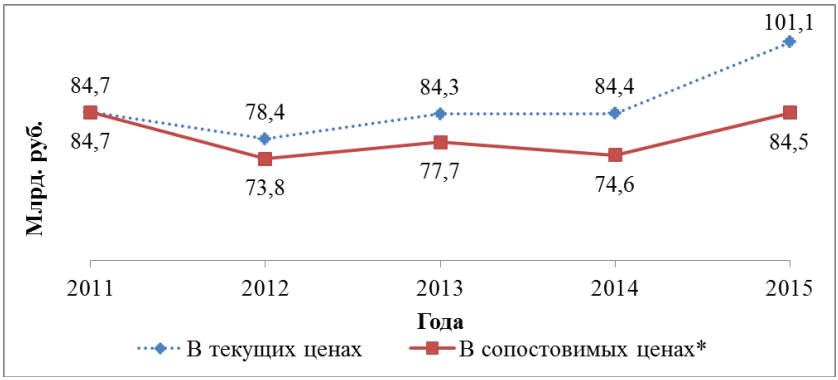



Рисунок 2. Динамика затрат на программы ДЛО в 2010-2014 гг.
* Показатели в сопоставимых ценах получены путём деления показателя в текущих ценах на официальный индекс потребительских цен на медикаменты.
Источник: [3].

Что касается подушевых затрат на одного льготника, то как следует из данных рис. 3, в текущих ценах они имели положительную динамику. С 2011 г. по 2015 г. они выросли с 18021 руб. до 27297 руб., т.е. на 51,4%. Анализ в сопоставимых ценах позволяет сделать вывод, что начиная с 2011 г. они оставались стабильными на уровне около 20 тыс. руб., и лишь немного возросли в 2015 г. до 22824 руб., при этом количество льготников сократилось, как следует из данных рис. 1 на 100 тыс. человек.

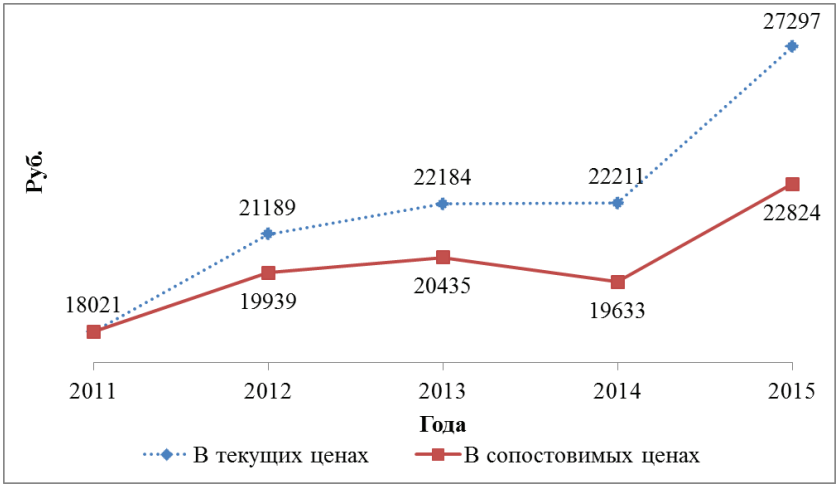



Рисунок 3. Динамика затрат в среднем на одного гражданина, участвующего в программах ДЛО. Источник: [3].

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что затраты на ДЛО в период с 2011 по 2015 гг. оставались в основном стабильными в сопоставимых ценах. В 2015 г. наблюдался некоторый рост затрат как в текущих, так и в сопоставимых ценах на ДЛО в целом и на одного льготника.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Соколов Б.И., Лин А.А., Орлов А.С. Фармацевтический рынок: льготное лекарственное обеспечение // Проблемы современной экономики. – 2014. – № 2 (50). – С. 337-341.

2. Румянцева М.С., Ивичев Е.А. Тенденции развития системы льготного лекарственного обеспечения граждан в России / М. С. Румянцева, Е. А. Ивичев // Проблемы экономики, организации и управления в России и мире: Материалы XI международной научно-практической конференции (29 апреля 2016 года). – Отв. редактор Уварина Н.В. – Прага, Чешская Республика: Изд-во WORLD PRESS s r.o., 2016. – С. 185-187.

3. Аналитические отчеты [Электронный ресурс] / DSM group. – Режим доступа: URL: http://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/ (дата обращения: 18.09.2016), свободный. – Яз. рус.

## КОЛИЧЕСТВЕННАЯ МЕРА ИМПОРТОЗАВИСИМОСТИ РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

**Лин А.А., Гончаров В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведен количественный анализ импортозависимости отечественного фармацевтического рынка и его основных секторов в период с 2011 г. по 2015 г.. Установлено, что 2015 г. стал переломным в преодолении импортозависимости отечественного фармацевтического рынка, что является в первую очередь результатом реализации Государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 годы».

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, коммерческий розничный сектор, госпитальный сектор, льготное лекарственное обеспечение, импортозависимость.*

По проблемам определения количественной меры импортозависимости российского фармацевтического рынка в последнее время опублико-

вано несколько научных статей [1], [2], [3]. Целью данной статьи является анализ актуализированной информации, включая данные 2015 г. о количественной мере импортозависимости российского фармацевтического рынка, в качестве которой здесь понимается доли импортных лекарственных препаратов (ЛП) в стоимостном и натуральном выражениях объемов продаж по основным секторам фармацевтического рынка и по рынку в целом.

В таблице 1 приведены данные о доле импортных ЛП в стоимостном объеме продаж по секторам фармацевтического рынка и в целом.

Таблица 1.

Доля импортных ЛП по секторам фармацевтического рынка и по рынку в целом в стоимостном объеме продаж за период 2011-2015 гг. (%)

| Года / Сектор | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|---|---|---|---|---|---|
| Коммерческий розничный сектор | 75 | 76 | 76 | 76 | 74 |
| Госпитальный сектор | 68 | 70 | 77 | 75 | 70 |
| Льготное лекарственное обеспечения | 89 | 87 | 86 | 87 | 74 |
| Всего по рынку | 76 | 76 | 76 | 75 | 73 |

Источник: рассчитано по [4].

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, с 2011 по 2014 гг. в коммерческом розничном секторе фармацевтического рынка России доля импортных ЛП в стоимостном объеме продаж практически не изменялась, а в 2015 г. уменьшилась на два процентных пункта с 76% до 74%, что в абсолютном выражении составляет 15 млрд. рублей.

В госпитальном секторе в период с 2011 по 2013 гг. имело место значительное увеличение доли импортных ЛП с 68% до 77% в стоимостном объеме продаж, а с 2014 г. началось снижение этой доли. В 2015 г. это снижение оказалось рекордным с 75% до 70%, т. е. на пять процентных пунктов, что в абсолютном выражении составляет 11,1 млрд. рублей.

В секторе льготного лекарственного обеспечения с 2011 по 2014 гг. доля импортных ЛП в стоимостном объеме закупок колебалась от 89% до 87%, но в 2015 г. доля импортных ЛП резко сократилась с 87% до 74%, т.е. на 13 процентных пунктов, что в абсолютном выражении составляет 13,1 млрд. рублей.

Естественно, что при уменьшении доли импортных ЛП по основным секторам фармацевтического рынка в 2015 г. привело к уменьшению доли импортных ЛП и по рынку в целом в 2015 г., когда его импортозависи-

мость уменьшилась на два процентных пункта, что в абсолютном выражении составляет 39,2 млрд. руб.

В таблице 2 приведены сведения о доле импортных ЛП в натуральном объеме (количество упаковок) по секторам фармацевтического рынка и в целом по рынку.

Таблица 2.

Доля импортных ЛП по секторам фармацевтического рынка в натуральном объеме (упаковок ЛП) продаж (%)

| Года / Сектор | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|---|---|---|---|---|---|
| Коммерческий розничный сектор | 40 | 42 | 43 | 45 | 44 |
| Госпитальный сектор | 23 | 33 | 29 | 27 | 25 |
| Льготное лекарственное обеспечения | 54 | 55 | 56 | 54 | 54 |
| Всего по рынку | 37 | 38 | 39 | 40 | 39 |

Источник: рассчитано по [4].

Как следует из данных таблицы 2, в натуральном объеме продаж преобладают отечественные ЛП, что связано в первую очередь с тем, что они имеют значительно более низкие цены, чем импортные. Так по данным таблицы 3 в 2011 г. средняя цена упаковки отечественного препарата составляла 38,29 руб., а импортного – 231,07 руб., т.е. отечественные ЛП были в 6,03 раза дешевле импортных. В 2015 г. соответствующие показатели составляли 93,87 руб. и 382,18 руб. соответственно, т.е. отечественные ЛП были в 4,07 раза дешевле импортных. Что касается доли импортных препаратов в натуральном объеме продаж, то здесь данные разнятся с соответствующими показателями стоимостных объемов. Так в коммерческом розничном секторе доля импортных лекарств в анализируемый период увеличилась с 40% до 44%, в госпитальном секторе с 23% до 25%, в секторе льготного лекарственного обеспечения осталась неизменной – 54%. Это объясняется в первую очередь тем, что с 2011 по 2015 гг. средние цены за упаковку отечественных ЛП выросли в целом по рынку на 145,16%, в то время как импортные ЛП – только на 65,40%. По всем секторам фармацевтического рынка тенденция схожая. Средняя цена упаковки отечественных ЛП росла гораздо быстрее, чем у импортных ЛП, особенно в секторе льготного лекарственного обеспечения, где темп роста цены упаковки отечественного препарата в 6,93 раза превышал темп роста цены упаковки импортного ЛП

Таблица 3.

Средняя цена упаковки ЛП по секторам и в целом по фармацевтическому рынку в 2011 г. и в 2015 г.

| Сектор | Статус ЛП | Года | | Прирост, % |
|---|---|---|---|---|
| | | 2011 | 2015 | |
| Коммерческий розничный сектор | Импортные | 164,89 | 313,99 | 90,42 |
| | Отечественные | 30,38 | 85,8 | 182,42 |
| Госпитальный сектор | Импортные | 426,00 | 609,38 | 43,05 |
| | Отечественные | 57,17 | 87,05 | 52,27 |
| Льготное лекарственное обеспечения | Импортные | 1434,72 | 2081,31 | 45,07 |
| | Отечественные | 208,16 | 858,45 | 312,40 |
| Всего по рынку | Импортные | 231,07 | 382,18 | 65,40 |
| | Отечественные | 38,29 | 93,87 | 145,16 |

Источник: рассчитано по [4].

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что 2015 г. стал переломным в преодолении импортозависимости отечественного фармацевтического рынка, что является в первую очередь результатом реализации Государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 годы», в ходе которой был задействован весь арсенал инструментов поддержки локальных производителей лекарственных средств: в рамках реализации промышленной политики, кластерного вектора развития и преференций локальным производителям лекарственных средств в системе государственных закупок. По нашему мнению, именно последнее стало причиной вытеснения импортных ЛП при проведении конкурсов на поставку по государственным и муниципальным контрактам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лин А.А., Соколова С.В., Дельвиг-Каменская Т.Ю. Фармацевтический рынок: причины и количественная мера импортозависимости // Проблемы современной экономики. – 2015. – № 4 (55). – С. 273-277.

2. Лин А.А., Слепнев Д.М., Румянцева М.С. Тотальная импортозависимость фармацевтического рынка – угроза национальной безопасности России // Экономическое возрождение России. – 2014. – № 1. – С. 141-149.

3. Лин А.А., Слепнев Д.М. Импортозависимость обеспечения отечественного производства лекарств фармацевтическими субстанциями как проблема лекарственной безопасности России // Вестник Сибирского института бизнеса и информационных технологий. Научно-практический журнал. – №4. – декабрь. – 2012. – С.28-32.

4. Аналитические отчеты [Электронный ресурс] / DSM group. – Режим доступа: URL: http://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/ (дата обращения: 18.09.2016), свободный. – Яз. рус.

## ТЕНДЕНЦИИ И ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ В РОССИИ

**Лин А.А., Ивичев Е.А., Юрк. О.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проанализированы тенденции и проблемы лекарственного обеспечения стационарных больных в России. Установлено, что в 2014-2015 гг. происходило замедление роста затрат на лекарственное обеспечение стационарных больных как в текущих, так и в сопоставимых ценах. За тот же период произошло увеличение доли отечественных лекарственных препаратов в стоимостном объеме госпитальных закупок.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, лекарственное обеспечение, госпитальный сектор, импортозависимость.*

Лекарственное обеспечение стационарных больных осуществляется в соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Важная роль лекарственного обеспечения стационарных больных обусловлена тем, что оно предоставляет лекарственные препараты (ЛП) пациентам с наиболее тяжелыми заболеваниями, которые нуждаются в стационарном лечении [1]. Основным источником финансирования закупок ЛП для лечебно-профилактических учреждений являются бюджеты всех уровней и средства обязательного медицинского страхования.

Сведения о динамике затрат на лекарственное обеспечение стационарных больных приведены на рис. 1.

Как следует из данных, приведенных на рис. 1 с 2011 г. по 2015 гг. наблюдался неуклонный рост затрат на лекарственное обеспечение стационарных больных как в текущих, так и в сопоставимых ценах, за исключением 2015 г., когда соответствующие затраты в сопоставимых ценах не изменились. Вместе с тем, обращает на себя внимание тот факт, что темпы роста затрат в текущих ценах на лекарственное обеспечение стационарных больных в 2014 и 2015 гг. снижались, так в 2013 г. они составляли 16,56% по отношению к предшествующему году, в 2014 – 14,75%, в 2015 г. – 5,71%.

Еще большее снижение произошло в сопоставимых ценах в 2014-2015 гг. Так, если в 2013 г. соответствующие затраты выросли на 14,10%, то в 2014 – на 10,12%, а в 2015 г. не изменились по сравнению с прошлым годом.

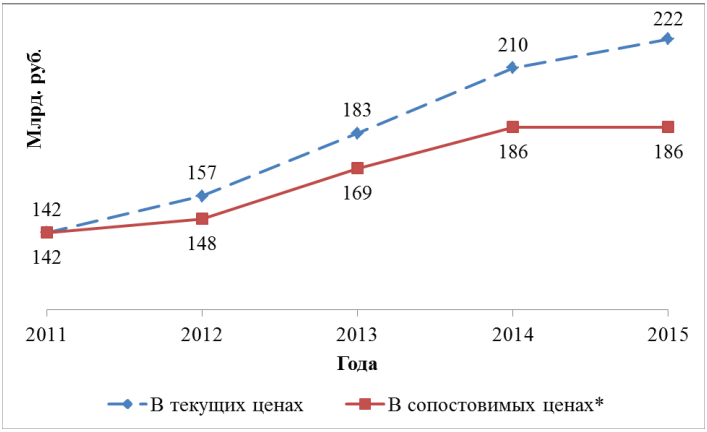



Рисунок 1. Динамика затрат на лекарственное обеспечение стационарных больных в России в текущих и сопоставимых ценах в 2010-2014 гг.
* Показатели в сопоставимых ценах получены путём деления показателя в текущих ценах на официальный индекс потребительских цен на медикаменты.
Источник: составлено по данным [2].

Госпитальный сегмент фармацевтического рынка относительно коммерческого розничного сектора является более динамичным с точки зрения структуры закупок по группам АТС-классификации, что во многом объясняется тем, что структура закупок формируется по заявке высококвалифицированных экспертов [2].

Лекарственное обеспечение стационарных больных является импортозависимым (рис. 2). Так, в 2015 г. доля импортных препаратов, закупаемых медицинскими организациями, составила 70% от общего объема закупок. Заметим, что в последние три года происходил рост доли отечественных ЛП в объеме закупок для госпитального сектора в стоимостном выражении.

Высокая доля импортных ЛП в системе лекарственного обеспечения стационарных больных обуславливает зависимость цен на них от валютного курса.

Главной проблемой госпитального сектора в настоящее время является выбор лекарственных препаратов для закупки. Это связано, в первую очередь, с недостаточным использованием методов оценки клинической эффективности и переносимости медицинских вмешательств, основанных

на всемирно признанных методах доказательной медицины. Кроме того, многие позиции, попадающие в перечень закупок, не проходят фармакоэкономического анализа, предполагающего сравнение клинического эффекта и необходимых для его достижения денежных затрат на лекарства. Эффективность затрат в настоящее время не используется как важный критерий в выборе стратегии лечения. При этом на формирование заказа госпитальных закупок большое влияние оказывает активное, а иногда и агрессивное лоббирование со стороны фармацевтических производителей принятия решения о включении лекарственных препаратов в государственный заказ для их поставки в стационары. В результате, с одной стороны, структура потребления медикаментов в России имеет далеко не оптимальный характер, поскольку применяются устаревшие препараты, отсутствующие на рынке развитых стран и не обладающие доказанной эффективностью, а, с другой стороны, не всегда оправданным является использование недавно разработанных, крайне дорогих инновационных лекарственных препаратов, обладающих минимальными клиническими преимуществами по сравнению с традиционной и более дешевой терапией.

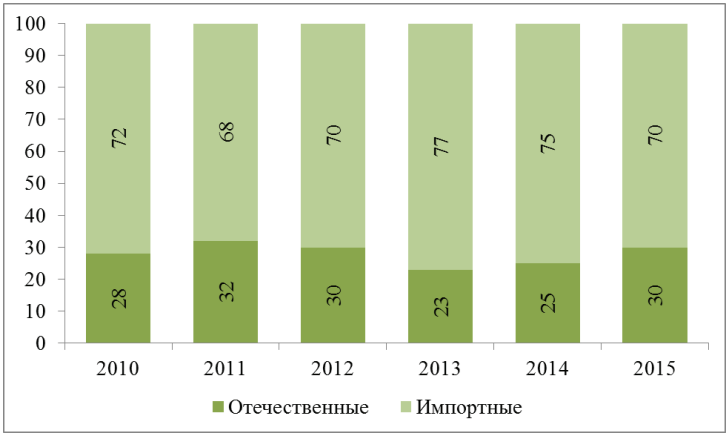



Рисунок 2. Доли импортных и отечественных ЛП в общем стоимостном объеме товарооборота госпитального сектора фармацевтического рынка России (%). Источник: составлено по данным [2].

Перспективы дальнейшего развития госпитального сектора фармацевтического рынка связаны с государственной политикой в сфере здравоохранения, финансированием этой отрасли и степенью обоснованности, определяемой применением принципов доказательной медицины и методов фармакоэкономики, принимаемых решений по вопросам закупок лекарственных препаратов для стационаров.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Лин А.А., Соколова С.В., Орлов А.С. Фармацевтический рынок: госпитальный сегмент // Проблемы современной экономики. – 2014. – № 1 (49). – С. 226.

2. Аналитические отчеты [Электронный ресурс] / DSM group. – Режим доступа: URL: http://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/ (дата обращения: 18.09.2016), свободный. – Яз. рус.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТВЁРДЫХ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ

**Логинов К.Ю., Теслев А.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Приведён краткий обзор некоторых методов получения твёрдых дисперсных систем, отмечена возможность их использования для повышения растворимости фармацевтических субстанций.

***Ключевые слова:*** *твёрдые дисперсии, растворимость, фармацевтическая субстанция, биологическая доступность, малорастворимые лекарственные вещества.*

Современный уровень развития фармацевтической технологии позволяет среди прочих использовать следующие способы улучшения растворимости фармацевтических субстанций: физические (образование твёрдых дисперсных систем), химические (модификация структуры вещества), физико-химические (комплексообразование, введение в состав веществ липидной природы), а также различные технологические приёмы [1].

Одним из перспективных путей повышения биологической доступности лекарственных средств является применение твёрдых дисперсных систем, представляющих собой дисперсии одного или нескольких действующих веществ в инертном носителе, находящемся в твёрдом состоянии. Для получения лекарственных форм на их основе используют следующие технологические приёмы:

1. Метод плавления. Ингредиенты твёрдой дисперсии сплавляют, после чего охлаждают, при этом молекулы лекарственного вещества затвердевают в массе носителя. В качестве носителей используются различные твёрдые вещества, такие как полиэтиленоксид (ПЭО), β-циклодекстрин, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, этилцеллюлоза, метил-

целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, сорбитол [2, 3].

2. Метод удаления растворителя. Лекарственное вещество растворяют в легколетучем растворителе (спирт этиловый, хлороформ, смеси органических растворителей), а затем последний выпаривают. Данный метод используется достаточно широко, в том числе при получении высокоэффективных лекарственных средств [4].

3. Метод совместного измельчения. Смесь лекарственного вещества с носителем подают в смеситель-измельчитель, где происходит процесс перехода лекарственного вещества в аморфное состояние и равномерное распределение в массе носителя.

4. Метод «замешивания». Составляющие измельчаются в присутствии легколетучего растворителя до полного удаления последнего.

5. Комбинированный метод. Лекарственное вещество растворяют в соответствующем растворителе, полученную смесь добавляют к носителю, находящемуся в расплавленном состоянии, резко охлаждают, после чего измельчают.

6. Метод с использованием агентов, стабилизирующих аморфное состояние. Смешивают следующие компоненты: умеренно растворимое лекарственное вещество, агент, индуцирующий переход в аморфное состояние, и агент, стабилизирующий аморфное состояние. Процесс завершается термической или механохимической обработкой полученной смеси [5].

Твёрдые дисперсные системы, полученные любым из вышеперечисленных методов, не являются готовой лекарственной формой, поэтому, как и в случае других полупродуктов (микрокапсулы), необходимо их доведение до готового к применению состояния. В случае твёрдых форм это реализуется одной из общеизвестных технологий (прямое прессование, сухое и влажное гранулирование).

В некоторых случаях отмечено увеличение растворимости лекарственных средств на основе твёрдых дисперсий. В составе твёрдых дисперсных систем между лекарственным и вспомогательным веществами возможны физико-химические и химические взаимодействия, способствующие улучшению распадаемости и растворению лекарственной формы. Вспомогательные вещества при высвобождении фармацевтической субстанции могут играть роль дезинтегрирующей добавки и регулятора изменения электростатического заряда между частицами лекарственного вещества.

Использование твёрдых дисперсных систем является эффективным технологическим приёмом, позволяющим повышать биологическую доступность малорастворимых лекарственных средств, и в некоторых случаях – добиваться пролонгирования действия благодаря уменьшению скорости высвобождения действующего вещества из носителя.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гулякин И.Д. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, №3. – С. 101-103.

2. Краснюк И.И. Повышение биодоступности лекарственных форм с применением твердых дисперсий: автореф. дисс. д. фарм. н. : 14.04.01, 14.04.02 / И.И. Краснюк. – М. – 2010. – С. 48.

3. Теслев, А.А. Влияние гранулирующих составов на высвобождение 4-(3-оксо-3-этоксипропанамидо) бензойной кислоты из таблеток / А.А. Теслев, В.А. Вайнштейн / «Научные ведомости БелГУ». Серия «Медицина. Фармация». – 2015.- № 10 (207). – вып. 30. – С. 206-210.

4. Shilpi Sinha Solid dispersions as an approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug ritonavir: AAPS PharmSciTech, Vol.11, No 2, 2010.

5. Теслев, А.А. К вопросу применения твёрдых дисперсных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств / А.А. Теслев // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2014. – №2. – С. 32-35.

## ДЕПИГМЕНТАЦИЯ НАТИВНОГО РАСТВОРА MEDUSOMYCES GISEVI LINDAU

**Лунева Н.М., Глазова Н.В., Серкова А.Н.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Чайный гриб (Medusomyces Gisevi Lindau) известен несколько сотен лет, но с научной точки зрения его начали изучать только в прошлом веке. В статье рассмотрена очистка нативного раствора, полученного после очистки культивирования чайного гриба, от балластных примесных компонентов белковой природы сорбционным методом.

***Ключевые слова:*** *чайный гриб, нативный раствор, кислая протеаза, депигментация.*

Чайный гриб является примером симбиоза микроорганизмов – дрожжей (Saccharomyces Ludwigii, Saccharomyces Cerevisiae) и уксуснокислых бактерий (Acetobacter) [1; 2]. Состав культуральной жидкости достаточно сложный, так как представлен продуктами жизнедеятельности одновременно и дрожжей и бактерий. Наиболее полно состав описан в результате

исследований Л. Т. Даниелян: «белков и нуклеопротеидов в культуральной жидкости чайного гриба оказалось 5,24 %. Нативная жидкость чайного гриба содержала пигменты (хлорофилл, ксантофилл) и пуриновые основания из чайного листа в количестве 0,08 %. Из ферментов установлены амилаза и каталаза» [2].

Так как нативный раствор чайного гриба содержит примесные пигментные вещества, для последующего эффективного выделения и очистки ферментов необходимо проводить предварительную депигментацию. В данной работе использовали депигментацию на лабораторных колонках D*H = 1.0 * 3,5 см, заполненных сорбентом СКН, со скоростью 1 мл/мин. В депигментированном растворе определяли концентрацию общего белка методом Лоури и активность кислой протеазы методом Ансона [4].

Качество депигментации оценивали по внешним показателям согласно ГОСТ 18522-93 «Смолы и пластификаторы жидкие. Методы определения цветности». Метод заключается в сравнении окрасок испытуемой пробы и растворов сравнения платино-кобальтовой шкалы. Результаты выражаются в единицах Хазена. Эталоны шкалы цветности Хазена представлены на рис. 1.

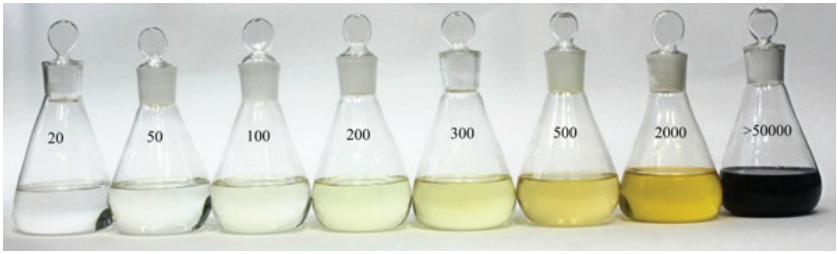



Рисунок 1. Шкала цветности Хазена.

Результаты проведенной депигментации приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты депигментации нативного раствора чайного гриба

| Анализируемый раствор | Концентрация общего белка, мг/мл | Активность кислой протеазы, mkAU | Удельная активность кислой протеазы, mkAU/мг |
|---|---|---|---|
| Нативный раствор чайного гриба | 4,28 | 3,10 | 0,72 |
| Депигментированный раствор чайного гриба | 1,52 | 1,93 | 1,27 |

Как видно из данных, представленных в таблице 1, концентрация общего белка в депигментированном растворе уменьшилась, в то время как удельная активность кислых протеаз увеличилась. Следовательно, можно сделать вывод, что часть примесных компонентов белковой природы сорбировалась.

После депигментации проводили гельхроматографический анализ [3]. В качестве наполнителя колонки использовали сефадекс [5]. Результаты гельхроматографического анализа депигментированного раствора приведены на рисунках 2А и 2 Б в виде зависимостей:

$C_i/C_{исх} = f(V_i\text{-}V_o)/V_к)$, где $C_i$ – концентрация общего белка в пробе, мг/мл; $C_{исх}$ – концентрация общего белка в исходном растворе, мг/мл; $V_i$ – объем фракции, мл; $V_0$ – свободный объем колонки, мл; Vк – объем колонки, мл;

$A_i/A_{исх} = f(V_i\text{-}V_o)/V_к)$, где $A_i$ – активность кислой протеазы в пробе, mkAU/мл; $A_{исх}$ – активность кислой протеазы в исходном растворе, mkAU/мл $V_i$ – объем фракции, мл; $V_0$ – свободный объем колонки, мл; Vк – объем колонки, мл.

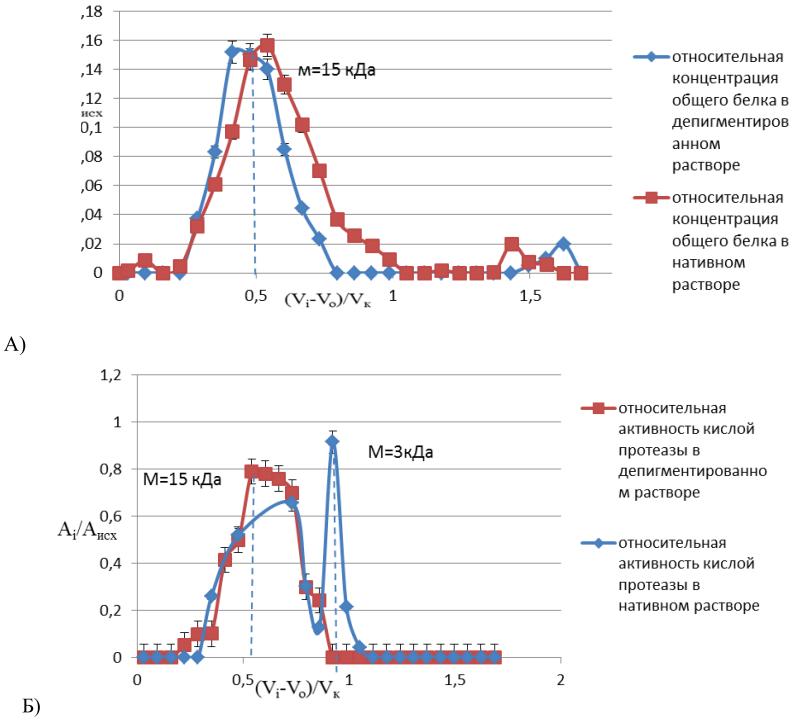



Рисунок 2. А) Гельхроматограмма депигментированного и нативного растворов (по белку); Б) Гельхроматограмма депигментированного и нативного растворов (по активности кислой протеазы).

Как видно из данных, представленных на рисунках 2А и 2Б, по белку наблюдается один ярко выраженный пик, которому соответствует молекулярная масса 15 кДа. Также на гельхроматограмме по белку наблюдается пик, соответствующий неактивным низкомолекулярным примесям, но он заметно меньше, чем на гельхроматограмме нативного раствора чайного гриба по белку. Пик по активности имеет размытый фронт, но совпадает с пиком по белку. В результате отметили улучшение внешних характеристик раствора. Также Окрашенность раствора изменилась с 2000 единиц Хазена на 500 единиц Хазена.

Чтобы оценить эффективность депигментации сравнили гельхроматограммы по удельной относительной активности кислой протеазы для нативного и депигментированного растворов. Результаты приведены на рис. 3.

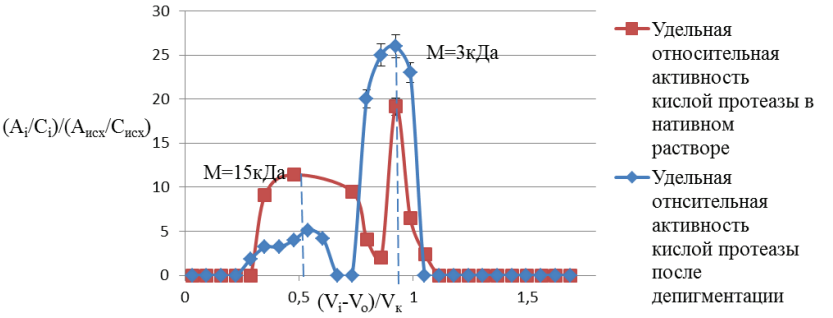



Рисунок 3. Гельхроматограмма нативного и депигментированного растворов (по удельной относительной активности кислой протеазы).

Как видно из данных, представленных на рисунке 3, пики по удельной относительной активности кислой протеазы для депигментированного раствора и для нативного раствора совпадают. Также можно сделать вывод о том, что после депигментации преобладает низкомолекулярная фракция кислой протеазы.

## ВЫВОДЫ

• В ходе депигментации концентрация общего белка в растворе уменьшилась, в то время как удельная активность кислых протеаз в растворе увеличилась.

• Окрашенность раствора изменилась с 2000 единиц Хазена на 500 единиц Хазена.

• После депигментации преобладает низкомолекулярная фракция кислой протеазы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Головинская, О.В. Технология пшеничного хлеба с применением культуральной жидкости гриба Medusomyces Gisevi: диссертация на соискание ученой степени канд. техн. наук: 05.18.07. СПб, 2013. – 127 с.

2. Даниелян, Л.Т. Чайный гриб (Kombucha) и его биологические особенности / Л.Т. Даниелян. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 176 с. [Электронный ресурс]. Систем. требования: Adobe Reader. – URL: http://www.skif.biz/files/b32901.pdf (дата обращения: 09.03.2015).

3. Климова, М.А. Очистка ферментов и методов исследования их каталитических свойств: учебно-методическое пособие для вузов (Практикум) / М.А. Климова, А.Т. Епринцев. – Воронеж: Изд-во Воронежского государственного университета, 2008. – 35 с.

4. Лунева, Н. М. Белковый состав нативного раствора чайного гриба (Medusomyces Gisevi Lindau) / Н.М. Лунева, Н.В. Глазова, А.Н. Серкова // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 1-5.

5. Лунева, Н. М. Белковый состав нативного раствора чайного гриба (Medusomyces Gisevi Lindau) / Н.М. Лунева, А.Н. Серкова // Сборник VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016 г. – СПб: Изд-во СПХФА. – 2016. – 253-254 с.

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ЖИДКОСТИ В МЕМБРАННЫХ АППАРАТАХ С ПОЛЫМИ ВОЛОКНАМИ

**Лякишев Е.Ю., Маркова А.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Моделировалось течение чистой жидкости внутри трубчатого мембранного элемента. На основании вычислительного эксперимента определено изменение давления и расхода концентрата по длине канала.

***Ключевые слова**: мембранные процессы разделения, трубчатый мембранный элемент, моделирование, ультрафильтрация, микрофильтрация.*

Мембранные процессы разделения, основанные на преимущественной проницаемости одного или нескольких компонентов жидкой смеси, а также коллоидной системы через разделительную перегородку – мембрану – широко распространены в фармацевтической промышленности. Мембранные процессы разделения осуществляют,

как правило, при температуре окружающей среды без фазовых превращений и применения химических реагентов, что наряду с простотой аппаратурного оформления и его обслуживания, определяет их экономичность и широкие перспективы для создания принципиально новых, малоэнергоемких и экологически чистых методов производства лекарств.

Среди разнообразных конструкций мембранных модулей имеют применение аппараты с трубчатыми мембранными элементами, которые чаще всего используют для ультра- или микрофильтрации растворов, реже – в установках обратного осмоса. Разновидностью таких аппаратов являются аппараты с мембраной внутри трубки [1], в которых исходный раствор (и соответственно концентрат) течет внутри трубки, а пермеат выводится от наружной поверхности трубки. Такие аппараты легко поддаются масштабированию увеличением числа параллельно работающих трубок. При этом гидравлическое сопротивление аппарата в целом равно сопротивлению одной мембранной трубки.

С целью прогнозирования рабочих параметров проведения процесса в аппаратах подобного типа проводилось моделирование течения чистой жидкости внутри полого волокна в предположении ламинарного режима течения, так как диаметр волокна обычно невелик. Вследствие конечной проницаемости мембраны часть жидкости удаляется через боковую поверхность трубчатого элемента, так что расход жидкости, протекающей внутри трубчатого канала постоянно уменьшается.

Связь между гидравлическим сопротивлением и расходом концентрата для непрерывного процесса можно описать двумя уравнениями:

$$-\frac{dq}{dS} = K_v(\Delta p - \Delta\pi),$$

$$-\frac{dp}{dS} = Aq.$$

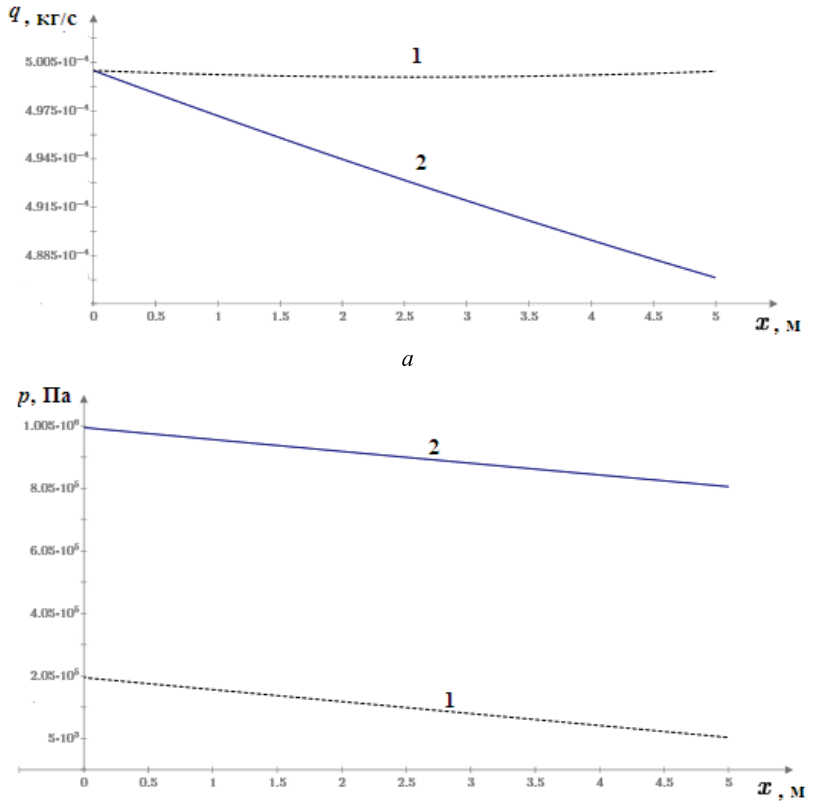
Здесь $q$ – расход концентрата, $dS = 2\pi rdl$ – элементарная поверхность мембраны, $r$ – радиус полого волокна, $dl$ – элементарная длина волокна, $K_v$ – проницаемость мембраны по воде (из справочников), $\Delta p = p - p_{n}$, $p$ – давление концентрата, , $p_{n}$ – давление в канале пермеата, атмосферное, $\Delta\pi$ – разность осмотических давлений до и после мембраны, $\Delta\pi = 0$ (так как растворенной соли условно нет), из условия ламинарного течения (уравнения Гагена-Пуазейля): $A = \frac{8\mu}{2\pi^2 n^2 r^5}$, $n$ – число полых волокон, $\mu$ – вязкость воды при температуре процесса (20 – 25°С).

Краевые условия к уравнениям: при $S = 0$ $q = q_0$, $p = p_0$.

Уравнения решались численно с использованием программы PTC Mathcad Prime 3.0, решатель – odesolve. В результате построен алгоритм, при помощи которого возможно моделировать гидравлическое сопротивление и расход концентрата для любого трубчатого элемента.

В качестве примера рассмотрим мембранный модуль, имеющий следующие характеристики: число полых волокон – 200, радиус полого волокна 850 мкм, проницаемость мембраны по воде – $3 \cdot 10^{-3}$кг/(м$^2$·с·МПа). Протекающая жидкость – вода (ρ = 1000 кг/м$^3$, μ = 0,001 Па·с).

На рисунке представлены результаты расчета для начальных значений расхода $q_0$ = 0,0005 кг/с, соответствующего ламинарному течению воды в канале.




*а*

*б*

Рисунок 1. Зависимость расхода $q$ (*а*)и давления $p$ (*б*) концентрата от длины канала: 1 – $p_0 = 2 \cdot 10^5$ Па, 2 – $p_{01} = 10 \cdot 10^5$ Па

Сравнивая кривые 1 и 2 на верхнем рис. (1 *а*), можно сделать вывод, что для мембраны с данной характерной проницаемостью с целью большего выхода пермеата желательно увеличить давление в канале концентрата. Однако, это связано с увеличением затрат на сжатие жидкости. Разность давлений или гидравлическое сопротивление канала концентрата практически не зависит от начального давления (кривые 1 и 2 на нижнем рис. 1 *б*).

Необходимо иметь в виду, что полученные результаты носят оценочный характер. Для окончательного решения о рациональном соотношении между давлением и качеством мембранного разделения в аппарате данного типа, представленные уравнения необходимо дополнить [2] уравнениями массопередачи через мембрану, а также уравнениями материального баланса, связывающего количества и составы концентрата и пермеата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дытнерский Ю. И. Баромембранные процессы. Теория и расчет. – М.: Химия, 1986. – С. 42-48.

2**.** Richard W. Baker. Membrane technology and applications. / Richard W. Baker. – 2nd ed., John Wiley & Sons Ltd., England, 2004. – 538 p.

# СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ САНОРИНА

**[1]Мажитова М.В., [2]Карибьянц М.А.**
**[1]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России**
**[2]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»**
**Астрахань, Российская Федерация**

Разработана методика количественного определения санорина (нафтизина) по реакции с органическим реагентом тимолфталексоном S.

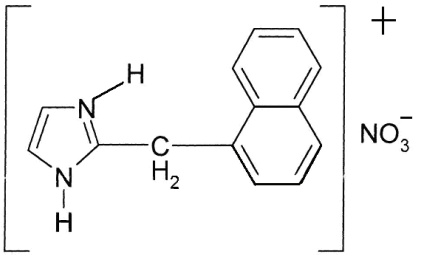
***Ключевые слова:*** *спектрофотометрия, санорин, тимолфталексон S.*

Одной из актуальных проблем современности является выявление соответствия фармацевтических препаратов их химическому строению и фармакологическому действию. Это диктует необходимость разработки простых и достаточно точных методик идентификации фармпрепаратов и установления их чистоты. Одним из широкоприменяемых методов в анализе фармацевтических препаратов остается спектрофотометрический [1,2]. Для исследования нами был выбран препарат санорин (San).

Основной задачей нашего исследования, связанного с разработкой методики определения санорина в водных растворах был подбор органического реагента или системы металл-органический реагент, на спектральные характеристики которых влияет введение данного препарата. Из органических красителей наиболее интересным в этом плане оказался тимолфталексон S (ТФS), а из двойных систем In-ТФS [3].

Санорин – это белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, трудно растворимый в воде, хорошо растворимый в спирте. San обладает местным сосудосуживающим и противовоспалительным действием. К побочным действиям San относятся тахикардия и головная боль, а также тахифилаксия.

Структурная формула санорина представлена на рис. 1.




**Mr=271$^{г}$/моль**

Рисунок 1. Стуктурная формула санорина.

В работе использовали раствор San во флаконах по 10 мл с концентрацией 0,1%. Флаконы вскрывались непосредственно перед работой, и из их содержимого готовили растворы с рабочей концентрацией $2 \cdot 10^{-4}$ М. Рекомендуемые условия хранения соблюдены. $10^{-3}$ М раствор реагента готовили по точной навеске препарата с учетом влажности и разбавляли непосредственно перед работой. Все растворы готовили на бидистилляте. Фотометрирование проводили на приборе КФК-3 в кювете с расстоянием между светопропускающими гранями 1 см. Все опыты проводили не менее чем в 3-х повторах, данные для градуировочной кривой получали приготовлением серий растворов не менее чем в 5-ти повторах.

С целью исследования влияния San на спектральные характеристики тимолфталексона S были получены абсорбционные кривые системы ТФS-San в широком диапазоне кислотности среды и при различных соотношениях ТФS : San. Анализ абсорбционных кривых показал, наибольшее влияние San оказывает на спектральные характеристики самого реагента при pH 9. Исследована возможность количественного определения San с ТФS при этом

значении кислотности среды. Для этого приготовлена серия растворов с постоянной концентрацией ТФS и концентрацией San от $1 \cdot 10^{-5}$ до $10 \cdot 10^{-5}$ М. По полученным оптическим плотностям растворов строили графическую зависимость оптической плотности от концентрации санорина. Оказалось, что закон Бугера-Ламберта-Бэра соблюдается в диапазоне концентраций санорина от $1 \cdot 10^{-5}$ до $2{,}5 \cdot 10^{-5}$ М. На основании этих данных была предложена методика определения San с ТФS при pH 9.

Для построения калибровочного графика в пяти повторностях готовили серию растворов с концентрацией реагента $C_R = 1 \cdot 10^{-5}$ в готовой аналитической системе и концентрацией San от $1 \cdot 10$ до $2{,}5 \cdot 10^{-5}$ М при pH 9 в мерных пробирках на 10 мл. После перемешивания измеряли оптическую плотность на фотоэлектроколориметре КФК-3 при $\lambda$=500 нм в кювете с расстоянием между светопропускающими гранями l=1 см. По полученным данным рассчитывали уравнение калибровочной кривой по методу наименьших квадратов. С учетом дисперсии параметров оно имеет вид:

$$Y=(10{,}4 \cdot 10^{-2} \pm 3{,}426 \cdot 10^{-8}) + (1{,}6 \cdot 10^{-2} \pm 1{,}38 \cdot 10^{-3}) \cdot Xi$$

Было проведено определение San в воде (табл. 1)

Таблица 1

Результаты определения санорина по реакции с тимолфталексоном S

| $C_{San}$ в р-ре, введено (моль/л·$10^5$) | $C_{San}$ найдено (моль/л·$10^5$) | Абс. ошибка · (моль/л $10^5$) | Относит. ошибка, (%) |
|---|---|---|---|
| 1,5 | 1,52 | 0,02 | 1,33 |
| 1,5 | 1,53 | 0,03 | 2,0 |
| 1,5 | 1,51 | 0,01 | 0,67 |
| 2 | 2,039 | 0,039 | 1,95 |
| 2 | 2,015 | 0,015 | 0,75 |
| 2 | 2,027 | 0,027 | 1,35 |
| 2,5 | 2,511 | 0,011 | 0,44 |
| 2,5 | 2,52 | 0,02 | 0,8 |
| 2,5 | 2,53 | 0,03 | 1,32 |

Полученные результаты показывают, что ошибка определения лежит в пределах допустимой, что позволяет рекомендовать ТФS не только для идентификации [3], но и для количественного спектрофотометрического определения санорина в воде.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Карибьянц М.А., Мажитова М.В., Микаилова В.Ш. Нитразиновый желтый как реагент на фармацевтический препарат парацетамол // в сборнике: Актуальные вопросы развития науки Сборник статей международной научно-практической конференции (14 февраля 2014, Уфа). – 258-261.

2. Карибьянц М.А., Мажитова М.В., Рыжкова А.В., Бисенова А.Б. Определение дротаверина по реакции с феноловым красным // Естественные науки. – 2010; 3: 161-166.

3. Карибьянц М.А., Муленков А.Е., Ермолаев А.В. Изучение влияния нафтизина на состояние ионных равновесий в растворах тимолфталексона S и систем тимолфталексон S – In // Вестник МГОУ. Серия «Естественные науки». Выпуск «Химия и химическая экология». Москва Издво МГОУ. – 2006; 2: 35-39.

## ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛСАЛИЦИЛАНИЛИДОВ

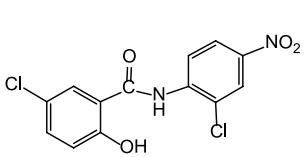
**Малахова А.Ю. [1], Севбо Д.П. [1], Михайлицын Ф.С. [2]**
**[1]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**
**[2]НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация**

Выбраны оптимальные методы получения амидов в зависимости от заместителей в структурной формуле.

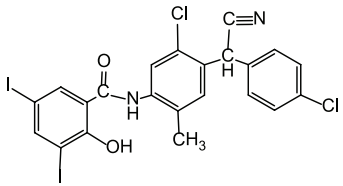
***Ключевые слова:*** *салициланилиды, антигельминтное средство, синтез.*

Салициланилиды (N-замещенный гидрокси бензамиды) хорошо известны органические соединений с многочисленными биологической активностью, которые первоначально были исследованы на их антимикробную и противогрибковой свойства, а также как местные противогрибковые средства против зубного налета. Салициланилиды также нашли применение в качестве моллюскоцидные или антигельминтные агенты в медицине и ветеринарии. Наиболее удачным из них, 5,2'-дихлор-4'-нитросалициламид (Никлозамид), является членом

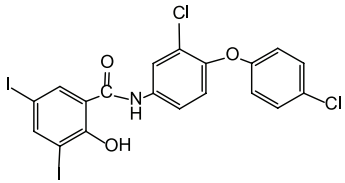
группу общей моллюскоцидов с антигельминтные свойства и также эффективен при лечении дифиллоботриоза и гименолепидоза. Клозантел другой широкого спектра действия глистогонное салициланилид, который был использован в качестве антитрематод, борьбы с нематодами и борьбы с членистоногими, в сочетании с бензимидазола антигельминтные средства, такие как мебендазол. Рофаксанид очень активен против печеночная и широко используется в ветеринарной практике. Салициланилиды были также исследованы на их способность вызвать фотоаллергического контактного дерматита [1]. Структуры основных производные салициланилида используемых в медицине и ветеринарии представлены на рис. 1.




Никлозамид




Клозантел




Рафоксанид

Рисунок 1. Основные представители салициланилидов, используемые в медицине и ветеринарии.

В настоящее время, на фармацевтическом рынке представлены в основном импортные средства для борьбы с гельминтозами человека и животных. В связи с этим на кафедре фармацевтической химии в течение ряда лет ведется поиск новых эффективных и малотоксичных антигельминтных средств в ряду салициланилидов. В нашей стране при цестодозах крупного рогатого скота и овец применяется фенасал, а затем он стал использоваться и для лечения людей, но в настоящее время его мало производят в связи со сложностями синтеза. По аналогии с фенасалам на кафедре ранее был синтезирован ронтанокс (N-[4-метил-3-хлорфенил]-2-гидрокси-3,5-дибромбензамид). Основными преимуществами, которого являются простота синтеза и широкий спектр антигельминт-

ного действия, поскольку это вещество при опытной дегельминтизации продуктивных сельскохозяйственных животных оказалось эффективно не только при мониезиозе (цестодозе) овец, но при фасциолезе (трематодозе) крупного рогатого скота, а также обладает выраженным действием при нематодирозе, что являлось основание для выдачи патента. Результаты испытаний позволяют проведение дальнейших исследований о возможности применения ронтанокса для лечения гельминтозов людей. Это свидетельствует, что поиск эффективных средств среди салициланилидов (рис. 2) далеко не исчерпан.

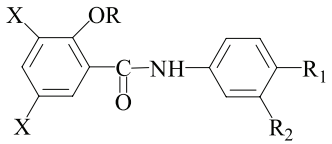



Рисунок 2. Общая структура синтезированных салициланилидов.

Из литературных источников известны различные методы получения амидов: хлорангидридный, с использованием активированных эфиров, с использованием фосфора (III) хлорида. При ацилировании ароматических аминов с использованием фосфора (III) хлорида.Сначала происходит образование фосфамида[3],который затем реагирует с 3,5-дигалогенсалициловыми кислотами при нагревании свыше 100-105$^0$C и наблюдается интенсивное выделение хлористого водорода (рис. 3).

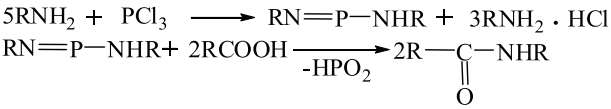



Рисунок 3. Механизм получения амидов по К. Вейган, Г. Хильгетаг.

Данным методом можно получать все амиды (X=Br; R=H;$R_1$=$CH_3$,Cl;$R_2$=H ,Cl X=Cl; R=H;$R_1$=$CH_3$,Cl;$R_2$=H ,Cl X=Br, Cl; R=H;$R_1$=$OCH_3$,$OC_3H_7$,Cl;$R_2$=H ,Cl), кроме тех которые получаются из 2-ацетокси-3,5-дигалогенсалициловой. Другим методом получения амидов с использованием тионилхлорида[4,5]. Амиды на основе 3,5-дибромсалициловой кислоты получаются без побочных продуктов, а при синтезе соединений на основе 3,5-дихлорсалициловой кислоты по данным ВЭЖХ получили смесь двух веществ: основное соединение не более 70% и побочного продукта до 30% (рис. 4). Данный метод можно использовать для получения амидов с 2-ацетокси-3,5-дигалогенсалициловой кислоты.

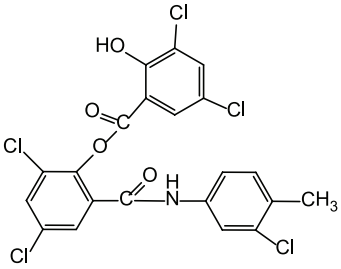



Рисунок 4. Побочный продукт.

Таким образом, методом с треххлористым фосфором можно получать амиды с различными заместителями, кроме из 2-ацетоки-3,5-дигалогенсалициловых кислот. С использованием тионил хлорида получение амидов на основе 3,5-дихлорсалициловой кислоты и из аминов, содержащих алкоксигруппу затруднено так, как происходит образование побочных продуктов. Преимуществом этого метода является возможность получения амидов из 2-ацетоки-3,5-дигалогенсалициловых кислот.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Imramovsky, A. Salicylanilides and their derivates as perspective antituberculosis drugs: synthetic routes and biological evaluations / A. Imramovsky, K. Pauk, V. Pejchal, J. Hanusek // Journal of Organic Chemistry. – 2011. – V. 8. – P. 211-220.

2. Малахова, А. Ю. Направления создания новых малотоксичных и эффективных антигельминтных средств / А. Ю. Малахова, Д. П. Севбо, С. Н. Трусов, А. В. Бурякина, Ф. С. Михайлицын // Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: Биомедицинская инженерия и биотехнология. – Курск : ГОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России,2011 г. – С. 64-67.

3. Вейганд, К. Методы эксперимента в органической химии / К. Вейган, Г. Хильгетаг – М.: Химия, 1968. – 944 с.

4.Малахова, А. Ю. Способ получения хлорангидридным методом салициланилидов, обладающих антигельминтной активностью / А. Ю. Малахова, Д. П. Севбо // Сборник материалов IV Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием « Молодая фармация – потенциал будущего» – 14-15 апреля 2014 г. – СПб. : Издательство СПХФА, 2014. – С. 103-104.

5. Виноградова, С. В. Исследование реакции хлористого тионила с диметилформамидом / С. В. Виноградова, В. А. Панкратов, В. В. Коршак и др. // *Изв. АН СССР. Сер.* хим. – 1971. – № 3. – С. 513-519.

# ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭЛЕМЕНТНОГО ДИСБАЛАНСА

**Матвеева Ю.П., Жукова О.В., Лесонен А.С., Лотош Т.А., Юнаш В.Д., Виноградова И.А.**
**ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Российская Федерация**

Дефицит основных химических элементов в условиях Севера создает основу для развития дисфункций физиологических процессов и формирования патологий. Методами атомной эмиссионной и масс-спектрометрии определено содержание 25 макро- и микроэлементов. На основе полученного элементного анализа предлагается разрабатывать персонализированную комбинацию недостающих макро- и микроэлементов.

***Ключевые слова:*** *макро- и микроэлементы, дисбаланс, Карелия, коррекция.*

На сегодняшний день в социальной политике проблема улучшения качества и увеличение продолжительности жизни населения России является общенациональным и региональным приоритетом. Развитие большинства патологий, в какой либо степени, связано с факторами окружающей среды, «набор» которых для Севера России хорошо известен. Это низкая температура среды, сезонная фотопериодичность, высокая ионизация воздуха и резкие колебания напряжения геомагнитного и статического электрического поля, перепады атмосферного давления, низкая парциальная плотность кислорода в воздухе, неадекватное питание, слабоминерализованная питьевая вода и др. Неблагоприятное воздействие этих условий на организм может привести к сдвигам в основных физиологических системах организма и формированию патологии у человека [1], [2], [3], [4].

Одним из условий успешной адаптации и поддержания функциональных резервов является адекватное потребностям обеспечение организма макро- и микроэлементами. Соответственно, отклонения в содержании химических элементов, вызванные экологическими, профессиональными, климатогеографическими факторами или заболеваниями, приводят к широкому спектру нарушений в состоянии здоровья [1].

Территория Карелии относится к «биогеохимической провинции» с низким содержанием химических элементов в почве, воде, организмах животных и растений. Недостаточность магния, калия, йода, фтора, железа, селена, цинка и других микро- и макроэлементов является риском развития скрытых и выраженных микроэлементозов [5], могут наблю-

даться определенные эндемические болезни. Таким образом, особый интерес представляет определение общей структуры элементного профиля организма и выявление особенностей элементного дисбаланса у населения, родившихся и проживающих в схожих природно-климатических и биогеохимических условиях среды [1].

В качестве объекта элементного анализа использованы волосы с затылочной части головы (3-5 г). Правомерность и эффективность использования волос для оценки элементного статуса всего организма доказана результатами нескольких международных координированных программ, выполненных под эгидой Международного агентства по атомной энергии [1]. С помощью методов атомной эмиссионной спектрометрии и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой на приборах Optima 2000 DV и ELAN 9000 (Perkin Elmer Corp., США) определено содержание 25 микроэлементов (Al, As, B, Be, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, I, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, V, Zn).

На основе каждого полученного элементного анализа предлагается разработать для пациента персонализированную комбинацию недостающих макро- и микроэлементов. Таким образом, количество микро- и макроэлементов в биологически активной добавке будет строго сбалансировано согласно полученным результатам в зависимости от степени и выраженности элементного дисбаланса, региональных и возрастных особенностей проживающих на данной территории. В настоящее время все минеральные и витаминные добавки производятся без учета особенностей элементного дисбаланса пациента.

В условиях Севера элементный дисбаланс может приводить к снижению адаптационных резервов организма. При этом хронический дефицит основных химических элементов в экстремальных северных условиях создает основу для развития дисфункций многих физиологических процессов и формирования широкого спектра патологий. В связи с этим одним из мероприятий в системе диспансеризации населения северных регионов должен стать контроль элементного состояния организма, что позволит своевременно проводить оптимизацию питания в комплексе с обоснованной ранней коррекцией выявляемых нарушений [1].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Степанова Е.М., Луговая Е.А., Виноградова И.А. Элементный «портрет» студенческой молодежи северных регионов России // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Серия: Естественных и технических наук. – 2016; №8 (145): 44-51.

2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.:Медицина, 1985. – 416 с.

3. Агаджанян Н.А., Ермакова Н.В. Экологический портрет человека на Севере. М.: КРУК, 1997. – 205 с.

4. Доршакова Н.В. Особенности патологии жителей Севера / Н.В. Доршакова, Т.А. Карапетян // Экология человека. – 2004; № 6: 48-52.

5. Горбачев А.Л. Особенности элементного статуса жителей различных природно-географических территорий Магаданской области / А.Л. Горбачев [и др.] // Экология человека. – 2003; № 6: 12-16.

## ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЕРЕЧНЯ СТРАН, В ОТНОШЕНИИ КОТОРЫХ ПРЕДОСТАВЛЯЮЕТСЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ УРОВНЕ МИНИМАЛЬНЫХ ОТПУСКНЫХ ЦЕН НА ЛП

**Мельников С.В., Плотников В.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведён анализ перечня стран, в отношении которых предоставляется информация об уровне минимальных отпускных цен на лекарственные препараты по показателям: ВВП на душу населения, уровень затрат на здравоохранение (в % от ВВП), численность населения.

***Ключевые слова:*** *лекарственные препараты, цена, референтные страны.*

Объём фармацевтического рынка России в 2015 году достиг 1 259 млрд. рублей, что на 9,3% выше, чем годом ранее. Однако, в 2015 году объём продаж лекарственных препаратов в натуральном выражении сократился на 4,2% [1], что стало логичным продолжением роста девальвации, снижением цен на сырьевые ресурсы, отрицательным темпом роста ВВП, экономической нестабильности и уменьшения покупательной способности населения [2]. Особенно актуальна проблема с точки зрения социальной значимости фармацевтического сектора, по данным Росстата, рост цен на медикаменты в 2015 году составил 22,8%, что на 19,6% выше по сравнению с аналогичным периодом 2014 года. Всё это приводит к необходимости более пристального внимания регуляторов к фармрынку как социально-значимому сектору экономики. В рамках антикризисных мер, закреплённых законодательно Распоряжением Правительства РФ от 27 января 2015 г. N 98-р «Об утверждении плана первоочередных мероприятий по обеспечению устойчивого

развития экономики и социальной стабильности в 2015 году», часть инициатив затронула область лекарственного обеспечения. Наиболее значимым документом в области ценообразования на лекарственные препараты стало Постановление Правительства РФ от 15.09.2015 N 979 "О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 29 октября 2010 г. N 865 и об утверждении методики расчета устанавливаемых производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, при их государственной регистрации и перерегистрации". Постановлением внесён ряд поправок, касающихся регистрации цен на воспроизведённые препараты, биоаналоги, регистрации цен производителей ЕАЭС, возможность перерегистрации цен на ЛП нижнесреднего ценового сегмента (до 500 рублей включительно). Однако, остаётся ряд актуальных вопросов, в частности: установление соответствующего действующей системе лекарственного обеспечения в РФ и уровня экономического развития, перечня стран, в отношении которых предоставляется информация об уровне минимальных отпускных цен на лекарственные препараты. С целью более детального анализа установленного перечня стран, был проведён анализ по показателям: ВВП на душу населения, уровень затрат на здравоохранение (в % от ВВП), численность населения. Результаты представлены на рис. 1, рис. 2 и рис. 3.

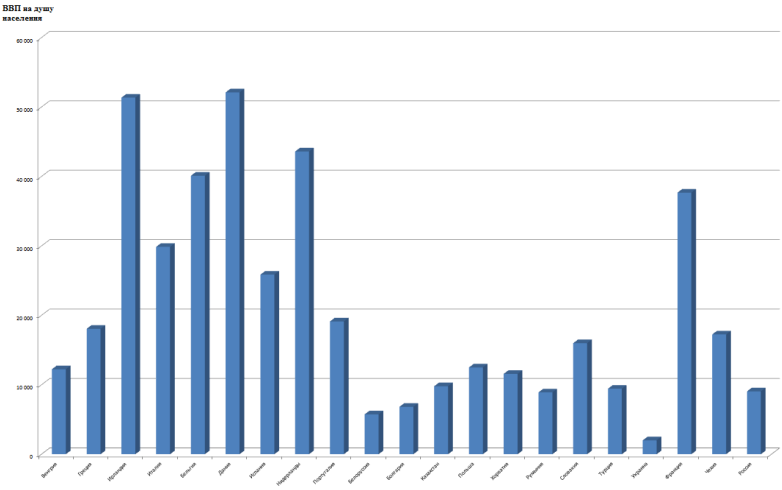



Рисунок 1. Распределение стран по показателю ВВП на душу населения [3,4].

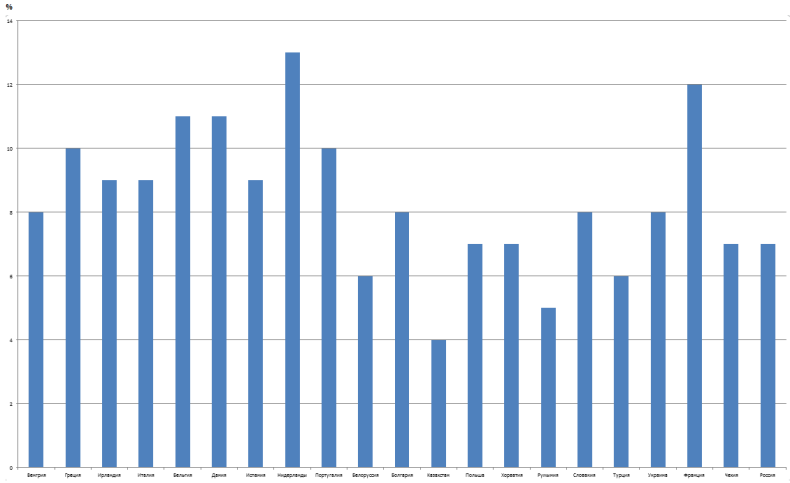



Рисунок 2. Распределение стран по показателю затрат на здравоохранение в % от ВВП [5].

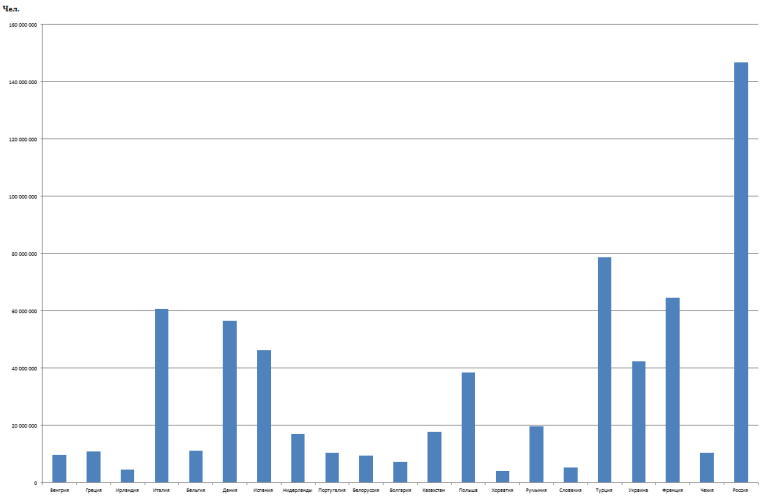



Рисунок 3. Распределение стран по показателю численности населения [6].

Полученные результаты демонстрирую значительную разницу в значениях по сравниваемым показателям: показатель ВВП на душу населения находится в пределах от 2004 до 51350 долл. США по паритету покупательной способности, при этом, показатель России на 57% ниже среднего

показателя по группе сравнения. Показатель затрат на здравоохранение находится в пределах от 4 до 13% ВВП, при разбросе численности населения стран от 4,2 млн. до 146,7 млн. чел. по группе стран сравнения. Показатель затрат на здравоохранение в группе стран сравнения не коррелирует с показателем численности населения (линейный коэффициент корреляции составил – 0,018), однако, коррелирует с показателем ВВП на душу населения (линейный коэффициент корреляции составил 0,75).

Анализ полученных результатов свидетельствует о необходимости пересмотра действующего перечня стран, в отношении которых предоставляется информация об уровне минимальных отпускных цен на лекарственные препараты. Основой рационализации существующего перечня могут стать дальнейшие исследования, направленные на сравнение установленных перечнем стран и методик их регуляторной политики.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аналитический отчёт. Фармацевтический рынок России. Итоги 2015 года. ЗАО «Группа DSM». – 124 с.

2. Наркевич, И.А. Специфика формировании отпускных цен производителей на лекарственные препараты / И.А. Наркевич, В.А. Плотников, С.В. Мельников // Управленческое консультирование. – 2014. – № 11 (71). – С. 27-34.

3. World Economic Outlook Database – April 2016.

4. International Monetary Fund – 12 April 2016.

5. World Health Organization: National Health Account Statistics, 2013.

6. Оценка (прогноз) Департамента по экономическим и социальным вопросам ООН на 1 июля 2016 года: Total Population – Both Sexes. De facto population in a country, area or region as of 1 July of the year indicated. Figures are presented in thousands.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ГИАЛУРОНИДАЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕМБРАННОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

**Мельникова Я.В., Лаврик А.А., Али С.Г., Искендерова Н.Э.**
**ООО «Самсон-Мед»; ГБОУ ВПО СПХФА**

Разработана технология выделения гиалуронидазы из семенников крупного рогатого скота с использованием мембранной фильтрации. Проведен анализ препарата, полученного по новой технологии, по показателям содержания общего белка и гиалуронидазной активности. Показано, что использование технологии с применением мембранной фильтрации позволяет не только исключить из производственного цикла использо-

вание органического растворителя, но также повысить выход целевого компонента.

***Ключевые слова:*** *гиалуронидаза, препарат «Лидаза», ультрафильтрация, диафильтрация.*

Гиалуронидазы – это группа ферментов, способных расщеплять кислые мукополисахариды, составляющие основу соединительной ткани. В медицине широкое распространение получила гиалуронидаза, выделяемая из семенников крупного рогатого скота, на основе которой создан препарат «Лидаза». Под действием гиалуронидазы мукополисахариды теряют вязкость, способность связывать воду и ионы металлов. В результате затрудняется формирование коллагеновых волокон, увеличивается проницаемость тканевых барьеров, облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве, улучшается питание тканей. Клинические последствия этих процессов – повышение эластичности соединительной ткани, уменьшение контрактур и предупреждение их формирования, уменьшение спаечного процесса, уплощении рубцов, ускоренное рассасывание гематом, повышение биодоступности лекарственных препаратов. В связи с этим препараты гиалуронидазы получили признание специалистов в различных областях [1].

Существуют технологии выделения гиалуронидазы из тканей с использованием органических растворителей (ацетон [2], хлороформ [3]). Например, ацетон применяют на стадиях осаждения целевого компонента, его промывки и обезвоживания. Однако известно, что ацетон является токсичным для организма. Он поражает все отделы ЦНС, оказывает действие на печень, почки, ЖКТ, вызывает раздражение слизистой глаз и дыхательных путей.

Научно-производственная лаборатория (НПЛ) ООО «Самсон-Мед» активно участвует в научно-исследовательских разработках по совершенствованию технологий, уделяя особое внимание безопасности выпускаемой продукции и отслеживая инновационные тенденции в современной биотехнологии. На сегодняшний день НПЛ ООО «Самсон-Мед» активно разрабатывает технологию выделения и очистки гиалуронидазы методами мембранной фильтрации, что позволит повысить качество выпускаемой продукции согласно современным стандартам.

Целью данной работы было провести сравнительную оценку целевого продукта полученного с использованием ацетона (ГСО Лидаза) и с применением мембранных технологий по показателям содержания общего белка и гиалуронидазной активности (в т.ч. удельной).

В работе были использованы методы мембранной фильтрации: предфильтрация, ультрафильтрация и диафильтрация. На этапе предфильтра-

ции использовали глубинные фильтры Millipore с различным диаметром пор. Для ультрафильтрации и диафильтрации применяли различные мембранные кассеты фирм Pall Corporation и Millipore Corporation, позволяющие отсекать вещества с молекулярной массой 8, 10, 30, 50 и 100 кДа. Содержание белка определяли методом биуретовой реакции, гиалуронидазную активность – спектрофотометрическим методом. Определение молекулярной массы белков осуществляли с помощью электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) по Лэммли (SDSPAGE). Статистическую обработку результатов проводили параметрическим методом с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень достоверности составлял 0,05.

Применение предфильтрации (или осветляющей фильтрации) экстрактов из ткани семенников, содержащих целевой компонент, позволяет удалить клеточный детрит, тем самым существенно уменьшая нагрузку на ультрафильтрационные кассеты и повышая их производительность. Было показано, что при использовании большинства из исследованных фильтров потери гиалуронидазной активности в осветленных экстрактах не происходило.

Последующая фильтрация этих экстрактов с использованием различных мембранных модулей на этапах ультра- и диафильтрации позволила не только повысить в 5 раз концентрацию гиалуронидазы в растворе, но также удалить из него балластные белки с молекулярной массой ниже номинального порога отсечения и существенно снизить концентрацию солей, что в дальнейшем уменьшит солевую нагрузку на организм пациента при использовании препарата «Лидаза». Показано, что 10-кратная отмывка (переразведение концентрата и последующая фильтрация с удалением пермиата) на этапе диафильтрации позволяет снизить концентрацию белка в препарате без потери гиалуронидазной активности. Увеличение кратности отмывки не оказывало влияния на содержание белка, при этом специфическая активность препарата снижалась.

В результате сравнительной оценки содержания общего белка и гиалуронидазной активности (в т.ч. удельной) были выбраны модули с определенной номинальной отсекаемой молекулярной массой, обеспечивающие наилучшие показатели полученных концентратов.

Известно, что препараты тестикулярной гиалуронидазы, представлены двумя изоформами: PH-20 (M = 53,5 кДа) и SPAM-1 (M = 62,3 кДа). Однако в растворе молекулы фермента могут образовывать агломераты с молекулярным весом, превышающим 100кДа [5]. Для оценки спектра белков в растворе на различных этапах получения препарата «Лидаза» а также сравнения препарата, полученного новым способом, с ГСО Лидаза, был проведен электрофорез (рис.1). Можно видеть, что во всех пробах наблюдается белок с молекулярной массой ~66 кДа, который является це-

левым компонентом – гиалуронидазой. Кроме того сравнение полос 4 и 5 позволяет видеть снижение низкомолекулярных белков, что подтверждает эффективность проведенной диафильтрации.

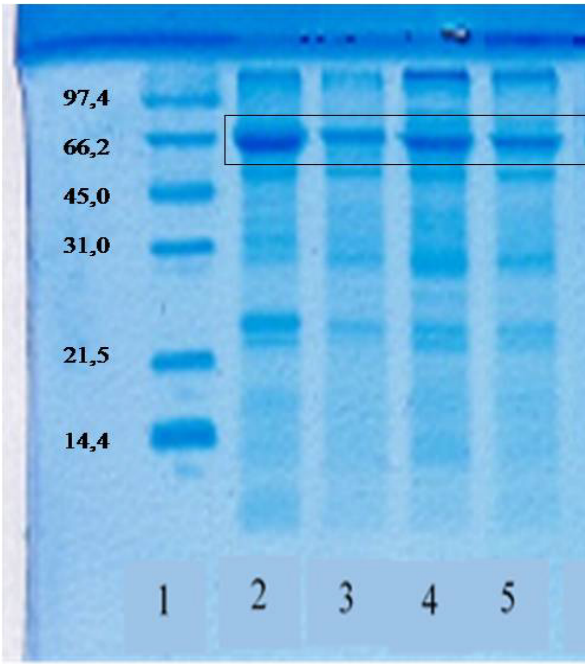



Рисунок 1. Спектр белков экстракта семенников, ГСО Лидаза и препаратов, полученных с использованием мембранных методов.
1 – Маркеры фирмы BioRad; 2 – ГСО Лидаза производства ООО «Самсон-Мед»; 3 – экстракт семенников КРС; 4 – концентрат, полученный на этапе ультрафильтрации; 5 – концентрат, полученный после диафильтрации.

Также нами был проведен рассчет содержания общего белка и гиалуронидазной активности в препарате, полученном по новой технологии, на условный 1 кг сырья. Показано, что в сравнении с ГСО Лидаза в новом препарате происходит повышение содержания общего белка в 2,5 раза и гиалуронидазной активности в 3,5 раза.

Таким образом, использование новой технологии с применением мембранной фильтрации позволит исключить из производственного цикла органический растворитель и такие устаревшие методы, как высаливание и диализ, сократить объемы обрабатываемых полупродуктов и повысить выход целевого компонента.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. El-Saforya, N.S. Hyaluronidases, a group of glycosidase: Current and future perspective / N.S. El-Saforya, A.E. Fazaryb, C.–K. Lee // Carbohydrate polymers. – 2010. – V. 81, № 3. – P. 165-181.

2. Пат. 827068 СССР Способ получения лидазы / Лазарев а И.В., Сидорова Н.Д., Чайка О.В. и др. // Опубл. 07.05.1981.

3. Пат. 2054943 РФ Способ получения гиалуронидазы / Мезин И.А., Сенникова И.Г., Темиров Ю.П. и др. // Опубл. 27.02.1996.

4. Stern, R. Hyaluronidases: Their Genomics, Structures, and Mechanisms of Action / R. Stern, M. J. Jedrzejas // Chem. Rev. – 2006. – № 106. – P. 818-839.

## СОДЕРЖАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В НАДЗЕМНЫХ ОРГАНАХ СПИРЕИ СРЕДНЕЙ (*SPIREA MEDIA* FRANZ SCHMIDT), ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

**Мирович В.М., Кривошеев И.М.**
**Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация**

Изучен состав флавоноидов надземных органов спиреи средней, произрастающей в Восточной Сибири. Побеги текущего года содержат суммы флавоноидов 3,28±0,08%.

***Ключевые слова:*** *спирея средняя, Spiraea media Franz Schmidt, флавоноиды*.

Ареал растений рода *Spiraea* L. – Спирея охватывает большую часть территории СНГ от Карпат до берегов Тихого океана. Северную границу ареала рода *Spiraea* на территории СНГ образуют виды: *S. media* Franz Schmidt – спирея средняя, S. *salicifolia* L. – спирея иволистная. В Восточной Сибири спирея средняя произрастает на опушках, полянах, открытых склонах, лиственных и березовых лесах, образует заросли.

Это кустарник до 1,5 м высотой, с круглыми не ребристыми желто- или красно-бурыми ветвями. Листья очередные, эллиптические, продолговатые до почти ланцетных, на цветущих веточках листья цельные, на стерильных с немногими на верхушке неравными зубцами, по краям реснитчатые. Цветки с белым венчиком, многочисленные в рыхлых щитках. Плоды листовки, слегка волосистые.

В народной медицине настой листьев применяют при альгоменорреях. Настой цветков используют при туберкулезе легких, а отвар семян – при гингивите. Отвар листьев как вяжущее средство применяется при поносах,

колитах, энтероколитах. Сок обладает антибактериальными и фунгицидными свойствами [1].

В видах рода *Spiraea* разными авторами обнаружены алкалоиды; кумарины; цианогенные гликозиды; флавоноиды, производные кверцетина, кемпферола, апигенина, лютеолина; фенолкарбоновые кислоты – сиреневая, ванилиновая, гентизиновая, коричная, п-кумаровая, феруловая, кофейная; лейкоантоцианидины; катехины; дубильные вещества; сапонины; полисахариды; каротиноиды [2, 3].

В задачу нашего исследования входило установить качественный состав и определить количественное содержание суммы флавоноидов в надземных органах спиреи средней.

Для проведения анализа были заготовлены образцы сырья (листья, стебли, цветки, побеги текущего года) в Иркутской области в 2015 году в период цветения. Сырье сушили в тени естественным способом. Исследование качественного состава флавоноидов проводили тонкослойной хроматографией на пластинках Sorbfil ПТСХ в системе хлороформ – метанол – вода (52:28:7). Пластинки опрыскивали 1% спиртовым раствором алюминия хлорида и нагревали 2-3 минуты при $100^0$–$105^0$ С, через 15 мин пластинку просматривали в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм. Пятна флавоноидов проявлялись в виде пятен желтого, желто-зеленого цвета.

Количественное определение суммы флавоноидов проводили спектрофотометрическим методом. Изучение спектральной характеристики спиртового извлечения спиреи средней в присутствии алюминия хлорида показало, что максимум поглощения находится при 412 нм. При этом спектр поглощения извлечения совпадает с максимумом СО рутина, и расчет процентного содержания суммы флавоноидов в спирее средней проводили в пересчете на рутин. Методика. Аналитическую пробу сырья измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в коническую колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляли 100 мл 40% спирта этилового. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 часа с момента закипания содержимого колбы. После охлаждения содержимое колбы фильтровали через бумажный фильтр (раствор А), отбрасывая первые 15 мл фильтрата.

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 1 мл раствора А, добавляли 1 мл 1% спиртового раствора алюминия хлорида и доводили раствор до метки 95% спиртом. Измерение оптической плотности проводили через 40 мин на спектрофотометре при длине волны 412 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали

раствор, состоящий из 1 мл раствора А, 1 капли 10% раствора кислоты уксусной и доведенный до 25 мл 95% спиртом этиловым. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора СО рутина, приготовленного аналогично испытуемому раствору.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье в процентах (Х) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot 1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot (100 - W)} = \frac{D \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot (100 - W)},$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора; $D_0$ – оптическая плотность раствора СО рутина; m – масса сырья, г; $m_0$ – масса СО рутина, г; W – потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

*Примечание*. Приготовление раствора стандартного образца (СО) рутина: около 0,05 г (точная навеска) СО рутина, высушенного до постоянной массы при температуре 130-135$^0$С, растворяли в 85 мл 95% спирта этилового в мерной колбе вместимостью 100 мл при нагревании на водяной бане, охлаждали и доводили объем раствора тем же спиртом до метки.

В сравнении со стандартными образцами методом тонкослойной хроматографией в цветках, листьях и не одревесневших стеблях спиреи средней установлено содержание кверцетина, кемпферола, рутина и гиперозида. Одревесневшие стебли содержали кверцетин и рутин.

Как видно из таблицы 1 наибольшее количество флавоноидов накапливается в листьях и цветках спиреи средней. Стебли текущего года накапливают до 1,10% суммы флавоноидов, в стеблях одревесневших (2 и 3 года жизни) содержание флавоноидов незначительное (0,13%). Побеги текущего года содержат суммы флавоноидов 3,28%.

Таблица 1.

Содержание суммы флавоноидов в надземных органах спиреи средней

| Органы растения | Содержание суммы флавоноидов, % |
|---|---|
| Листья | 3,69±0,29 |
| Цветки | 2,98±0,11 |
| Стебли не одревесневшие | 1,10±0,03 |
| Стебли одревесневшие | 0,13±0,01 |
| Побеги текущего года | 3,28±0,08 |

Таким образом, спирея средняя, произрастающая в Восточной Сибири, накапливает в надземных органах в основном производные фла-

вонолов (кверцетин, кемпферол, рутин, гиперозид). Наибольшее их содержание отмечается в цветках, листьях и стеблях текущего года жизни. Надземные органы спиреи средней могут быть источником флавоноидов, производных флавонола.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Растительные ресурсы СССР: цветковые растения, их химический состав, использование семейства Hydrangeaceae-Haloragaceae. – СПб., 1991. – С. 101.

2. Серебрякова В.А. Исследование состава и содержания биологически активных веществ у представителей рода *Spiraea* (*Rosaceae*) Дальнего Востока / В.А. Серебрякова, Г.И. Высочина // Растительный мир Азиатской России. – 2011. – №2 (8). – С. 120-124.

3. Zhou K. Phenolic acid, tocopherol and carotenoid composition, and antioxidant functions of hard red winter wheat bran / K. Zhou, J.J. Yin, L.L. Yu // J Agric Food Chem. – 2005. – Vol. 53, № 10. – P. 3916-3922.

## АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГРАЖДАН АЛЬШЕЕВСКОГО РАЙОНА РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

**Мироненкова Ж.В., Давлетьянова А.Ф.**
**Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация**

В статье приведен анализ лекарственного обеспечения граждан за счет субвенций из федерального бюджета и средств республиканского бюджета на примере сельского поселения Раевский Альшеевского района Республики Башкортостан.

***Ключевые слова:*** *система гарантированного лекарственного обеспечения, средства федерального бюджета, средства республиканского бюджета, Республика Башкортостан, Альшеевский район, сельское поселение Раевский.*

До 2005 г. выполнение социальных гарантий имело низкую степень удовлетворения объемов потребности в необходимой лекарственной помощи из-за дефицита финансовых средств [3]. В разных субъектах она составляла от 30 до 100%. Имелись значительные диспропорции в подушевых нормативах возмещения стоимости лекарственной помощи, которые в разных регионах отличались в 4 раза.

В настоящее время основными принципами системы гарантированного лекарственного обеспечения являются персонификация учета лекарственной помощи, оказываемой в рамках единого перечня лекарственных препаратов с единым уровнем цен, сформированного по международным непатентованным наименованиям, а также ликвидация существующей диспропорции лекарственного обеспечения в Российской Федерации. Этой теме посвящен ряд научных исследований, в том числе на уровне субъектов РФ [1,2]. Однако до сих пор актуальны исследования на уровне сельских поселений, что обусловило цель нашего исследования.

Цель исследования – провести анализ основных показателей лекарственного обеспечения граждан за 1 квартал 2016 г. за счет субвенций из федерального бюджета и средств республиканского бюджетов на примере сельского поселения Раевский Альшеевского района Республики Башкортостан.

В федеральном регистре в сегменте обеспечения необходимыми лекарственными препаратами за счет субвенций из федерального бюджета (ОНЛП) в с.п. Раевский учтено в 1 квартале 2016 г. 4070 граждан и 2543 граждан в сегменте лекарственного обеспечения за счет средств республиканского бюджета (ОЛПРБ). В ходе проведенного исследования нами было установлено, что число граждан воспользовавшихся правом на гарантированное лекарственное обеспечение в сегменте ОНЛП составило 21%, а в сегменте ЛЛПРБ – 29% от числа граждан, учтенных в федеральном регистре. Количество обслуженных рецептов в сегменте ОНЛП было ниже в 1,4 раза, чем в сегменте ОЛПРБ программы государственных гарантий. Однако в сегменте ОНЛП оказались выше такие основные показатели как: совокупный процент охвата и средняя стоимость рецепта – в 1,8 раза; средняя сумма затрат на одного гражданина в год – в 2,8 раза: общая сумма обслуженных рецептов – в 1,4 раза.

Для более детального рассмотрения системы лекарственного обеспечения нами был изучен удельный вес группы потребителей 12 категорий граждан/заболеваний по количеству и по сумме выписанных рецептов в 1 квартале 2016 г. (табл. 1). Установлено, что наибольший удельный вес в сегменте ОЛПРБ составляла категория больных диабетом: 60,7% и 72,7% соответственно. При этом в рейтинге средней стоимости одного рецепта данная категория заболеваний занимала 3 место. Больные онкологическими заболеваниями составили 10,9%; а больные бронхиальной астмой – 8,8%.

Таким образом, проведенный нами анализ лекарственного обеспечения граждан за 1 квартал 2016 г. на примере сельского поселения Раевский Альшеевского района Республики Башкортостан показал, что менее 30% граждан приобретают лекарственные препараты за счет средств федерального и республиканского бюджетов.

Таблица 1.

Удельный вес группы категорий граждан/заболеваний по количеству и сумме выписанных рецептов в сегменте обеспечения лекарственными препаратами за счет средств бюджета Республики Башкортостан в 1 квартале 2016 г.

| № п.п. | Наименование категорий граждан/заболеваний | Удельный вес группы | | Рейтинг средней стоимости одного рецепта |
|---|---|---|---|---|
| | | по количеству выписанных рецептов, % | по сумме выписанных рецептов | |
| 1 | Дети первых трех лет жизни | 5,6 | 1,4 | 9 |
| 2 | Дети из многодетных семей в возрасте до 6 лет | 1,1 | 0,3 | 11 |
| 3 | Онкологические заболевания | **10,9** | 4,8 | 7 |
| 4 | Бронхиальная астма | **8,8** | **8,7** | 4 |
| 5 | Инфаркт миокарда (первые 6 месяцев) | 1,8 | 0,4 | 12 |
| 6 | Хронические урологические заболевания | 0,4 | 0,9 | **2** |
| 7 | Системные хронические тяжелые заболевания кожи | 0,3 | 0,6 | 8 |
| 8 | Диабет | **60,7** | **72,7** | **3** |
| 9 | Ревматизм, ревматоидный артрит | 1,0 | 0,3 | 10 |
| 10 | Нарушение обмена ароматических аминокислот (класссическая фенилкетонурия, гиперфенилаланинемия) | 0,3 | 1,9 | **1** |
| 11 | Болезнь Паркинсона | 0,8 | 0,5 | 6 |
| 12 | Шизофрения и эпилепсия | 8,3 | **7,5** | 5 |

Имеется необходимость в более рациональном расчете потребности в лекарственных препаратах с учетом показателей заболеваемости населения и существующих медико-экономических стандартов на лечение граждан, снижении товарных остатков, оптимизации взаимодействия между провизорами и врачами в системе гарантированного лекарственного обеспечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мироненкова Ж.В., Лозовая Г.Ф., Лозовая К.В., Булякова А.Р., Уразлина О.И. (Под общ. ред. Бондаренко В.В., Удалова Ф.Е.). Разработка индикаторов доступности лекарственного обеспечения населения // Монография «Теоретико-методологические подходы к формированию

системы развития предприятий, комплексов, регионов». – Пенза: РИО ПГСХА. – 2014. – С. 103-121.

2. Сафиуллин Р.С. Опыт лекарственного обеспечения льготных категорий населения в Республике Татарстан / Р.С. Сафиуллин, Ф.Ф. Яркаева, М.А. Ячанова // Новая аптека. – 2003. – №6. – С. 35-37.

3. Тельнова Е.А. Теоретическое обоснование системы управления качеством лекарственной помощи российским гражданам, имеющим право на государственную социальную поддержку: автореф. дисс…д-ра фармац. наук. – М., 2006. – 48 с.

## ОБЗОР РЫНКА ПРЕПАРАТОВ МАВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ЗА 2008-2015 ГГ

**Моисеева А.М., Лукашов Р.И., Веремчук О.А., Моисеев Д.В.**
**Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь**

Изучены ассортимент и динамика продаж лекарственных препаратов на основе моноклональных антител (МАВ) на фармацевтическом рынке Республики Беларусь в 2008-2015 гг.

***Ключевые слова**: моноклональные антитела, иммунотерапия, лекарственное средство.*

Создание новых высокоэффективных лекарственных средств (ЛС) с использованием методов генной инженерии является одним из основных достижений биотехнологии в области медицины. Это в полной мере касается препаратов, разработанных на основе генно-инженерных моноклональных антител. Моноклональные антитела – это антитела (АТ) строго заданной специфичности, которые синтезируются одним клоном, т.е. отдельной линией лимфоидных клеток.

Моноклональные антитела сегодня используются в терапии онкологических, аутоиммунных, сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний, воспалительных реакций различного генеза, системного склероза, идиопатическиого фиброза легких, гепатита В, СПИДа, ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки, аллергических реакций, мышечной дистрофии, болезни Альцгеймера, бронхиальной астмы, сахарного диабета и других заболеваний [1].

Объем продаж лекарственных препаратов МАВ оценивается более чем в 30 млрд. долларов и является одним из самых быстрорастущих на мировом фармацевтическом рынке, что выводит МАВ в пятёрку миро-

вых лидеров продаж. Сейчас большинство фармацевтических компаний работают над созданием новых лекарственных средств на основе моноклональных антител. На разных этапах клинических испытаний в мире находится около 300 ЛС на основе МАВ [2]. Таким образом, препараты на базе МАВ – это наиболее дорогостоящий, высокотехнологичный и перспективный сегмент фармацевтического рынка.

Анализ ассортимента лекарственных средств на основе моноклональных антител на фармацевтическом рынке Республики Беларусь проводился на основе данных продаж за 8 лет (январь 2008 г. – ноябрь 2015 г.). Объем продаж за указанный период составил около 125,4 млн. долларов США, что соответствовало примерно 2% от объема всего фармацевтического рынка Беларуси. При этом доля розничных продаж не превышала 3,8% от общего объема (4,8 млн. долларов США), объем госпитального рынка составил 120,4 млн. долларов США (96,2%). Количество проданных средств превышало 90 тыс. единиц упаковок, средняя цена препарата составляла 1342,45 долларов США за упаковку. К концу 2014 г. продажи препаратов МАВ в денежном выражении выросли в 2,8 раза, в натуральном – в 3,2 раза по сравнению с 2008 г. (рис. 1).

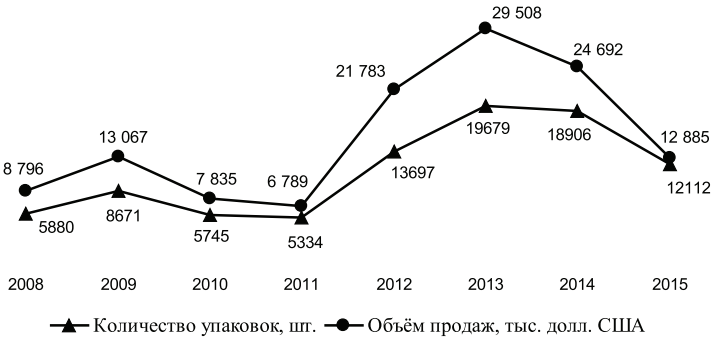



Рисунок 1. Динамика продаж лекарственных средств на основе моноклональных антител на фармацевтическом рынке Республики Беларусь в 2008-2015 гг.

В Республике Беларусь на сегодняшний день зарегистрированы 26 лекарственных средств на основе МАВ. 18 из них были представлены на фармацевтическом рынке республики в период с 2008 по 2015 гг [3].

Основным направлением терапевтического использования моноклональных антител является онкология, где используется более половины зарегистрированных препаратов МАВ. Доля продаж противоопухолевых МАВ составляет подавляющую часть рынка: 90,1% в денежном и 88,6% в натуральном выражении (рис. 2).

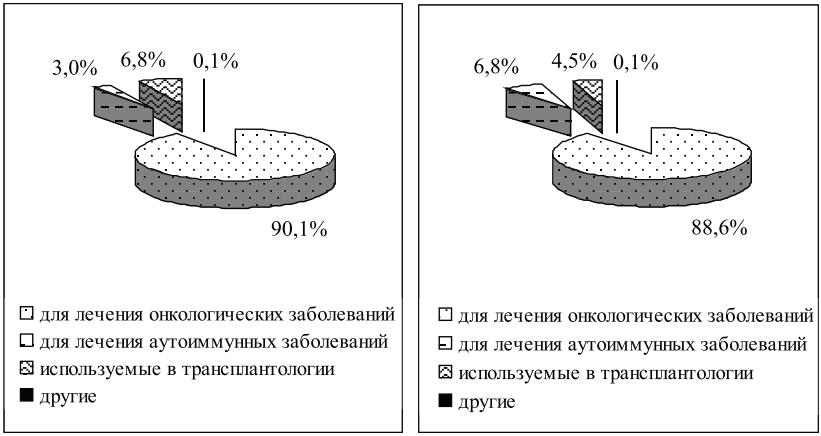



Рисунок 2. Продажи терапевтических групп препаратов МАВ в денежных (слева) натуральных (справа) величинах.

Применение моноклональных антител является в настоящее время эффективной формой иммунотерапии онкологических заболеваний. Против различных опухолеассоциированных антигенов разработан целый ряд МАВ, которые благодаря высокой терапевтической активности и безопасности уже достаточно широко применяются в клинике [4].

На втором месте по уровню объема продаж находятся препараты МАВ, используемые для предупреждения отторжения трансплантата, в частности «Симулект» (6,8% в денежном и 4,5% в натуральном выражении). Принимая во внимание успехи отечественной трансплантологии, следует ожидать увеличение спроса на данную терепевтическую группу препаратов МАВ в клинике.

На третьем месте по объему продаж (3,0% и 6,8% соответственно) находятся препараты МАВ, применяющиеся для лечения аутоиммунных заболеваний. Сравнительно небольшой сегмент рынка занимают МАВ для терапии аллергических, хронических воспалительных и других заболеваний (по 0,1% в денежном и натуральном выражении), что обусловлено более поздним появлением их на рынке (2012 г.) и редким применением в клинической практике.

Лекарственные средства на основе МАВ были представлены на рынке исключительно в инъекционных формах. Ограничения в выпуске лекарственных форм связаны с тем, что МАВ – крупные молекулы, неспособные к глубокому проникновению в ткани.

Сегодня интерес к разработке новых препаратов на основе моноклональных антител со стороны производителей очень высок. Перед совре-

менными учеными, исследующими моноклональные антитела, стоит множество актуальных задач. В частности, поиск решения проблемы иммуногенности препаратов МАВ, создание нового поколения ЛС для перорального и местного применения, разработка новых технологий, которые позволят выпускать новые препараты быстрее и по более низкой стоимости.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Breedveld F. Therapeutic monoclonal antibodies // Lancet. – 2000; 355: 735-740.

2. Ягудина Р.И. Лекарственные средства на основе моноклональных антител: прошлое настоящее и будущее / Р.И. Ягудина, А.В. Тихомирова // Новая аптека. Эффективное управление. – 2013; 12: 51-55.

3. Моисеева А.М., Моисеев Д.В., Веремчук О.А. и соавт. Препараты моноклональных антител в Республике Беларусь / // Вестник ВГМУ. – 2016; 1: 85-92.

4. Белозоров А.П. Лекарственные препараты гуманизированных антител / А.П. Белозеров // Провизор. – 2007; 20: 30-34.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОБЕГОВ КАРАГАНЫ ГРИВАСТОЙ ЭКСТРАКТА СУХОГО

**Мурашкина И.А., Васильев И.Б., Гордеева В.В.**
**Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация**

Оптимизирована технология побегов караганы гривастой экстракта сухого с использованием инженерных методов расчета эффективности экстрагирования для повышения выхода биологически активных веществ, при существенном уменьшении затрат на производство.

***Ключевые слова**: карагана гривастая, экстракт сухой, технология.*

Проблема создания новых лекарственных средств растительного происхождения – одна из ключевых в современной фармации и медицине. Эта задача может быть решена за счет повышения качества существующих и внедрения новых лекарственных средств. Среди биологически активных веществ растительного происхождения, обладающих антимикробной и противовоспалительной активностью, важное место занимают растения содержащие фенольные соединения. Карагана гривастая (*Caragana jubata) (Pallas.)* – кустарник семейства бобовых *(Fabaceae*),

распространена в Восточных Саянах, Дальнем Востоке, Забайкалье. Растение широко применяется для лечения заболеваний полости рта, гинекологических, желудочно-кишечного тракта, кожи [1]. Побеги караганы гривастой содержат дубильные вещества, эфирные масла, сапонины, флавоноиды (кверцетин, изорамнетин) и алкалоиды [2].

Цель работы: разработать оптимальную технологию и установить показатели качества экстракта сухого из побегов караганы гривастой.

Предварительно проведён товароведческий анализ 5 партий сырья, заготовленных в Иркутской области по методикам Государственной фармакопеи XIII издания [3]. Содержание суммы флавоноидов определяли методом дифференциальной УФ-спектрофотометрии в пересчете на кверцетин в соответствии с Техническими условиями (ТУ) «Побеги караганы гривастой».

Для выбора оптимального экстрагента, обеспечивающего эффективность процесса экстракции, сырьё экстрагировали водой и спиртом этиловым разной концентрации. Установлено, что максимальный выход экстракта сухого достигается при использовании спирта этилового 40%, при этом эффективность по содержанию экстрактивных веществ и суммы флавоноидов выше при использовании воды в качестве экстрагента.

Для установления оптимального соотношения фаз, числа ступеней экстракции и экспозиции настаивания были использованы инженерные методы расчёта с учётом технологических параметров сырья [4]. Для расчета эффективности методов экстрагирования определены следующие технологические показатели: насыпная масса, коэффициент наполнения сухого и набухшего сырья, коэффициенты вытеснения, образования внутреннего сока,

Для определения степени измельчения – сырьё измельчали до размеров частиц на фракции (0,5-1,0 мм, 2,0-3,0 мм, 4,0-5,0 мм, 5,0-7,0 мм) и экстрагировали в соотношении 1:10. Данные опытов позволили выбрать оптимальную степень измельчения караганы гривастой побегов – 4,0-5,0 мм.

Влияние оптимального соотношения сырья и экстрагента на полноту извлечения экстрактивных веществ изучено путем экстракции водой. Экспериментально установлено соотношение сырьё:экстрагент – 1:13, позволяющее выделить максимальное количество действующих и экстрактивных веществ.

Кратность экстракции оказывает существенное влияние на эффективность процесса. Для изучения этого параметра навеску из 10 г сырья помещали в экстрактор, заливали водой (1:13), экстрагировали при помешивании с помощью магнитной мешалки при температуре $80^0$C (оптимальная температура выбрана на основании экспериментальных исследований). Экстрагирование проводили в три ступени. Экспозиция

экстракции составляет 3 часа (1,5; 1 и 0,5 часа), что укладывается в 2-х сменный режим работы фармацевтического предприятия и обеспечивает максимальный выход экстрактивных веществ.

Установлены следующие условия процесса экстракции: оптимальный экстрагент – вода, степень измельчения сырья – от 4,0 до 5,0 мм, соотношение сырьё : экстрагент – 1:13, температура – $80^0$С при трёхкратной экстракции. Фактическая эффективность предложенного способа экстракции составила: по экстрактивным веществам – 93,24%, по действующим – 94,30% (при теоретически рассчитанной – 92,50%).

Из караганы гривастой побегов был получен экстракт сухой в лабораторных и промышленных условиях. Получение экстракта сухого в лабораторных условиях включает стадии: 1) экстракция сырья в три ступени при соотношении сырья и экстрагента 1:13, при температуре 80°С и перемешивании; 2) фильтрация экстракта; 3) сгущение вытяжки в вакуум-выпарном аппарате; 4) сушка густого экстракта в вакуум-сушильном шкафу при температуре 50 °С; 5) измельчение высушенной массы. Технологическая схема производства экстракта сухого в промышленных условиях состоит из стадии: 1) экстракция измельченного сырья водой методом дробной мацерации в три ступени в соотношении 1:13 при нагревании и перемешивании; 2) фильтрация экстракта; 3) сушка методом распыления.

Установлено, что караганы гривастой экстракт сухой полученный в промышленных условиях по качеству (потеря в массе при высушивании) превосходит экстракт, полученный в лабораторных условиях.

Для определения норм качества караганы гривастой экстракта сухого получены образцы экстракта из разных партий сырья. Экстракт сухой анализировали по показателям: масса сухого экстракта, потеря в массе при высушивании, содержание суммы флавоноидов. Определены контролируемые показатели качества сухих экстрактов: насыпной объем в соответствии с требованиями ОФС «Степень сыпучести порошков» и гранулометрический состав в соответствии с требованиями ОФС «Ситовой анализ», содержания в тяжелых металлов, остаточных органических растворителей. Установлено, что полученные экстракты соответствуют нормам ОФС [3]. Результаты количественного определения статистически обработаны. Относительная ошибка среднего результата определения составила 1,68%, что позволяет рекомендовать методику количественного определения флавоноидов в побегах караганы гривастой и сухом экстракте. Установлены нормы качества караганы гривастой экстракта сухого по содержанию: суммы флавоноидов, в пересчете на кверцетин – не менее 0,5%; влаги – не более 5,0%.

В результате фитотехнологических исследований научно обоснована технология получения экстракта сухого из побегов караганы гривастой.

Изучено влияние основных факторов на процесс экстракции, проведена стандартизация и установлены показатели качества готового продукта. Разработан проект технических условий и составлена технологическая инструкция на производство караганы гривастой экстракта сухого.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Телятьев В.В. Полезные растения Центральной Сибири. – Иркутск, 1987. – С. 193-194.

2. Белодубровская Г.А. Фармакогностические и фармакологическое исследование некоторых представителей рода Карагана Caragana: Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. – Л. – 1990. – 26 с.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание, том 2 / http:feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2.

4. Пшуков, Ю.Г. Инженерные методы расчёта промышленных способов экстрагирования» / Ю.Г. Пшуков. – Пятигорск, 1996. – 30 с.

## СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ В ПОСТОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

**Немятых О.Д., Ковалева К.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В работе проведен анализ ключевых социально-экономических показателей, характеризующих ущерб от патологий сердечно-сосудистой системы. Показана необходимость оптимизации лекарственного обеспечения пациентов, в т.ч. в постоперационном периоде с использованием фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических методов исследования.

***Ключевые слова:*** *лекарственное обеспечение, фармакоэкономические исследования, фармакоэпидемиологические исследования, сердечно-сосудистые патологии.*

Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года предполагает реализацию пилотных проектов, направленных на улучшение качества и продолжительности жизни

населения в условиях рационального использования ресурсов здравоохранения. Значительный экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний, составляющий 3,5% внутреннего валового продукта, в условиях ограниченного финансирования здравоохранения определяет актуальность поиска эффективных и экономичных стратегий лечения [1,2].

Сердечно-сосудистые заболевания, занимая II место в структуре заболеваемости, являются одной из самых распространенных причин смертности населения во всем мире. По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации за 2015 год, от патологий сердечно-сосудистой системы погибло 930 102 человека, что составляет 49% в структуре смертности. При этом ведущее (53%) место в структуре летальности занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Важно подчеркнуть, что в 33% случаев причиной инвалидизации являются патологии системы кровообращения. Таким образом, последствия ишемических поражений представляют собой прямую угрозу здоровью населения [2].

Для лечения тяжелой, быстро прогрессирующей и резистентной к медикаментозной терапии ИБС, вносящей максимальный вклад в инвалидизацию и смертность, наиболее перспективным на сегодняшний день признано сочетание оптимальной медикаментозной терапии с реваскуляризацией миокарда. Важно подчеркнуть, что потенциальные возможности для улучшения качества жизни и прогноза больных при этом реализуются в послеоперационном периоде, предполагающем комплекс реабилитационных мероприятий. Результаты исследований свидетельствуют, что выживаемость пациентов, перенесших коронарное шунтирование, составляет 92%, 77%, 57% и 49% на 5, 10, 15 и 17 год после проведения операции, соответственно. При этом у 3-7% больных ежегодно возникает рецидив стенокардии, а через 5 лет доля этих пациентов возрастает до 40% [5].

На сегодняшний день рядом авторов разработаны методические подходы к совершенствованию лекарственного обеспечения пациентов с острым инфарктом миокарда, а также предложены модели, позволяющие прогнозировать клинические результаты и затраты в рамках отдельных нозологий, в генезе которых отмечается патология сердечно-сосудистой системы. Эти исследования выявили проблему нерационального использования лекарственных средств. Однако, работы по оптимизации лекарственного обеспечения больных в постоперационном периоде, в т.ч. перенесших плановое шунтирование коронарных артерий, на сегодняшний день отсутствуют [3,4].

В связи с этим представляется актуальным проведение комплекса фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований

в рамках терапии сердечно-сосудистых заболеваний для формирования представления о применяемых схемах лечения в реальной клинической практике, а также определения их соответствия современным стандартам рациональной терапии.

Таким образом, создание модели эффективного использования денежных средств, базирующейся на принципах доказательной медицины на стадии реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями, и направленной на снижение процента инвалидизации и смертности населения на фоне обеспечения экономии ресурсов системы здравоохранения представляется весьма своевременной для современной российской медицинской и фармацевтической науки и практики.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. № 66 «Об утверждении стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».

2. Данные Федеральной службы государственной статистики за 2014-2015 гг.

3. Мищенко М.А. Методические подходы к совершенствованию лекарственного обеспечения больных острым инфарктом миокарда на основе фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований. – Пермь, 2009 г.

4. Решетько О.В. Оптимизация фармакотерапии больных с сердечно-сосудистой патологией на основании технологий фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии. – Волгоград, 2004 г.

5. Van Domburg RT, Foley DP, Breeman A, van Herwerden LA, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. Twenty-year clinical outcome – European Heart Journal, 2002.

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ПАТОЛОГИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Немятых О.Д., Сиукаева Д.Д., Кузьмина Н.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведен фармакоэпидемиологический анализ терапии детей с заболеваниями органов дыхания инфекционного генеза. Выявлено, что подходы

фармакологической коррекции инфекционных заболеваний дыхательной системы у педиатрических пациентов базируются на использовании антибактериальных препаратов, представленных преимущественно цефалоспоринами III поколения, что не всегда соответствует современным рекомендациям и часто проводится с использованием тактики выбора лекарственных средств без доказанной эффективности в детской популяции.

***Ключевые слова:*** *фармакотерапия, педиатрия, инфекционные заболевания органов дыхания.*

На сегодняшний день патологии органов дыхания инфекционного генеза занимают одну из лидирующих позиций в мировой клинической практике по частоте возникновения в педиатрии. Согласно статистике ВОЗ, пневмония входит в список 10 самых распространенных причин летальности во всем мире. При этом она является причиной смертности 15% детей в возрасте до 5 лет. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, распространенность и тяжесть последствий, развивающихся на фоне обозначенной категории заболеваний в педиатрии сегодня остаются на довольно высоком уровне [1,2].

В последние годы в России проведен ряд фармакоэпидемиологических исследований в плоскости фармакологической коррекции инфекционных заболеваний органов дыхания в амбулаторных условиях, а также в условиях стационара. Эти исследования обозначили проблему нерационального использования лекарственных средств, в частности полипрагмазию, на фоне которой в значительной степени повышается риск лекарственных осложнений, а также высокую частоту назначения антибактериальных препаратов. Однако, для детской практики подобных исследований не проводилось. В связи с этим, представляется актуальным проведение фармакоэпидемиологических исследований терапии инфекционных заболеваний органов дыхания в педиатрии для формирования представления об уровне резистентности к антибактериальным препаратам, применяемым в схемах лечения обозначенных патологий, а также определения соответствия современным стандартам рациональной антибактериальной терапии в педиатрии [3,4].

*Целью работы* было провести фармакоэпидемиологический анализ терапии патологий органов дыхания инфекционного генеза в педиатрической практике.

Исследования проведены на базе СПб ГБУЗ «Детская городская больница №22» г. Колпино. Отбор материалов для исследования проводился в рамках заданного фармакотерапевтического направления по номерам историй болезней пациентов, находившихся на лечении с 01.01.2015 по 31.12.2015 г.

Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ 124 историй болезней детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет с диагнозами «Внебольничная пневмония», «Острый бронхит», «Обструктивный бронхит», «Острый ринофарингит», «Острый фарингит», «Лакунарная ангина», находящихся на стационарном лечении в инфекционном отделении. В ходе исследования проанализированы параметры пациентов (пол, возраст, степень тяжести патологии), а также ассортимент лекарственных средств, используемых в рамках фармакотерапии, ее продолжительность, а также особенности тактики фармакокоррекции. При этом проводилась оценка соответствия спектра назначаемых лекарственных препаратов современным клиническим рекомендациям (протоколам лечения) и параметрам требуемой эффективности лечения [4,5].

Установлено, что инфекции нижних дыхательных путей (внебольничная пневмония, бронхиты) в общей структуре патологий органов дыхания инфекционного генеза составляют 82%, верхних (острый ринофарингит, острый фарингит, лакунарная ангина) – 18%. При этом маленькие пациенты, у которых зафиксировано развитие острого заболевания, соответствующего критериям диагноза «Внебольничная пневмония», составляют 55%, больные с бронхитами – 27%, а инфекции верхних дыхательных путей охватывают 18% случаев.

Распределение пациентов по гендерному критерию позволяет утверждать об отсутствии статистически значимого влияния пола на структуру заболеваемости в рамках исследуемого вопроса. Так, в историях болезней больных с инфекциями нижних дыхательных путей зафиксировано 51,5% мальчиков и 48,5% девочек, среди пациентов с пневмонией зарегистрировано 49% мальчиков и 51% девочек. Диагноз «Бронхит» обозначен для 58% мальчиков и 42% девочек. Диагнозы «Острый ринофарингит», «Острый фарингит», «Лакунарная ангина» отмечены у 48% мальчиков и 52% девочек.

Анализ возрастных показателей позволил установить, что 75% историй болезней содержат информацию о пациентах в возрасте до 7 лет. Продолжительность пребывания детей, находящихся на стационарном лечении с диагнозом «Внебольничная пневмония» достигает 22 дней, пациенты с бронхитами находились в стационаре до 9 дней. Терапия пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей длилась от 2 до 10 дней.

Полученные результаты свидетельствуют, что антибактериальную терапию получали 89,5% детей. При этом 76,6% антибактериальных средств представлены группой цефалоспоринов (цефалоспорины III поколения – 94,7%, цефалоспорины II поколения – 5,3%). Помимо цефалоспоринов использовались также макролиды (кларитромицин, азитромицин, клацид), амфениколы (левомицетин, флуимуцил-антибиотик), а также β-лактамные антибиотики (амоксиклав, флемоксин-солютаб).

Результаты фармакоэпидемиологического анализа показали, что при лечении инфекций органов дыхания в стационарных условиях применялись в качестве адъювантной терапии секретолитики и стимуляторы моторной функции дыхательных путей (либексин, стоптуссин, амброксол, флуифорт, экстракт корня алтея, лазолван, амбробене), адренергические средства (беродуал), глюкокортикостероиды (пульмикорт), антигистаминные препараты (фенистил, зиртек, цеттиризин, супрастин, димедрол, кларотадин, зодак), противодиарейные препараты (линекс, энтерол), адсорбенты (смекта, фильтрум), а также противомикробные (экофурил, энтерофурил), противовирусные (виферон, арбидол, циклоферон), дезинфицирующие средства и антисептики (протаргол, фурациллин-адреналиновые капли), перфузионные растворы (раствор Рингера, раствор глюкозы, изотонический раствор натрия хлорида), а также витаминные препараты (витамины группы В и С).

Установлено, что в случае комбинированной терапии антибиотиками, жаропонижающими, антигистаминными препаратами и иммуностимуляторами на фоне вирусных заболеваний процент аллергизации намного выше, чем при раздельном использовании химиотерапевтических средств.

Таким образом, проведенный фармакоэпидемиологический анализ в плоскости обозначенных патологий позволяет утверждать, что подходы фармакологической коррекции инфекционных заболеваний дыхательной системы у педиатрических пациентов базируются на использовании антибактериальных препаратов, представленных преимущественно цефалоспоринами III поколения. При этом терапия обозначенной категории больных не всегда соответствует современным рекомендациям и часто проводится с использованием тактики выбора лекарственных средств без доказанной эффективности в детской популяции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: evidence summaries. – 2014.

2. O.P. Gudzenko, O.D. Nemyatykh, I.I. Basakina. The invention of drugs for pediatrics: reality and prospects // The Pharma Innovation Journal. 2014. V.2. №12. P. 26-41.

3. Наркевич И.А. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, И.И. Басакина, Д.Д. Сиукаева // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3(16). С. 194-201.

4. Лобзин Ю.В. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным пневмококковой инфекцией с преимущественным поражением дыхательных путей. – 2015. – С. 31.

5. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. – Москва: Оригинал-макет, 2015. – 64 с.

## ИССЛЕДОВАНИЕ УСЛОВИЙ, ВЛИЯЮЩИХ НА ВЫДЕЛЕНИЕ ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ ИЗ МИЦЕЛИЯ ПРОДУЦЕНТА *STREPTOMYCES LAVENDULAE*

**Новикова Д.В., Колодязная В.А.**
**Санкт-Петербург государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Мониторинг уровня холестерина в сыворотки крови человека является важной частью диагностики большого количества различных заболеваний и проводится с использованием фермента холестеролоксидазы, получаемой только путём микробиологического синтеза. В работе представлены результаты исследования условий экстрагирования на выход фермента холестеролоксидазы из мицелия продуцента *Streptomyces lavendulae* и их влияние на её эффективность.

***Ключевые слова**: фермент, холестеролоксидаза, экстрагирование, поверхностно активные вещества.*

Пониженный или повышенный холестерин может говорить об огромном количестве заболеваний, таких как патологии почек, лёгких, костного мозга, цирроз или рак печени, сахарный диабет, рак поджелудочной железы. Поэтому ферментные тест-системы, определяющие холестерин, необходимы в медицинских исследованиях. Сейчас анализ на содержание холестерина сыворотки крови проводится в основном с помощью более чувствительных и удобных, чем предшествовавшие химические методы тест-систем с использованием ферментов. В тест-системы, служащие для определения холестерина, входит фермент холестеролоксидаза, получаемый путём микробного синтеза. Используемый в данной работе продуцент *Streptomyces lavendulae* накапливает фермент в периплазматическом пространстве своих клеток [1]. Сейчас японская фирма Toyoba выпускает высокоточные полностью автоматизированные диагностические системы, для определения уровня холестерина в крови, основанные на фермент-субстратном взаимодействии [2].

Холестеролоксидаза – это бифункциональный флавинадениннуклеотид(ФАД)-зависимый фермент микробного происхождения. Он обладает способностью специфически окислять спиртовую группу холестерина

с кислородом в качестве акцептора с выделением пероксида водорода в стехиометрических количествах [3]. Содержание перекиси затем можно определить фотометрически. На этой реакции основано лабораторное измерение содержания холестерина.

Однако в России производства фермента не существует. Актуальным становится вопрос разработки технологии получения данного фермента в нашей стране.

Данное исследование ставило перед собой задачи определить полноту экстрагирования фермента холестеролоксидазы из клеток продуцента и увеличить её за счёт подбора таких условий как концентрация детергента и время экстрагирования.

На первых этапах исследования определяли, остаётся ли какое-либо количество фермента холестеролоксидазы в клетках после первого экстрагирования. С этой целью определения полноты по стандартной методике был проведён ряд опытов, заключавшихся в последовательном экстрагировании фермента из уже отработанного мицелия (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение холестеролоксидазы в экстрактах

| Содержание Твина-80 в экстрагенте (0,15%) | | Содержание фермента, % |
|---|---|---|
| **1-е экстрагирование** | 0,46±0,05 | 86 |
| **2-е экстрагирование** | 0,038±0,004 | 12 |
| **3-е экстрагирование** | 0,010±0,001 | 1,6 |

Эксперименты показали, что более 10% фермента остаётся в клетках продуцента после первого экстрагирования, что является достаточно весомым количеством. В связи с полученными данными встал вопрос, может ли быть увеличено количество извлекаемого фермента в одну стадию.

В первую очередь детергент Твин-80, который был использован в предшествующих исследованиях, был сравнён с более мягким экстрагентом из того же семейства – Твином-60 и другим часто используемым для выделения мембранных белков экстрагентом – Тритон Х-100. Данные приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение холестеролоксидазы
в экстрактах при использовании различных экстрагентов

| | Твин-80 | Твин-60 | Тритон Х-100 | Вода |
|---|---|---|---|---|
| **1-е экстрагирование** | 0,55±0,06 | 0,40±0,04 | 0,42±0,04 | 0,25±0,03 |
| **2-е экстрагирование** | 0,073±0,007 | 0,052±0,005 | 0,027±0,003 | 0,015±0,002 |

Из данных таблицы 2 видно, что наибольшую активность и в первом и во втором экстракте даёт используемый ранее экстрагент Твин-80. Исследуемые экстрагенты не только уступают ему в общем количестве извлечённого фермента, но и проигрывают по соотношения между первым и вторым экстрактом. Основываясь на этом можно смело утверждать, что в дальнейших экспериментах не имеет смысла использовать один из вновь предложенных экстрагентов. В дальнейших экспериментах в качестве экстрагента использовали Твин-80. а именно – подбиралась оптимальное содержание Твина-80 в экстрагенте (табл. 3).

Таблица 3.

Зависимость полноты извлечение холестеролоксидазы от концентрации экстрагента Твин-80

| | Количество извлеченного фермента | | |
|---|---|---|---|
| | Твин-80 – 0,05% | Твин-80 – 0,15% | Твин-80 – 0,25% |
| **1-е экстрагирование** | 0,41±0,04 | 0,46±0,05 | 0,39±0,03 |
| **2-е экстрагирование** | 0,050±0,005 | 0,038±0,004 | 0,027±0,003 |

В опытах было установлено, что наилучшим из всех исследованных экстрагентов является Твин-80, взятый в концентрации 0,15%.

Далее в рамках данного исследования была выявлена зависимость полноты извлечения фермента от времени экстракции. Проведенные исследования показали, что в данной системе продолжительность экстрагирования равная 30 минутам является достаточной (рис. 1).

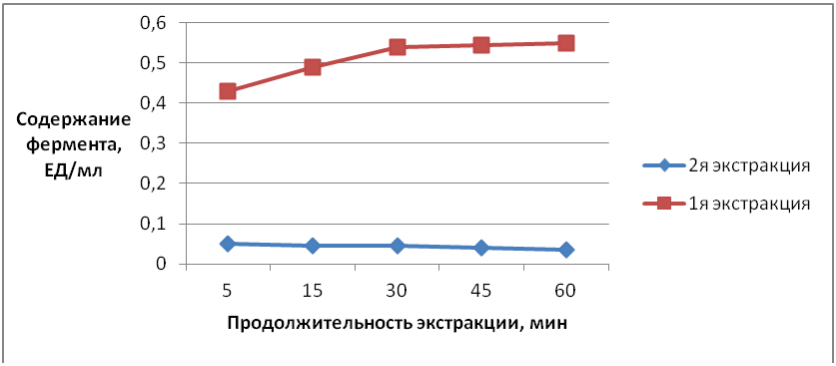



Рисунок 1. График зависимости содержания холестеролоксидазы в экстракте от продолжительности процесса экстрагирования.

**Заключение**

1. Из всех изученных экстрагентов оптимальным является Твин-80, используемый в концентрации 0,15%.

2. Изменение концентрации экстрагента не оказывает существенного влияния на извлечение фермента в процессе экстрагирования, но уменьшение концентрации поверхностно-активного вещества отрицательно сказывается на извлечении холестеролоксидазы в процессе первого экстрагирования.

3. Продолжительность экстрагирования равная 30 минутам является достаточной, для максимального извлечения фермента холестеролоксидазы в одну стадию экстрагирования.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Новикова Д.В. Выделение фермента холестеролоксидазы из биомассы продуцента // Д.В. Новикова, Колодязная В.А. Молодая фармация 2016.

2. ENZYME HOMEPAGE [Эл. ресурс]. – Режим доступа: http://www.toyobo-global.com/seihin/xr/enzyme/e_top.html (Дата обр.: 22.09.2016)

3. Иванов, А.С. Принципы ферментативного анализа липидов // А.С. Иванов, Клиническая биохимия. Методы диагностики и стандартизации. М.: ГУ НИИ им. В.Н. Ореховича, 2003.

4. Имшенецкий А.А. Разложение холестерина, содержащегося в крови человека, ферментным препаратом из Actinomyces lavendulae. / А.А. Имшенецкий, Л.Е. Никитин, Т.С. Назарова, Г.А. Ширшова, Л.Н. Мунтян // Прикладная Биохимия и Микробиология, 1979.

5. Аксельруд Г. А. Экстрагирование. Система твердое тело – жидкость / Г. А. Аксельруд, В. М Лысянский. – Л., 1994. – 256 с.

## ПРОИЗВОДСТВО И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЭКСТРАКТОВ ЧЕРЕДЫ ТРЁХРАЗДЕЛЬНОЙ ТРАВЫ, ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО ТРАВЫ И РЕПЕШКА ОБЫКНОВЕННОГО ТРАВЫ

**Новикова Е.К., Чачин Д.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В настоящем исследовании проведено количественное определение активных веществ и антиоксидантной активности в полученных сухих экстрактах череды трёхраздельной травы, золотарника канадского травы и репешка обыкновенного травы, для дальнейшей разработки комплексного лекарственного растительного средства на их основе.

***Ключевые слова:*** *сухой экстракт, антиоксидантная активность, репешок обыкновенный трава, череда трехраздельная трава, золотарник канадкий трава.*

В ходе эксперимента были проведены следующие испытания. Лекарственное растительное сырье, а именно: репешок обыкновенный, золотарник канадский и череду трехраздельную экстрагировали методом мацерации при нагревании. Экстрагенты – спирто-водные смеси различной концентрации: спир этиловый 40%, 50% и 70% соответственно. Соотношение сырье:экстрагент (1:20). Полученные вытяжки отфильтровывали и упаривали до получения сухого экстракта. Далее проводили количественное определение дубильных веществ в сухом экстракте репешка обыкновенного; флавоноидов в сухом экстракте череды трехраздельной; тритерпеновых сапонинов в сухом экстракте золотарника канадского спектрофотометрическим методом. Установлено содержание в сухих экстрактах : дубильных веществ в пересчете на танин 16,06% ±0, 85%; [3]; флавоноидов в пересчете на рутин 19,03% ± 0,74%; [5]; сапонинов в пересчете на β-эсцин 7,25% ±0,57%. [1] Также в ходе эксперимента были получены жидкие спирто-водные экстракты череды трехраздельной, золотарника канадского и репешка обыкновенного и определена их антиоксидантная активность по останадартной методике. [2] Таким образом мы получили следующие значения АОА для экстрактов из растительного сырья (см. табл. 1):

Таблица 1.

Значения АОА для экстрактов из растительного сырья

| № п/п | Лекарственное растительное сырье | АОА, мг/г |
|---|---|---|
| 1 | Череды трехраздельной трава | 9,568 |
| 2 | Репешка обыкновенного трава | 11,093 |
| 3 | Золотарника канадского трава | 10,315 |

Как видно из приведенных данных, исследуемые извлечения из растений обладают выраженной антиоксидантной активностью, превосходящей активность стандартного образца.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. – Изд. 11-е. – М. : Медицина. – Вып. 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – 1990. – 397 с.

2. Kurkin, AV Methods of quantitative determination of total flavonoids in the grass Repeshko pharmacy // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2011. Т. 45. № 1. С. 31-34.

3. Губанов, И. А. и др. 720. Agrimonia eupatoria L. – Репешок обыкновенный, или лекарственный // Иллюстрированный определитель растений Средней России. В 3 т. – М.: Т-во науч. изд. КМК, Ин-т технолог. иссл., 2003. – Т. 2. Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные). – С. 356.

4. Егоров, В.А. Гепатопротекторные и иммунотропные лекарственные средства: состояние и перспективы фармацевтического рынка / В.А. Егоров, Л.В. Мошкова, В.А. Куркин, И.К. Петрухина // Монография. – Самара: СамГМУ, 2000. 120 с.

5. Куркина, А.В. Методика количественного определения суммы флавоноидов в траве репешка аптечного // Химико-фармацевтический журнал. 2011. Т. 45. № 1. С. 31-34.

## ЛИСТЬЯ МОРОШКИ – ПЕРСПЕКТИВНОЕ СЫРЬЕ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ, СПОСОБСТВУЮЩЕГО НОРМАЛИЗАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

**Новикова П.В., Ефимова К.Н., Буракова М.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведено предварительное исследование полифенольного комплекса листьев морошки методом бумажной хроматографии. Результаты исследования наряду с литературными данными подтверждают перспективность подробного фитохимического и фармакологического исследования листьев морошки с целью разарботки состава и технологии лекарственной формы, предназначенной для комплексного лечения неосложненных инфекций мочевыделительной системы.

***Ключевые слова:*** *морошка, листья, диуретический, антимикробный, гель для приема внутрь.*

Урологические заболевания представляют собой серьезную медицинскую проблему. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в Российской Федерации болезни мочеполовой системы составляют 5-6 % в общей структуре заболеваемости и занимают 7 место в структуре смертности населения [1].

Самыми распространенными инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы являются циститы, уретриты, пиело-

нефриты – патологии, которые, по разным литературным данным, примерно в трети случаев переходят из острой формы в хроническую, что снижает качество жизни больных. При лечении хронических вялотекущих заболеваний особенно показано применение фитотерапевтических средств: несомненным преимуществом лекарственных растений перед синтетическими средствами является их мягкое и при этом комплексное действие, малая токсичность и, как следствие, возможность длительного применения [2].

Наиболее известное фармакопейное растительное сырье с мочегонным, дезинфицирующим и противовоспалительным действием, широко применяемое при данных заболеваниях – лист толокнянки и лист брусники. Однако при длительном применении препараты толокнянки и брусники могут вызывать раздражение почечных канальцев. Чтобы избежать побочного действия этих растений, их обычно используют в комплексе (т.е. чередуют) с другим официнальным растительным сырьем, обладающим аналогичными фармакологическими свойствами: лист березы, трава горца птичьего [2].

В качестве альтернативного сырья при лечении хронических циститов, пиелонефритов, уретритов для чередования с фитопрепаратами толокнянки и брусники мы предлагаем использовать листья морошки. На сегодняшний день, листья морошки не являются официнальным сырьем, но они входили в первую отечественную фармакопею в качестве диуретического средства [3].

Основными возбудителями неосложненных инфекций мочевыделительной системы являются грамотрицательные бактерии из семейства *Enterobacteriaceae* (а из них в большинстве случаев – *Escherichia coli*) [2].

По литературным данным, антимикробная активность листьев морошки в отношении кишечной палочки значительно выше, чем у травы горца птичьего и листьев березы – и сравнима с антимикробной активностью листьев толокнянки и брусники [4].

Таким образом, листья морошки являются перспективным объектом для создания лекарственной формы для комплексного лечения неосложненных инфекций мочевыделительной системы.

Планируется зарегистрировать полученную лекарственную форму как продукт лечебно-профилактического питания. Анализ рынка биологически активных добавок, применяемых при заболеваниях мочевыводящей системы, показал, что значительную долю рынка занимает измельченное растительное сырье. Недостатком такой формы выпуска является необходимость длительной подготовки перед непосредственным приемом, а также меньшая точность дозирования. Применение дозированных лекарственных форм (таблетки и капсулы), как правило, не сопровождается потреблением больными достаточного количе-

ства жидкости (а известно, что обильное питье является необходимой частью лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящей системы). Актуальной является разработка геля для получения раствора для приема внутрь. Лекарственная форма такого рода не представлена на рынке биологически активных добавок. На рынке диуретических лекарственных препаратов зарегистрирована единственная аналогичная лекарственная форма – импортный препарат «Фитолизин» (Польша) – паста для получения суспензии для приема внутрь с мочегонным, противовоспалительным и спазмолитическим действием. Проведенный анализ рынка подчеркивает актуальность создания предлагаемой формы геля, в том числе в свете политики импортозамещения.

Морошка-представитель семейства розоцветных. Довольно широко распространен в лесотундровой и таежной зонах европейской части СНГ и Сибири, на Дальнем Востоке [5].

В народной медицине листья морошки применяют при болезнях мочевого пузыря, кровохарканье, гастрите и злокачественных опухолях [5].

Основные группы соединений, обнаруженные в листьях морошки и, вероятно, определяющие ее биологическую активность – фенольные кислоты, флавоноиды, дубильные вещества [5]. На сегодняшний день подробные исследования химического состава листьев морошки не проводились.

Таким образом, листья морошки являются перспективным объектом для подробного фитохимического и фармакологического изучения.

На сегодняшний день нами было проведено предварительное исследование полифенольных соединений листьев морошки методом бумажной хроматографии. В листьях морошки обнаружены галловая кислота, эллаговая кислота и флавоноидные гликозиды – производные кверцетина (предполагаемый доминирующий компонент по значению Rf – это гиперозид). Согласно литературным данным, названные соединения в эксперименте проявляют антимикробные, противовоспалительные, антиоксидантные, свойства, что актуально для нас в свете разработки лекарственной формы. Перечисленные виды фармакологической активности спрогнозированы для галловой кислоты и гиперозида методом компьютерного моделирования (in silico). По литературным данным для гликозидов кверцетина, в том числе для гиперозида, описан диуретический эффект.

После подробного изучения химического состава листьев мы планируем составить проект фармакопейной статьи. Затем исследовать антимикробную, диуретическую и противовоспалительную активность. Следующим этапом исследования этапом является разработка состава и технологии экстракта морошки и геля на его основе. После стандартизации геля и проверки его фармакологической активности планируется подача заявки в Роспатент на получение патента на изобретение.

Потенциальный рынок БАД, влияющих на мочевыделительную систему составляет 0,9% от всего рынка БАД. Анализ топ-30 биологически активных добавок этой группы показал, что большинство средств этой группы производятся российскими компаниями, цены на них широко колеблются, а лидером продаж на данный момент является «Пролит».

Планируемая к разработке лекарственная форма на основе листьев морошки является конкурентоспособной на этом рынке ввиду оригинальности лекарственной формы. Потенциальными покупателями продукта на основе листьев морошки являются пациенты с неосложненными инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Цулукидзе М. Д. Анализ группы лекарственных препаратов, обладающих мочегонным действием, представленных на российском фармацевтическом рынке / М.Д. Цулукидзе // Молодой ученый. – 2015. – №24. – С. 277-282.

2. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей. – М., 2000. – 976 с.

3. Киселева Т. Л., Смирнова Ю. А. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества. – М.: Изд-во Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2009. – 295 с.

4. Thiem B., Goślińska O. Antimicrobial activity of *Rubus chamaemorus* leaves / B. Thiem, O. Goślińska // Fitoterapia. –2004. –Vol.5, Is.1. – P.93-93.

5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hydrangeaceae – Haloragaceae / Отв. ред. П.Д. Соколов. – Л. : Наука, 1987. – 326 с.

## ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПЛЕНКИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ С КИСЛОТОЙ ЯНТАРНОЙ И ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИДОМ

**Ножкина Н.Н., Симонян Е.В., Синицкий А.И.**
**Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация**

Подобран и обоснован оптимальный состав лекарственных пленок пролонгированного действия с кислотой янтарной и цетилпиридиния хлоридом.

***Ключевые слова:*** *лекарственные пленки, кислота янтарная, цетилпиридиния хлорид.*

Терапевтический эффект лекарственных средств различных фармакологических групп зависит от способа их введения. Для лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта используют различные способы введения лекарственных препаратов, однако они имеют определенные сложности, связанные с их коротким периодом действия. Из-за постоянного выделения слюны и десневой жидкости их сложно нанести на увлажненную поверхность слизистой оболочки полости рта. Поэтому принципиально новым и перспективным направлением является создание лекарственных форм с улучшенными биофармацевтическими свойствами – биорастворимых лекарственных пленок, которые позволяют значительно уменьшить дозы и расход лекарственных веществ, так как наносятся непосредственно на зону патологии или максимально близко к ней, и лекарственное вещество высвобождается в заданном месте. Преимущество пленок заключается в возможности их применения самими пациентами в домашних условиях в фазе активного лечения и ремиссии для профилактики воспалительных процессов.

Поэтому целью настоящего исследования является разработка и обоснование состава лекарственной пленки пролонгированного действия для применения в стоматологии.

Пленки относят к трансдермальным терапевтическим системам, работающих по принципу пассивной диффузии веществ через слизистую оболочку благодаря градиенту концентраций по обе стороны полупроницаемой мембраны, в качестве которой выступает слизистая оболочка [1]. В роли фармакологически активных веществ в составе лекарственных пленок используют различные соединения. Так, российскими производителями выпускается ряд биополимерных пленок «Диплен-Дента» с линкомицином, клиндамицином, гентамицином; метронидазолом; хлоргексидином; солкосерилом; лидокаином; пленки с комбинированным действием, содержащие хлоргексидин, дексаметазон и лидокаин [4]. Предложены состав и технология биополимерных пленок анестезирующего действия с анилокаином: «Анилгек», «Анилдиокс», «Анил», «Анилфур», обладающие анальгезирующим эффектом. Активно ведутся исследования по разработке фитопленок, в состав которых входят биологически активные вещества, полученные из лекарственного растительного сырья.

В состав разрабатываемых лекарственных пленок в качестве действующих веществ вводили кислоту янтарную и поверхностно-активный реагент – цетилпиридиний хлорид, обладающий противоналетным и антибактериальным действием. Действие кислоты янтарной направлено

на коррекцию энергетического и пластического обмена, защиту клеточных структур от перекисного и свободно-радикального окисления [2]. Цетилпиридиния хлорид применяется в качестве антисептического и дезинфицирующего средства для местного лечения инфекционно-воспалительных процессов в полости рта и горла, воспаления десен и слизистой оболочки полости рта (гингивит, стоматит) [3].

На первоначальном этапе осуществляли выбор полимеров для матриц-носителей, в качестве которых использовали метилцеллюлозу (МЦ), гидроксиметилцеллюлозу (ГМЦ), натрий карбоксиметилцеллюлозу (Na-КМЦ), поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), желатин и их сочетания друг с другом. Модельные образцы готовили методом испарения растворителя из водных растворов полимеров различных концентраций.

Анализ полученных стоматологических пленок проводили по общепринятым показателям: равномерность распределения поливочной массы по подложке, эластичность, адгезия, толщина пленок, отсутствие микротрещин и разрывов.

В результате отсеивающего эксперимента установлено, что в композициях на основе Na-КМЦ различных концентраций проявляется химическая несовместимость компонентов пленки. Пленки на основе ПВП и ГМЦ получаются липкие, неэластичные и тонкие. Оптимальными свойствами обладали пленки, приготовленные на растворе желатина 5%. При выборе оптимальной концентрации желатина установлено, что повышение его концентрации ведет к ухудшению технологических показателей (образуются толстые и липкие пленки), уменьшение концентрации – ведет к снижению эластичности. Желатиновая основа обеспечивает за счет собственной адгезии прочную фиксацию пленки при намокании, и это же свойство желатина придает способность лекарственному средству поглощать патологический экссудат в сочетании с гемостатическим эффектом. Высокая вязкость желатиновой пленки способствует достаточно длительному высвобождению действующих веществ, что сокращает число приемов лекарственного средства. Снижение микробной контаминации биополимера осуществляется за счет введения в состав пленочной массы цетилпиридиния хлорида.

В качестве вспомогательных веществ в состав пленочной массы были введены пластификаторы: ПЭГи с различной молекулярной массой, твин-80, глицерин. Было установлено, что лучшим пенетратором является глицерин, добавленный в количестве 5%, поскольку в данной композиции наблюдается максимальное высвобождение действующих веществ (для кислоты янтарной – 65% в течение 45 минут; для цетилпиридиния хлорида – 82% за это же время).

Адсорбционную активность пленок, удовлетворяющих технологическим параметрам, оценивали по способности сорбировать краситель метиленовый синий. Пленки на основе желатина с добавлением пластификатора глицерина обладают достаточной адсорбционной активностью (не менее 0,03 г метиленового синего).

Кинетику высвобождения действующих веществ из пленочной массы исследовали кондуктометрическим методом, основанным на измерении электропроводимости веществ, которая находится в прямолинейной зависимости от концентрации в растворе ионизированного вещества. Возможность использования кондуктометрии обусловлена способностью активных компонентов пленочной массы диссоциировать в водной среде с образованием ионов. Методом кондуктометрии установлено, что максимальное и пролонгированное высвобождение кислоты янтарной наблюдается из пленок на основе желатина в присутствии пластификатора глицерина. Установлено, что разработанная ЛП относится к пролонгированным матричным системам диффузионного типа, скорость высвобождения из которых действующих веществ определяется составом полимерной матрицы.

Полученные стоматологические пленки представляют собой прозрачные эластичные пластины с характерным запахом, без механических включений и пузырьков воздуха, толщиной 0,280 ± 0,015 мм. Коэффициент усушки составляет 9,6, остаточная влажность равна 4±0,2%, значение pH составляет 7,1.

Таким образом, на основании проведенных исследований был разработан оптимальный состав лекарственных пленок с кислотой янтарной и цетилпиридиния хлоридом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Голованенко А.Л. Основные подходы к стандартизации пленок лекарственных / А.Л. Голованенко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С.123-125.

2. Симонян Е.В. Влияние новых лекарственных форм кислоты янтарной на процессы свободнорадикального окисления / Е.В. Симонян, Ю.В. Шикова // Успехи современного естествознания. – 2014. – №12. – С. 231-234.

3. Соловьева А.М., Лях Е.Е., Шумов К.А. Клиническая оценка противовоспалительной и противоналетной эффективности ополаскивателя на основе цетилпиридиний хлорида// Научно-практический журнал Институт Стоматологии. – 2014. – №1 (62)

4. Царев В.Н., Ушаков Р.В., Плахтий Л.Я., Чухаджан Г.А. Применение адгезивных плёнок «Диплен-Дента» в комплексном лечении пародонтита. – М., УМО МЗ РФ. – 2002. – 89 с.

# РЕАКЦИИ 1,3-ОКСАЗИН-6-ОНОВ С БЕНЗТИАЗОЛ-2-ИЛГИДРАЗИНОМ

**Овсянникова Л.Н., Фам Ань Туан,**
**Ксенофонтова Г.В., Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

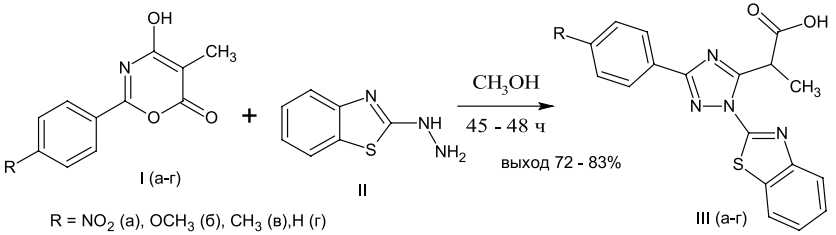
Разработан новый способ получения 1,2,4-триазолов путём взаимодействия 2,5-замещённых 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с бензтиазол-2-илгидразином в среде безводного полярного органического растворителя.

***Ключевые слова:*** *1,2,4-триазол, 1,3-оксазин-6-он, бензтиазол-2-илгидразин.*

Ранее [1,2,3,4,5] на кафедре органической химии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии были получены 1,3-оксазины с различными заместителями (2-арил, 2-алкилсульфанил, 2-метокси) исследование которых показало, что они обладают различными видами биологической активностью (анальгетической, седативной, антимикробной). Были изучены их некоторые химические свойства.

Нами впервые изучена реакция 2,5-замещенных-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-она (I) с бензтиазол-2-илгидразином (II) в среде безводного полярного органического растворителя (метанола) без нагревания при постоянном перемешивании в течение 45-48часов. Реакция протекает с раскрытием по С2 оксазинового цикла, и приводит к образованию производного 1,2,4-триазола (III). Выход составил 72-83%. (схема 1)

Схема 1

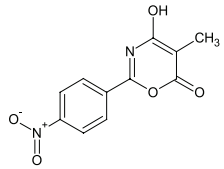
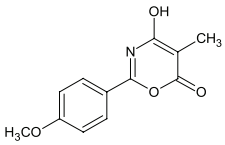
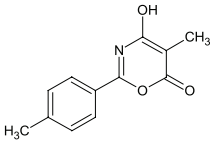
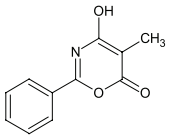



Контроль реакций осуществлялся методом тонкослойной хроматографии. Строение синтезируемых соединений было доказано методами ЯМР $^{1}$Н, $^{13}$С, ИК- спектроскопией.

С целью прогноза биологической активности все полученные соединения были обработаны с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), используя веб-сервис http://pharmaexpert.ru/passonline на различные виды биологической активности. Результаты показали высокую вероятность противомикробной, противогрибковой, противовирусной, антигельминтной, активности. В исследуемых 1,3-оксазин-6-онах имеется три потенциально реакционно-способных центра $C^2$, $C^4$, $C^6$ в реакциях с бензтиазол-2-илгидразином. Для обоснования реакционной способности нами были проведены квантово-химические расчёты зарядов и вкладов атомных орбиталей исходных 1,3-оксазин-6-онов в низшие свободные молекулярные орбитали полуэмпирическим методом PM3 (табл. 1).

Таблица 1.

Квантово-химические расчёты

| Соединение |  |  |
|---|---|---|
| q ($C^2$) | 0,194 | 0,230 |
| q ($C^4$) | 0,201 | 0,212 |
| q ($C^6$) | 0,429 | 0,431 |
| W ($C^2$) | 0,383 | -0,509 |
| W ($C^4$) | -0,220 | 0,354 |
| W ($C^6$) | 0,040 | -0,074 |
| Соединение |  |  |
| q ($C^2$) | 0,223 | 0,219 |
| q ($C^4$) | 0,210 | 0,208 |
| q ($C^6$) | 0,430 | 0,430 |
| W ($C^2$) | 0,501 | 0,505 |
| W ($C^4$) | -0,347 | 0,351 |
| W ($C^6$) | 0,073 | -0,074 |

Из данной таблицы видно, что максимальный заряд сосредоточен на атоме $C^6$, но как было показано в эксперименте реакция протекает по $C^2$, что согласуется с квантово-химическими расчётами вклада атомных орбиталей в низшие свободные молекулярные орбитали (НСМО). Реакция является орбитально – контролируемой.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Захс В.Э., Яковлев И.П., Ивин Б.А. Исследование азинов и азолов. 61. О взаимодействии малонилдихлорида с ароматическими амидами.// ХГС. – 1987; 3:382-385.

2. Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П., Захс В.Э. Взаимодействие метилтиокарбамата с незамещенным малонилхлоридом. Влияние условий на направление реакции.// Журнал общей химии. – 2006; Т.76(1): 135-136.

3. Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П., Захс В.Э. Синтез 5-алкил(арил)-2-алкилсульфанил(алкокси)-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов.// Журнал общей химии. 2005; Т.75(3):46.

4. Овсянникова Л.Н., Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П., Семакова Т.Л.// Ж. Орг. хим. – 2016; Т52 (4): 617-618.

5. Овсянникова Л.Н., Б.Ю. Лалаев // Тезисы докл. II Всерос. науч. конф. студентов и аспирантов с международным участием «Инновации в здоровье нации», СПб, 2014 г. С. 503-505.

## КОНЦЕПЦИЯ РАЗРАБОТКИ СТРАТЕГИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ В ОБЛАСТИ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

**Орлов А.С.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Представлено описание концепции разработки стратегических решений в области ценообразования на лекарственные препараты и доказана необходимость ее использования различными субъектами фармацевтического рынка. Для каждого этапа предлагаемой концепции изложена совокупность составляющих его задач, комплексное решение которых должно способствовать принятию обоснованных и эффективных стратегический решений в сфере ценообразования на фармацевтическом рынке.

***Ключевые слова:*** *стратегические решения в области ценообразования на лекарственные препараты, фармацевтический рынок, концепция разработки стратегических решений.*

Наиболее сложными и ответственными управленческими решениями, принимаемыми в сфере ценообразования на фармацевтическом рынке, являются стратегические решения. Это объясняется тем, что стратегические решения ориентированы на длительную перспективу, инновационны по своей природе, сопряжены со значительными неопределенностями и характеризуются высокой степенью риска, обладают множеством альтернативных вариантов реализации и могут иметь серьезные и долгосрочные последствия. Эффективность стратегических решений во многом определяется не быстротой и своевременностью их принятия, а степенью обоснованности и качественной проработкой всех взаимосвязанных вопросов. В то же время целый комплекс вопросов и задач, связанных с подготовкой, принятием и реализацией стратегических решений, пока остается мало изученным и разработанным [1]. Во многом это определяется тем, что в нашей стране в силу исторических условий стратегический менеджмент как инструмент управления находится в стадии становления, в том числе и в фармацевтической отрасли. Вместе с тем отсутствие научно обоснованных подходов и концепции разработки стратегических решений в сфере ценообразования является одной из наиболее острых проблем на российском фармацевтическом рынке в современных условиях. В результате этого разработка и принятие управленческих решений по вопросам ценообразования государством и другими субъектами отечественного фармацевтического рынка осуществляется методом проб и ошибок. В связи с этим для принятия грамотных и обоснованных стратегических решений в области ценообразования на фармацевтическом рынке требуется разработка и применение многоэтапной концепции, состоящей из последовательно решаемых исследовательских задач, среди которых важная роль отводится аналитической составляющей, предполагающей необходимость использования современного информационного и методологического обеспечения и проведения комплекса ценовых исследований, включающего анализ потребительского спроса и ценовой конкуренции, оценку ценовых рисков и прогнозирование ценовых изменений.

Концепция разработки стратегических решений в области ценообразования на фармацевтическом рынке должна состоять из пяти этапов. На первом этапе осуществляется целеполагание, состоящее в определении общих долгосрочных и конкретных текущих целей, в качестве которых могут быть выбраны увеличение объемов продаж, повышение прибыли, обеспечение выживаемости, стабильности, максимизация текущих финансовых результатов и прочие.

На втором этапе концепции требуется формирование необходимого информационного обеспечения. На фармацевтическом рынке ценовая информация имеется лишь в ограниченных количествах и является весьма

дорогостоящим ресурсом, поэтому ее получение в достаточном объеме для принятия обоснованных стратегических решений по вопросам ценообразования на лекарственные препараты (ЛП) требует научного подхода, деловой активности и целенаправленной деятельности [2,3]. Ценовая информация имеет внутренние и внешние источники формирования. К внутренним источникам ценовой информации относятся бухгалтерская и статистическая отчетность, в которых содержатся данные о текущих затратах на производство и реализацию продукции, расходах на продвижение и сбыт, соотношении между переменными и условно-постоянными затратами, структуре себестоимости различных видов продукции, суммарных объемах продаж в натуральном и стоимостном выражениях, составе потребителей и объемах приобретаемых ими видов продукции, маркетинговых мероприятиях, рекламных акциях и размерах предоставляемых скидок, ценах на продукцию и ее динамике. Внешние источники ценовой информации более многочисленны и разнообразны. К ним относятся официальные государственные источники, общие источники социально-экономической и деловой информации, источники участников рынка, а также специализированные источники фармацевтической информации. К официальным государственным источникам относятся официальные статистические данные, издания, публикации и сайты государственных органов законодательной и исполнительной власти и организаций, которым переданы функции их информационных источников. К общим источникам информации относятся социально-экономические и деловые издания, базы данных и аналитические отчеты универсальных исследовательских компаний, материалы исследовательских институтов и групп, в которых приводится полезная ценовая информация. Важным информационным ресурсом являются источники самих участников фармацевтического рынка, включающие размещаемые в открытом доступе коммерческие предложения, прайс-листы, годовые отчеты. Специализированные источники фармацевтической информации включают в себя профессиональные фармацевтические периодические издания. Например, в изданиях «Ремедиум», «Фармацевтический вестник», «Новая аптека. Эффективное управление», «Фармация» приводятся регулярные результаты анализа ценовой динамики на фармацевтическом рынке, а «ФармАналитик» и «ФармИндекс» регулярно публикуют информацию о коммерческих предложениях и ценах на лекарства. К другим источникам специализированной информации относятся справочники и базы данных лекарственных средств, а также исследовательские компании. Ведущие исследовательские фармацевтические компании «Ай Эм Эс Хэлс», «Группа ДСМ», «Аналитическая компания «АРЭНСИ Фарма», «ИНЭК-Аудит», «Астон Консалтинг» проводят регулярные исследова-

ния конечных потребителей, аудиты розничного и госпитального рынка, получают результаты ценовой динамики российского фармацевтического рынка в целом и его отдельных сегментов. Создание должного информационного обеспечения представляет собой важную задачу, успешное решение которой создает предпосылки для объективной реализации последующих этапов концепции и в конечном итоге способствует принятию обоснованных и эффективных стратегических решений в области ценообразования на лекарственные средства.

На третьем этапе концепции разработки стратегических решений в области ценообразования на фармацевтическом рынке должен проводиться стратегический анализ факторов внешней и внутренней среды. В рамках стратегического анализа внешней среды важную роль выполняют анализ потребительского спроса и ценовой конкуренции на фармацевтическом рынке [4]. Изучение спроса, как одной из основных характеристик потребительского поведения, имеет большое значение для принятия стратегических решений в области ценообразования на фармацевтическом рынке. Чувствительность спроса к изменению цен на лекарственные препараты оценивается на основании коэффициента эластичности спроса по цене, под которым понимается мера реакции объема спроса на относительное изменение цены. В рамках изучения потребительского спроса, подверженного на фармацевтическом рынке значительным колебаниям, для принятия обоснованных стратегических решений требуется также проводить анализ структурных изменений в потреблении ЛП и анализ сезонности в продажах лекарств и в ценовых изменениях. Фармацевтический рынок России характеризуется быстрыми изменениями структуры потребления лекарств, вызванными периодическим появлением новых и исчезновением устаревающих ЛП, переменчивостью потребительских предпочтений, ростом реальных денежных доходов населения и увеличением доли расходов на медикаменты, значительной модификацией структуры заболеваемости и реформированием системы государственного регулирования лекарственного обращения. В связи с этим при формировании цен на лекарственные препараты в длительной перспективе обязательно необходимо учитывать и оценивать интенсивность структурных изменений в потреблении лекарств в интересующих сегментах фармацевтического рынка, направленность вектора смещения потребительского спроса в сторону дорогих или дешевых препаратов, а также степень влияния структурных сдвигов на ценовую динамику. Выявление лекарств с сезонным характером продаж и анализ структуры сезонных колебаний позволяют прогнозировать динамику изменения объемов реализации, выбирать оптимальные методы ценового стимулирования сбыта для лекарств сезонного спроса и в целом способствуют оптимизации

процесса ценообразования. Анализ ценовой конкуренции на фармацевтическом рынке включает в себя анализ ценовой концентрации продаж, установление соотношения факторов ценовой и неценовой конкуренции, а также ценовый анализ, который предполагает определение индивидуальных показателей ценовой динамики для отдельных ассортиментных позиций ЛП, анализ общих тенденций ценовых изменений на фармацевтическом рынке, а также дифференцированный анализ динамики цен в разрезе агрегированных групп ЛП и ценовых диапазонов.

После проведения стратегического анализа и получения в результате этого дополнительной информации, благодаря которой принимаемые стратегические решения становятся более взвешенными и обоснованными, на следующем этапе осуществляются анализ ценовых рисков и ценовое прогнозирование. Под ценовым риском понимается вероятность потери компанией части своих доходов в результате установления той или иной цены на лекарственный препарат. Наиболее важным в процессе управления рисками ценообразования считается выявление факторов риска и их количественная оценка. Важно отметить, что, несмотря на высокую значимость управления рисками в фармацевтической отрасли, многие российские фармацевтические компании ограничиваются лишь качественной оценкой рисков своей деятельности, не уделяя при этом должного внимания оценке ценовых рисков. Главным препятствием для эффективного управления ценовыми рисками в фармацевтической сфере является отсутствие сформированной культуры риск-менеджмента в нашей стране в целом, а также научно обоснованной методологии, разработка которой является актуальной исследовательской задачей. Ценовое прогнозирование дает возможность предвидеть развитие ценовой ситуации и позволяет получить дополнительную информацию о возможных колебаниях цен на рынке. Результаты прогнозирования динамики цен на фармацевтическом рынке используются всеми хозяйствующими субъектами для разработки эффективных мер противодействия основным конкурентам, стимулирования сбыта продукции и в целом для принятия обоснованных стратегических решений в области ценообразования на ЛП.

На завершающем этапе концепции осуществляется окончательное принятие стратегического решения в области ценообразования на ЛП, а впоследствии требуется проведение контроля за его реализацией. В случае корректировки поставленных целей, изменения потребительского спроса, условий конкуренции, государственного регулирования необходимо внесение своевременных корректив в ранее принятые стратегические решения.

Концепция разработки стратегических решений в области формирования цен на фармацевтическом рынке является сложным и вопроизво-

димым процессом, требующим постоянного изучения рыночной конъюнктуры, действий конкурентов в сфере ценообразования, сравнения планируемых и достигаемых результатов и проведения на этой основе необходимых корректировок и уточнений с учетом анализа всей совокупности факторов ценообразования. Вместе с тем использование предлагаемой концепции обеспечит различных субъектов фармацевтического рынка надежным инструментом для принятия научно обоснованных и эффективных стратегический решений в области ценообразования на ЛП, будет способствовать реализации стратегии импортозамещения и в целом позволит ускорить переход отечественной фармацевтической отрасли на инновационную модель развития.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Шеметов П.В., Радионов В.В., Чередникова Л.Е., Петухова С.В. Управленческие решения: технология, методы и инструменты : учебное пособие. – М.:. Омега-Л, 2010.

2. Соколов Б.И., Лин А.А., Орлов А.С. Фармацевтический рынок: структурные особенности в России // Проблемы современной экономики. – 2012; №4 (44):336 – 341.

3. Орлов А.С. Фундаментальные особенности фармацевтического рынка России // Новая аптека. Эффективное управление. – 2014; №8:11-14.

4. Орлов А.С. Проведение ценовых исследований фармацевтического рынка как важный фактор повышения конкурентоспособности фармацевтических компаний // Труды Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Стратегическое управление организациями: методы повышения конкурентоспособности», 20.03.14 – 21.03.14 / Санкт-Петербургский государственный политехнический университет. – СПб: СПбГПУ, 2014. – С. 262-264.

## КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСООТВЕТСТВИЙ ТРЕБОВАНИЯ GMP КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА АУДИТА ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВ

**Орлов В.А., Трофимова Е.О.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Рассмотрена актуальность разработки методических подходов к классификации несоответствий, выявляемых по результатам GMP-инспектирования (аудита) производителей лекарственных средств, а также к

определению статуса производителей на основании выявленных несоответствий.

***Ключевые слова:*** *производители лекарственных средств, правила надлежащей производственной практики (GMP), инспектирование (аудит) производства.*

Одним из ключевых этапов «жизненного цикла» лекарственного средства (ЛС) является процесс его производства. Именно на этом этапе лекарство приобретает те свойства, которые определяют его качество, эффективность и безопасность для пациента. Для обеспечения данных условий требуется четкое выполнение определенных (регламентированных) технологических процедур и соблюдение принципов надлежащих практик, прежде всего – надлежащей производственной практики (GMP).

Целью внедрения принципов GMP при производстве ЛС явилась необходимость минимизации рисков выпуска в обращение продукции с дефектами качества. Теоретически исключить возможность выпуска такой продукции на рынок после завершения ее производства возможно, но лишь при условии 100% контроля всей продукции. В реальности данный способ неприменим для большинства типов ЛС, т.к. контроль в превалирующем большинстве случаев требует вскрытия упаковки ЛС, а значит, является «разрушающим».

Именно этот факт в середине 20-го века послужил причиной внедрения в фармацевтическое производство так называемых «надлежащих практик», которые представляют собой комплекс превентивных мер, направленных на минимизацию рисков появления продукции с дефектами качества. Вполне понятно, что данный подход не способен 100% гарантировать отсутствие дефектов качества продукции, однако, наряду с проводимым выборочным контролем, он является на сегодняшний день общепринятым для производства ЛС [1].

Для подтверждения соответствия производителей ЛС современным требованиям правил GMP необходимо осуществление процедур инспектирования, которые, как правило, выполняются уполномоченными регуляторными органами – как внутригосударственными (например, при осуществлении процедур лицензирования), так и внешними (например, при оценке возможности экспорта ЛС за рубеж). В России функции инспектирования производителей ЛС, как иностранных, так и отечественных, в настоящее время возложены на Министерство промышленности и торговли РФ.

На сегодняшний день инспектирование производства ЛС, производимых в России и за ее пределами, является одной из приоритетных задач

государственной политики в сфере обеспечения допуска в обращение только качественных, безопасных и эффективных ЛС. Именно для этих целей в России был создан фармацевтический инспекторат.

В свою очередь для обеспечения надлежащей работы фармацевтического инспектората необходимо создание ряда условий, среди которых следует отметить следующие:

• наличие полноценной нормативно-правовой базы, регламентирующей основные принципы и механизмы работы инспектирующего органа;

• создание службы фармацевтического инспектората;

• подготовка и обучение фармацевтических инспекторов;

• взаимодействие регуляторных органов в сфере обращения ЛС для обеспечения доступа к необходимой информации о ЛС (например, материалам регистрационного досье, данным по фармаконадзору и т. д.).

Среди широкого спектра нормативно-правовых документов, который необходим для функционирования фармацевтического инспектората, следует отметить процедуры, детально описывающие не только непосредственно механизмы инспектирования, но и методологию оценки результатов инспектирования. Это в свою очередь включает в себя процедуры по категоризации/ранжированию несоответствий, выявляемых при инспектировании. Очевидно, что от того каким образом оцениваются выявленные несоответствия, напрямую зависят результаты инспектирования. Именно поэтому подобная методология, используемая фармацевтическим инспекторатом в своей работе, должна быть максимально детальной и понятной.

В разное время в мире возникали попытки разработки и внедрения подобных методик. В частности, существует документ Министерства здравоохранения Канады – «Risk Classification of Good Manufacturing Practices (GMP) Observations» [2], предлагающий варианты классификации тех или иных несоответствий с конкретными примерами. Отметим, что в настоящее время в разработке также находится руководство PIC/S (Конвенции о сотрудничестве фармацевтических инспекций) по классификации несоответствий, выявляемых при инспектировании производителей на соответствие требованиям GMP.

На сегодняшний день в России не представлено нормативно-правовых документов или методических руководств по тематике классификации выявляемых несоответствий при GMP-инспектировании. Разработка подобного документа является необходимым условием объективности и адекватности интерпретации результатов инспектирования производителей ЛС на соответствие требованиям надлежащей произ-

водственной практики, а также гармонизации процедур оценки производителей по результатам добровольных аудитов на соответствие GMP, самоинспекций и пр.

В связи с этим актуальным направлением научно-практических исследований в сфере фармации является разработка методики классификации несоответствий, выявляемых по результатам GMP-инспектирования (аудита) производителей ЛС, а также формирование рекомендаций по определению статуса производителей с целью совершенствования процедур инспектирования, которые осуществляются фармацевтическим инспекторатом и экспертными организациями, занятыми в сфере GMP-аудита.

Комплекс научных исследований предполагает анализ: регуляторной базы (зарубежной и отечественной), регламентирующей процесс GMP-инспектирования производителей ЛС; результатов инспектирования производителей ЛС в РФ и за рубежом, проведенного отечественным инспекторатом; вероятных последствий основных (типовых) отклонений, определяемых как несоответствия требованиям GMP, а также последствий их возможного влияния на качество, эффективность и безопасность производимых ЛС.

В качестве практического выхода таких исследований должны стать практические руководства для GMP-инспекторов и аудиторов по оценке, классификации выявляемых несоответствий и определению статуса соответствия производителей ЛС современным требованиям надлежащей производственной практики. Методические разработки должны содержать конкретные примеры анализируемых отклонений, предлагаемые критерии оценки и рекомендации по их использованию при инспектировании (аудите) различных типов фармацевтических производств. Поскольку базой для методических разработок должны стать наиболее современные и актуальные достижения в работе зарубежных GMP-инспекторатов, данное направление исследований будет способствовать дальнейшей гармонизации процессов GMP-инспектирования, применяемых в РФ и в мировом сообществе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мешковский А.П. и др. Первые правила: зарождение концепции фармацевтического качества // Ремедиум. – 2013; №4:.34-38.

2. Risk Classification of Good Manufacturing Practices (GMP) Observations: GUI-0023/ Health Products and Food Branch Inspectorate, 09.11.2012. Режим доступа: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0023-eng.pdf.

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТИЛ[(4,6-ДИГИДРОКСИПИРИМИДИН-2-ИЛ)ТИО]АЦЕТАТА С РЕАКТИВОМ ВИЛЬСМАЙЕРА-ХААКА

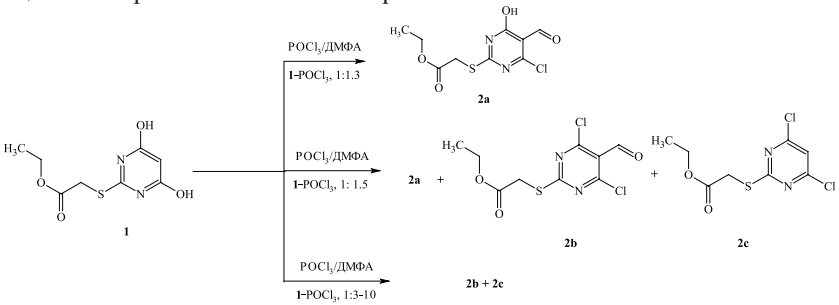
**Офицерова Е.С., Шкляренко А.А., Яковлев И.П., Федорова Е.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия**,
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Отработана реакция введения формильной группы по Вильсмайеру-Хааку, а также разработана методика разделения смеси продуктов реакции с помощью колоночной хроматографии, наполненной сорбентом.

***Ключевые слова:*** *формилирование, реакция Вильсмайера-Хаака, реактив Вильсмайера,синтон, колоночная хроматография.*

Введение в молекулу гетероциклического соединения формильной группы дает возможность наращивания цикла, конденсации с другими органическими соединениями с целью получения и изучения свойств биологически активных веществ. Нами были проведены реакции формилирования по Вильсмайеру-Хааку этил[(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил) тио]ацетата **1**, представляющего интерес для синтетической химии в качестве синтона для получения более сложных конденсированных систем [1]. В ходе работы при изменении мольного соотношения хлорокиси фосфора (количество взятого на реакцию диметилформамида оставалось неизменным) были получены различные продукты реакции (схема). Было выявлено, что параллельно с процессом формилирования соединения **1** протекает нуклеофильное замещение одной или двух гидроксильных групп в пиримидиновом кольце на атом хлора [2].

Схема 1. Взаимодействие этил[(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)тио] ацетата **1** с реактивом Вильсмайера



При изменении мольного соотношения субстрат **1**-хлорокись фосфора образуются различные продукты реакции (схема 1, таблица 1). Формилирование соединения **1** при мольном соотношении субстрат **1**-хлорокись фосфора 1:7.25 приводит к образованию смеси продуктов **2b,c** (таблица, №4). Дальнейшее увеличение избытка хлорокиси фосфора приводит к снижению количества соединения **2b** в образующейся смеси (таблица, №5). Снижение количества хлорокиси фосфора по отношению к субстрату **1** приводит к образованию монохлорпроизводного **2a** (таблица 1, №1 и 2). При мольном соотношении субстрат **1**-хлорокись фосфора 1:1 реакция не идет.

Таблица 1.

Зависимость соотношения продуктов реакции
от избытка хлорокиси фосфора

| № п/п | Соотношение **1**–$POCl_3$, моль/моль | Продолжительность реакции, ч | Продукты реакции | Выход или соотношение продуктов реакции, % |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1:1.3 | 2 | **2a** | 62 |
| 2 | 1:1.5 | 2 | **2a** +**2b** + **2c** | 37 : 38 : 23 |
| 3 | 1:3 | 2 | **2b**+ **2c** | 61 : 38 |
| 4 | 1:7.25 | 6 | **2b**+ **2c** | 40 : 60 |
| 5 | 1:10 | 6 | **2b**+ **2c** | 20 : 80 |

**Общая методика формилирования этил[(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)тио]ацетата:** К суспензии 1.0 г (4.3 ммоль) этил[(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)тио]ацетата **1** в 15 мл бензола при охлаждении и при интенсивном перемешивании добавили смесь хлорокси фосфора (в соответствии с данными таблицы: соотношение **1** -$POCl_3$) и 1.2 мл (15.5 ммоль) диметилформамида. Реакционную массу нагрели до 70-80 ºС и выдержали 2 ч. Охладили, добавили мелко расколотый лед (50 г) и перемешивали 1 ч. Разбавили бензолом (10 мл). Слои разделили. Водный слой дважды экстрагировали бензолом (2x5 мл). Объединенные экстракты сушили, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке, заполненной Silica 60 (элюент – этилацетат-гесан, 1:8 по объему).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брукштус А., Садаускас Т., Тумкавичюс С. 5Н-бензимидазо[2,1:2,3][1.3]тиазино[6,5-*a*]пиримидин и бензимидазо[2,1-*b*]пиримидо[5,4-*f*][1,3,4]тиадиазепин – новые гетероциклические системы. // ХГС. – 1996; 3: 427-429.

2. Frank Seela, Herbert Steker. Synthesis of 2'-Deoxyribofuranosides of 8-Aza-7-deazaguanine and Related Pyrazolo[3,4-d]pyrimidines. // Helvetica Chimica Acta. – 1986; 69: 1602-1613.

## УЛУЧШЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОКРИСТАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ

**Перлович Г.Л.**
**Институт химии растворов им. Г.А. Крестова**
**Российской академии наук**
**Иваново, Российская Федерация**

Показано преимущество сокристальной технологии увеличения растворимости плохо растворимых лекарственных соединений по сравнению с технологией получения разных полиморфных модификаций

***Ключевые слова:*** *сокристаллы, скрининг, растворимость, увеличение растворимости.*

Одной из серьезных проблем при разработке лекарственных соединений является их плохая растворимость. Анализ литературы показывает, что около 40 % веществ, представленных на рынке, и 70 % соединений, находящихся на стадиях разработки в компаниях, имеют плохую растворимость в водных средах. Это существенно снижает биодоступность, терапевтическую эффективность лекарственных препаратов и способствует появлению побочных эффектов. Следовательно, создание научных основ получения растворимых форм лекарственных соединений, посредством поиска закономерностей изменения физико-химических характеристик соединений в кристаллах и растворах, является актуальной задачей. Накопленные теоретические и экспериментальные сведения о связи между кристаллической структурой, физико-химическими характеристиками и фармакологической активностью химических соединений позволяют не только целенаправленно модифицировать структуру известных лекарственных соединений в сторону улучшения их свойств, но и способствуют поиску принципиально новых биологически активных веществ. Корректировка свойств растворимости и проницаемости может осуществляться с использованием новых технологий. Одним из таких подходов является создание сокристаллов фармацевтического назначения.

Сокристаллы представляют собой супрамолекулярные системы, где одним из компонентов является плохо растворимый, активный фармацев-

тический ингредиент (API ) (лекарственная молекула). В качестве второго компонента выступает молекула хорошо растворимого соединения, которая полностью усваивается организмом и участвует в ферментативных процессах. Такие хорошо растворимые вещества принадлежат к GRAS (**G**enerally **R**egarded **A**s **S**afe) списку (так называемые коформеры) и рекомендованы к употреблению в пищевой и фармацевтической индустрии. Сокристаллы привлекательны тем, что дают возможность получения кристаллических форм активного фармацевтического ингредиента с принципиально новыми характеристиками, которые во много раз превосходят аналогичные параметры индивидуальных соединений. К таким параметрам следует отнести растворимость, термодинамическую стабильность (увеличение срока годности), механические, фармакологические свойства и др. Более того, возможность подбора различных компонентов сокристалла, значительно облегчает «точную настройку» его свойств, что существенно расширяет линейку препаратов данного класса на рынке. [1, 2]. Следует особо подчеркнуть, что сокристальная технология позволяет выводить на рынок дженериковые препараты в виде биодоступных лекарственных соединений новой генерации под оригинальными торговыми брендами.

Получение сокристаллов фармацевтического назначения с заданными свойствами – это вероятностный процесс, поэтому необходимо разработать чёткие критерии и методы, позволяющие оперативно и эффективно фиксировать образование сокристалла, и определять его физико-химические характеристики. Кроме этого, в условиях существующих мировых стандартов важно обеспечить максимальную экономичность и экологичность процесса – основные концептуальные принципы «зелёной технологии» [3]. Иными словами, технология должна удовлетворять следующим условиям: низким затратам энергии и материалов; минимальному количеству твёрдых/жидких отходов; исключению органических жидкостей в качестве растворителей и носителей, а также опасных реактивов и материалов; отсутствию процессов в газовой фазе; малом объёме производства; высокой селективностью.

Существуют разнообразные алгоритмы скрининга сокристаллов, причем некоторые фармацевтические фирмы обладают оригинальными разработками и стараются их не раскрывать. В зависимости от скорости скрининга и количества имеющегося вещества, скрининговые схемы могут сочетать в себе разное число методик (многоступенчатые алгоритмы). Основная идея заключается в том, чтобы приготовить образец (кандидат в сокристаллы) и затем проверить какое-нибудь свойство/параметр для того, чтобы выявить различие по сравнению с индивидуальными компонентами. Если такие отличия обнаруживаются, то система отбирается для дальнейшего анализа.

Одним из неотъемлемых этапов поиска сокристаллов фармацевтического назначения является скрининг их растворимости в растворах, имитирующих биологические среды (это, как правило, различные водные буферы). Это свойство является ключевым, поскольку определяет биодоступность лекарственных соединений и, как следствие, их терапевтические дозы.

Проанализируем преимущества сокристальной технологии для улучшения растворимости по сравнению с получением нестабильных полиморфных форм. Для этого сопоставим базы данных отношений растворимости нестабильных и стабильных полиморфных модификаций и отношение растворимости API в сокристалле к индивидуальному компоненту. На рис. 1 приведено отношение растворимости нестабильной к стабильной полиморфным формам в логарифмической шкале для 81 соединения [4]. Восемьдесят полиморфных форм (98.8 % соединений) имеют отношение растворимостей, лежащее в пределах от 1 до 5 и только для одного соединения (1.2 %) это значение больше 5.

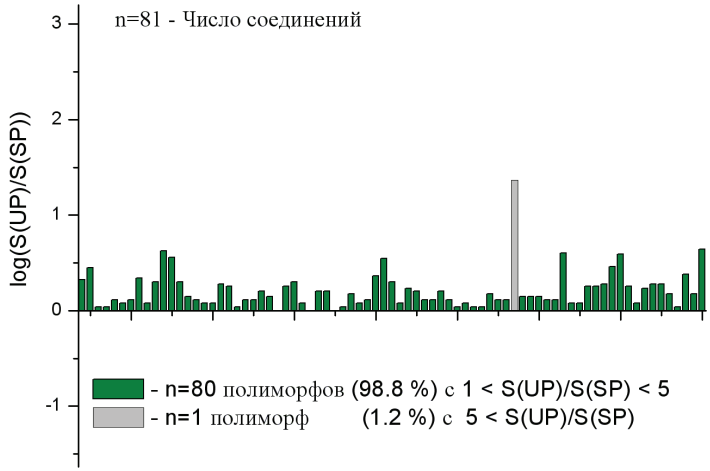



Рис. 1. Отношение растворимости нестабильной (S(UNP)) к стабильной (S(SP)) полиморфным формам в логарифмической шкале для 81 соединения [4].

На рис. 2 представлено отношение растворимости API в сокристалле к индивидуальному соединению для 80 сокристаллов. Нетрудно видеть, что для 32 сокристаллов (40% анализируемых объектов, зеленые столбики) отмеченное отношение лежит между значениями 1 и 5, тогда как для полиморфных форм оно составляет практически 99 %. Для 32 сокристаллов (40%, серые столбики) соотношение растворимости больше 5 в сравнении с 1 % для полиморфов. Таким образом, преимущество

сокристальной технологии очевидно. Кроме этого, следует отметить, что увеличение растворимости более чем в 10 раз достигается для 31% рассмотренных сокристаллов, более чем в 100 раз – для 8 % и более чем в 630 раз – для 4%.

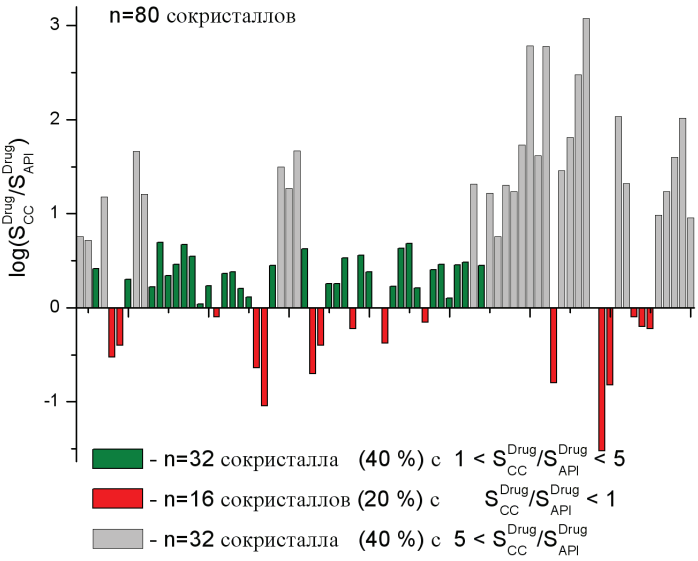



Рис. 2. Отношение растворимости API в сокристалле ( $S_{API}^{Drug}$ ) к индивидуальному соединению ( $S_{API}^{Drug}$ ) в логарифмической шкале для 80 сокристаллов.

Работа была поддержана грантом Российского Научного Фонда (№14-13-00640).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Nehm S.J., Rodriguez-Spong B., Rodriguez-Hornedo N. Phase solubility diagrams of cocrystals are explained by solubility product and solution complexation. // Crystal Growth and Design – 2006; Vol. 6(2): 592-600.

2. Karki S., Friščic T., Jones W., Motherwell W.D.S. Screening for pharmaceutical cocrystal hydrates via neat and liquid-assisted grinding. // Mol. Pharm. – 2007; Vol. 4(3): 347-354.

3. Ulrich J. Is melt crystallization a green technology? // Crystal Growth and Design – 2004; Vol. 4(5): 879-880.

4. Pudipeddi M., Serajuddin A.T.M. Trends in solubility of polymorphs. // J. Pharm. Sci. – 2005; Vol. 94: 929-939.

# БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АНТИОКСИДАНТОВ ИЗ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА

**Петрова И.В., Фархутдинов Р.Р., Катаев В.А.**
**Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация**

Исследовано влияние новых производных пиримидина на процессы свободнорадикального окисления в тканях мозга, печени, крови экспериментальных животных, их поведенческие характеристики в норме и при физической нагрузке. Показано, что вещество 6-метил-5-морфолинометил-1-(тиетанил-3)урацил вызывало увеличение ориентировочно-исследовательской деятельности, снижение эмоциональной тревожности, увеличение резервных возможностей фагоцитов и проявлений антиокислительной активности.

***Ключевые слова:*** *свободнорадикальное окисление, новые производные пиримидина.*

Общеизвестно, что темпы научно-технического прогресса существенно выше темпов биологической эволюции. В условиях постоянного ухудшения параметров функционирования природных, антропогенных и природно-антропогенных систем, приводящих к ухудшению качества окружающей среды за границы установленных нормативов, существующие системы защиты от повреждающего действия свободных радикалов оказываются недостаточно состоятельными. Это обуславливает необходимость использования экзогенных (природных или синтетических) антиоксидантов для поддержания свободнорадикального баланса живых организмов.

Сходство синтетически замещенных пиримидинов с эндогенными биологически активными компонентами, играющими важную роль в регулировании обмена веществ, определяет их высокую биологическую активность. Различные свойства известных производных пиримидина изучены и активно применяются в медицине. В то же время, антиоксидантные свойства новых производных пиримидина, установленные сравнительно недавно, остаются малоизученными, что делает актуальным изучение биологических свойств новых антиоксидантов из ряда пиримидина.

**Цель** исследования – исследовать действие новых ПП и влияние физической нагрузки (плавательный тест) на процессы свободнорадикального окисления (СРО) в эксперименте на животных (80 белых неинбредных крыс массой 200-220г).

**Задачи:** 1**)** Исследовать действие выбранных ПП на поведенческие реакции, показатели функционально-метаболической активности фаго-

цитов крови, процессы СРО в мозге, печени и плазме крови экспериментальных животных в норме и при физической нагрузке (ФН).

2) Дать оценку возможности применения ПП для профилактики и коррекции негативных последствий оксидативного стресса.

**Материалы и методы.** Животным в течение 24 дней вводили ПП [1]: 5-гидрокси-6-метилурацил (I), 5-гидрокси-6-метил-1-(тиетанил-3)урацил (IX), 6-метил-5-морфолинометил-1-(тиетанил-3)урацил (X) внутрижелудочно в дозе 50 мг/кг в виде суспензии на 2% крахмальной слизи. Первая группа – контроль (интактная), вторая – ежедневно получала препарат под шифром I, третья – IX, четвертая – X, пятая подвергалась ежедневной ФН, шестая – препарат I и ФН, седьмая – препарат IX и ФН, восьмая – препарат X и ФН.

Для оценки измерения генерации активных форм кислорода в крови изучалась спонтанная и индуцированная зимозаном люминолзависмая хемилюминесценция (ХЛ) [2]. Процессы перекисного окисления липидов в гомогенатах печени и мозга крыс, плазме крови оценивались методом регистрации железоиндуцированной ХЛ и по содержанию малонового диальдегида (МДА). Общую антиоксидантную активность определяли спектрофотометрическим методом TAS. Отдельно изучались поведенческие реакции экспериментальных животных (тест Открытое поле, плавательный тест); морфологический состав крови, фагоцитарная активность и функциональный резерв фагоцитов. Применяли пакет программ Statistica v.10 (StatSoft), критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p<0,05$.

**Результаты**

1. Физическая нагрузка у крыс вызывала психоэмоциональный стресс, увеличивалась масса надпочечников, общее количество лейкоцитов крови. Среди поведенческих реакций при ФН снижался коэффициент подвижности и ориентировочная активность, повышалась эмоциональная тревожность. Среди прочих параметров крови животных после дачи ФН снижался фагоцитарный резерв. Интенсивность ХЛ гомогенатов мозга, печени, содержание МДА у экспериментальных животных, подвергнутых ФН, увеличивались.

2. Введение ПП животным вызывало увеличение ориентировочно-исследовательской деятельности, снижение эмоциональной тревожности. Наибольшее влияние оказывал 6-метил-5-морфолинометил-1-(тиетанил-3) урацил (X).

3. Процессы СРО в ткани мозга, печени, плазме крови снижались под действием ПП 5-гидрокси-6-метилурацил (I) и 6-метил-5-морфолинометил-1-(тиетанил-3)урацил (X).

4. Под действием препаратов I и X увеличились значения интегральных параметров ЛЗХЛ крови, что свидетельствует о повышении резервных возможностей фагоцитов.

***Выводы***

1. ФН вызывала ускорение процессов СРО в гомогенатах мозга, печени, плазме крови крыс. Введение выбранных ПП экспериментальным животным на фоне ФН уменьшало негативное влияние стресса. ФН угнетало кислородзависимый метаболизм в фагоцитах и генерацию ими активных форм кислорода. Введение выбранных ПП обеспечивало сохранение окислительной активности фагоцитов на уровне контроля.

2. Выявленные антиоксидантные свойства исследуемых ПП позволяют рекомендовать возможность их использования для коррекции негативных последствий окислительного стресса и восстановления свободнорадикального баланса организма.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Мещерякова С. А., Катаев В.А. Синтез новых производных тиетанилпиримидина и тиетанилимидазола //Журнал органической химии. – 2013; Т. 49(9): 1373-1375.

2. Фархутдинов Р.Р., Тевдорадзе С.И. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛ-003. Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: Сборник докладов / под ред. проф. Е.Б. Бурлаковой. – М.: Изд-во РУДН, 2005. – С. 147-154.

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

**Петросян М.А., Морозкина С.Н.,**
**Толибова Г.Х., Кветной И.М., Шавва А.Г.**
**ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О.Отта»,**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Эндометриоз является широко распространенным заболеванием и характеризуется разрастанием ткани эндометрия за пределами полости матки. Диагностика эндометриоза затруднена, неинвазивные методы малоспецифичны, поэтому разработка новых эффективных подходов, позволяющих выявлять заболевание на ранних этапах, представляет большую ценность.

***Ключевые слова**: эндометриоз, диагностика эндометриоза, позитронно-эмиссионный томограф, эстрогены, радиофармпрепарат, экспериментальная модель эндометриоза.*

Эндометриоз считают самым загадочным заболеванием XX века. По данным статистики, около 10% всех женщин в период репродуктивного возраста страдают от этой патологии. А это значит, что до 176 миллионов женщин во всем мире, независимо от этнического и социального происхождения, испытывают симптомы эндометриоза, в значительной степени снижающие качество их жизни. В структуре гинекологической патологии эндометриоз занимает третье место после воспалительных заболеваний придатков матки и миомы. Заболевание обнаруживается примерно у 70% пациенток, обращающихся к врачу с жалобами на боли в малом тазу [1].

Эндометриоз – патологический процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобное эндометрию. При этом клетки эндометрия мигрируют в несвойственные им места, развиваются и превращаются в опухолевидные разрастания, функционирующие почти так же, как ткань эндометрия. В результате очагами эндометриоза может быть поражен весь организм. Постоянная секреция этих участков превращает близлежащие ткани в соединительнотканные рубцы с хроническим воспалительным процессом.

Симптомы этого заболевания могут быть очень разнообразны. Чаще всего – это тазовые боли, иногда очень сильные иррадирующие в поясницу, ноги, ягодицы, усиливающиеся во время менструации, выраженные болезненные ощущения при половом акте, нерегулярные, обильные и продолжительные менструальные кровотечения и связанные с ними анемия, головная боль, депрессия, гипогликемия, синдром хронической усталости, снижение иммунитета, вследствие чего, восприимчивость к различным инфекциям и пр. Итак, совершенно очевидно, что эндометриоз не имеет одного общего вида симптомов, что в свою очередь и затрудняет своевременную диагностику этого заболевания. В некоторых случаях он вообще может себя никак не проявлять и выявляется только на основании жалоб на бесплодие, которое сопровождает эндометриоз в 40-60% случаев [2].

Таким образом, большое разнообразие клинических проявлений, отсутствие патогномичных симптомов, присущих только этому заболеванию, и субъективная интерпретация данных, полученных при проведении инструментальных методов исследования, делает диагностику эндометриоза достаточно сложной задачей для клинициста. К сожалению, в настоящее время неинвазивные методы диагностики эндометриоза, такие как трансвагинальная сонография (УЗИ), магнитно-резонансная томогра-

фия (МРТ), а также измерение в сыворотке крови маркера СА-125, показали низкую чувствительность и специфичность, в связи с чем, не имеют диагностической ценности. Окончательная диагностика эндометриоза основывается на выводах лапароскопического исследования, которое остается «золотым стандартом» в диагностике и лечении данного заболевания. Однако, лапароскопия – эндоскопический метод исследования, ограничен для широкого применения. К тому же во время проведения лапароскопии глубокоинфильтративный эндометриоз может показаться минимальным, что приводит к недооценке тяжести заболевания. Гистологическое исследование может подтвердить диагноз эндометриоз, но отрицательная гистология не исключает наличие заболевания, поскольку биопсия гетеротопий в труднодоступных участках крайне затруднена.

Эндометриоз – эстрогензависимое заболевание. Нарушение регуляции биосинтеза эстрогенов даёт возможность рассматривать вовлечённые в него ферменты и ядерные рецепторы в качестве потенциальных биомаркеров. Однако на нынешней стадии исследований, чувствительность и специфичность их определения невысока [3].

О гиперметаболизме эндометриоза упоминалось в некоторых публикациях более 10 лет назад при использовании радиоактивной метки – $^{18}$фтордезоксиглюкозы ($^{18}$FDG) в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), при ее выполнении по другим показаниям. Действительно, при ряде доброкачественных заболеваний связанных с воспалением (таких как ревматоидный артрит, васкулит) наблюдались высокие уровни гиперметаболизма. В 2011 году было проведено исследование, целью которого явилось сопоставление результатов применения $^{18}$FDG в ПЭТ и лапароскопических исследований у пациентов с эндометриозом. Авторы не наблюдали гиперметаболизма в очагах эндометриоза при использовании $^{18}$FDG в ПЭТ даже в случае выраженной стадии заболевания и показали непригодность данной тест-системы для диагностики эндометриоза, что объяснялось неспецифичностью такой метки. В то же время авторы полагали, что при использовании иной более специфичной в отношении ткани эндометрия метки могут быть получены лучшие результаты [4].

Действительно, для создания средств диагностики с использованием радиоактивной метки, необходимы соединения, которые специфически связываются с рецепторами, ответственными за развитие эндометриоидных гетеротопий, и таким классом соединений являются эстрогены. Именно специфическое связывание с рецепторами является ключевым условием для диагностики эндометриоза на любой, и что важно, самой начальной стадии развития заболевания.

Разработка нового подхода в диагностике эндометриоза и создание уникального радиофармпрепарата на основе эстрогена для таргетной до-

ставки радиоактивной метки в ткани-мишени – эндометриоидные гетеротопии является крайне актуальной. Предлагаемый метод уникален и на сегодняшний день не имеет конкурентов на мировом уровне. Реализация такого проекта не простая задача и требует междисциплинарного подхода. На кафедре химии природных соединений СПбГУ накоплен значительный опыт в создании модифицированных стероидов с улучшенными биологическими свойствами. Это единственный научный центр в Российской Федерации, в котором есть редкие научные направления, такие как полный синтез стероидных эстрогенов, пептидов и др. соединений. В тесном содружестве с группой фармакологии отдела патоморфологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта» более 30 лет ведутся исследования в области синтеза и изучения биологических свойств новых молекул. Разработанная и активно используемая на практике экспериментальная модель эндометриоза на грызунах (крысы) позволит изучить эффективность нового радиофармпрепарата в диагностике данной патологии [5]. С помощью новой метки на основе эстрогенного соединения, применяя ПЭТ, возможно, не только детектировать число и локализацию гетеротопий, но и их размеры, а также глубину инвазии в ткани. Наличие такой диагностической карты пациента поможет определиться с тактикой лечения больного и объемом оперативного вмешательства в случае его выбора. Успешная реализация проекта позволит разработать принципиально новый, неинвазивный и высокоспецифичный метод диагностики не только эндометриоза, но и других эстрогензависимых патологических пролиферативных процессов женской репродуктивной системы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Vanhie A., Tomassetti C., Peeraer K., Meuleman C., Dhooghe T. Challenges in the development of novel therapeutic strategies for treatment of endometriosis (Review) // Expert Opinion on Therapeutic Targets. – 2016; 20(5): 593-600.

2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А. и соавт. Эндометриоз: Диагностика, лечение и реабилитация. – М.: 2013. – с.65.

3. May K.E. et al. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. // Hum. Reprod. Upd. – 2011; 5: 637-653.

4. Fastrez M., Nogarede C., Tondeur M., Sirtaine N., Rozenberg S. Evaluation of $^{18}$FDG PET-CT in the Diagnosis of Endometriosis: A Prospective Study // Reproductive Sciences. – 2011; 18(6): 540-544.

5. Петросян М.А., Балашова Н.Н., Полянских Л.С. и соавт. Хирургическое моделирование эндометриоза на крысах // «Биология и фундаментальная медицина в Санкт-Петербурге». Материалы совещания. СПб: СПбНЦ РАН, Изд-во «Арт-Экспресс», – 2016. – С. 240-243.

# ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ ВОЛОДУШКИ КОЗЕЛЕЦЕЛИСТНОЙ (*BUPLEURUM SCORZONERIFOLIUM* WILLD.), ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

**Петухова С.А., Мирович В.М.**
**Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация**

Изучен химический состав, микродиагностические признаки володушки козелецелистной, произрастающей в Восточной Сибири.

***Ключевые слова:*** *володушка козелецелистная, Bupleurum scorzonerifolium Willd., микроскопия.*

Володушка козелецелистная (*Bupleurum scorzonerifolium* Willd.) семейства сельдерейных (*Apiaceae*) – это многолетнее травянистое растение 20-60 см высотой, стебли прямостоячие, одиночные или несколько. Прикорневые листья и нижние стеблевые линейно-ланцетовидные длиной 3-15 см, шириной 2-6 мм, суженые к обоим концам. Цветки мелкие, с желтым венчиком, собраны в соцветия зонтики, образующие рыхлое метельчатое соцветие. Плоды – вислоплодники темно-коричневые из двух мерикарпиев размером 2-2,5 мм продолговато-яйцевидные, с тупыми короткими ребрами.

Володушка козелецелистная широко распространена на Алтае, Туве, Восточной Сибири, на Дальнем Востоке. Встречается в луговых степях, суходольных лугах, в разнотравных лесах, по вырубкам и опушкам, по южным каменистым склонам [1].

В народной медицине настой травы володушки козелецелистной применяется как противовоспалительное, жаропонижающее, потогонное, мочегонное, а также при гепатитах, холециститах. В китайской медицине данный вид используют как тонизирующее, общеукрепляющее и противоопухолевое средство. Наружно настой травы володушки козелецелистной применяют при заболеваниях глаз, зудящих и гнойничковых заболеваниях кожи [2].

Химический состав и микродиагностические признаки володушки козелецелистной, произрастающей в Восточной Сибири, изучены не в полной мере.

Целью настоящей работы явилось исследование химического состава и микроскопическое изучение надземных органов володушки козелецелистной, произрастающей в Восточной Сибири.

Для исследования надземные органы володушки козелецелистной заготавливали в период цветения в июне-августе 2015 года на территории

Усть-Ордынского Бурятского округа Иркутской области, сырье сушили на воздухе под навесом. Исследование состава биологически активных веществ проводили с использованием аналитических реакций и бумажной хроматографии. Компонентный состав фенольных соединений исследовали методом ВЭЖХ на приборе «GILSTON» со свидетелями. При проведении микроскопического изучения володушки козелецелистной готовили поверхностные препараты по методикам, приведенным в ГФ XIII (ОФС.1.5.3.0003.15).

В водном извлечении из травы володушки козелецелистной проводили качественное обнаружение дубильных веществ. При взаимодействии с 1% раствором желатина, 1% раствора хинина хлорида, бромной водой наблюдалось появление осадков. При добавлении раствора квасцов железоаммониевых наблюдалось черно-зеленое окрашивание, что свидетельствует о наличии дубильных веществ, относящихся к группе конденсированных танидов.

Извлечения (1:30) на 70% спирте этиловом дали положительные реакции на присутствие флавоноидов в володушке козелецелистной (проба Синода, 1% спиртовой раствор алюминия хлорида, 10% раствор аммиака, 0,5% спиртовой раствор железа (III) хлорида).

Изучение компонентного состава флавоноидов проводили восходящей одномерной и двумерной хроматографией спиртового извлечения травы володушки козелецелистной. На хроматографическую бумагу марки «Санкт-Петербургская М» наносили по 0,01-0,05 мл извлечения. В качестве стандартных образцов веществ-свидетелей (СОВС) использовали 0,1% спиртовые растворы кверцетина, лютеолина, рутина, гиперозида, цинарозида, кемпферола. Разделение проводили в системах: первое направление н-бутанол-кислота уксусная ледяная-вода (4:1:2), второе направление 15% кислота уксусная. В этих же системах развивали хроматограммы одномерные в присутствие СОВС. Результаты хроматографирования детектировали в видимом и УФ-свете при длине волны 360 нм до и после проявления хромогенными реактивами (1% спиртовой раствор алюминия хлорида, пары аммиака). В результате в спиртовых извлечениях в сравнении с СОВС были идентифицированы флавоноиды – кверцетин, кемпферол, гиперозид, рутин.

Извлечения володушки козелецелистной травы, полученные с использованием 95% спирта этилового, дали положительные реакции на кумарины: реакция азосочетания с диазотированной сульфаниловой кислотой (появление красного окрашивания), лактонная проба (наблюдается появление осадка).

Водные извлечения (1:10) травы володушки козелецелистной при сильном встряхивании дают образование обильной и устойчивой пены.

При добавлении к извлечению кислоты серной концентрированной наблюдается вишневое окрашивание, при добавлении 10% раствора ацетата свинца – осадок. Проведенные реакции с водным извлечением указывают на присутствие в володушке козелецелистной траве тритерпеновых сапонинов.

Более информативным методом для изучения компонентного состава биологически активных веществ является ВЭЖХ. Данным методом в володушке козелецелистной были обнаружены 17 соединений (флавоноиды: кверцетин, лютеолин-7-глюкозид, гиперозид, рутин, виценин, апигенин, изорамнетин-3-рутинозид, изокверцетин; фенолкарбоновые кислоты: кофейная, хлорогеновая, галловая, цикориевая, феруловая, розмариновая; а также обнаружены кумарин, катехин, эпикатехин.

При количественном определении содержания основных биологически активных веществ в траве володушки козелецелиственной найдено: дубильных веществ (по методике ГФ XI) – 8,32±0,24%, суммы флавоноидов в пересчете на рутин – 5,52±0,15%, суммы фенолкарбоновых кислот в пересчете на кофейную кислоту – 3,67±0,11%.

При установлении показателей подлинности нового лекарственного растительного сырья проводят изучение его макро- и микроскопических диагностических признаков. В качестве лекарственного растительного сырья у володушки козелецелистной предполагается использовать траву.

В ходе макроскопического исследования травы володушки козелецелистной выявлены основные диагностические признаки. Цельное сырье. Верхние части стеблей длиной до 25 см. Листья цельные или частично измельченные, простые, линейно-ланцетовидные, суженными к обоим концам, длиной до 9 см и шириной до 0,5 см, с 5-7 резко выделяющимися жилками. Цвет листьев в верхней стороны темно-зеленый, с нижней стороны более светлый. Цветки мелкие желтые в многочисленных зонтиках до 5 мм, образующих рыхлое метельчатое соцветие диаметром 2-4 см. Лепестков венчика 5 (загнутые внутрь), тычинок 5, пестик с нижней завязью. Редко встречаются завязавшиеся плоды – вислоплодники. Запах слабый. Вкус горьковато-пряный.

*Микроскопия.* В поверхностных препаратах видны клетки эпидермиса верхней стороны листа прямостенные многоугольные, клетки эпидермиса на нижней стороне листа более мелкие. Местами, особенно на верхней стороне листа, антиклинальные стенки клеток имеют четковидные утолщения. Устьица овальные часто анизоцитного типа, окружены тремя околоустьичными клетками, из которых одна значительно меньше двух других. Устьица преобладают на нижней стороне листа. Над крупными жилками клетки эпидермиса овальные изодиаметричные или овальные с сильно утолщенными стенками. Под микроскопом наблюдаются длинные

тяжи из 4-х рядов таких клеток, между ними располагается эпидермис с устьицами и отдельные цепочки из клеток с утолщенными стенками. Клетки эпидермиса в тяжах покрыты толстым слоем складчатой кутикулы. Жилки сопровождаются крупными млечниками с желтым по краю листа и коричневым содержимым. По краю листа клетки эпидермиса с сильно утолщенными наружными стенками и толстым слоем кутикулы. Стебли, цветоножки, чашелистики и венчик пронизаны многочисленными крупными млечниками с желтым и коричневым содержимым.

Таким образом, нами проведено исследование химического состава надземных органов володушки козелецелистной, произрастающей в Восточной Сибири, а также установлены диагностические признаки сырья этого растения. Полученные результаты имеют практическое значение для дальнейшей разработки нормативной документации на данный вид сырья.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ареалы лекарственных и родственных им растений СССР / Под ред. В.М. Шмидта. – Л. : Ленинградский ун-т, 1983. – 210 с.

2. Чудновская Г.В. Володушка козелецелистная (*Bupleurum scorzonerifolium* Willd.) в Восточном Забайкалье // Вестник ТГПУ. – 2013; №8: 43-47.

## ВЛИЯНИЕ ПОСТОЯННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ШТАММА ПОЛИСЦИАСА В УСЛОВИЯХ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ IN VITRO

**Пивоварова Н.С.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Изучено влияние постоянного магнитного поля на рост и биосинтетическую активность штамма полисциаса.

***Ключевые слова:*** *постоянное магнитное поле, штамм полисциаса, водорастворимые полисахариды, гликопептидный комплекс.*

Условиями существования любой системы является определенная степень устойчивости к тем воздействиям, которым она постоянно подвергается. Устойчивость (или стабильность) часто употребляется в разных смыслах, однако, при этом всегда подразумевается, что, несмотря на

все воздействия, при которых система может переходить из одного состояния в другое, она сохраняет свойства, характерные для данной системы. Стабильность, или надежность, в данном случае рассматривается как вероятность функционирования биологической системы в изменяющихся условиях среды и времени в некоторых константных пределах, а также способность биосистемы (комплекса клеток in vitro) восстанавливать и ликвидировать последствия воздействия внешних факторов [1,2].

Для проверки стабильности штамма были выполнены исследования по изучению влияния постоянного магнитного поля (ПМП) на рост и биосинтетическую активность штамма. В качестве источника ПМП выбран спечённый NdFeB (неодим-железо-бор) стержневой магнит: остаточная магнитная индукция 1,44-1,5 Тл, максимальная магнитная энергия – 398-430 кДж/м$^3$. Биомассу штамма полисциаса культивировали на агаризованной среде, при температуре 26±1°С и относительной влажности воздуха 70%. Цикл культивирования – 35 суток. Для оценки воздействия ПМП на культивируемые растительные клетки, исследования проводились в рамках одного пассажа на различных сроках культивирования, соответствующих разным фазам роста клеток [2]. В качестве исследуемых параметров определяли: массу (г/100 мл среды) сырой ткани, количественное содержание гликопептидного комплекса (ГПК), % [3] и водорастворимых полисахаридов (ВРП), % [2]. Результаты сравнительного изучения динамики накопления биомассы полисциаса представлены на рис. 1.

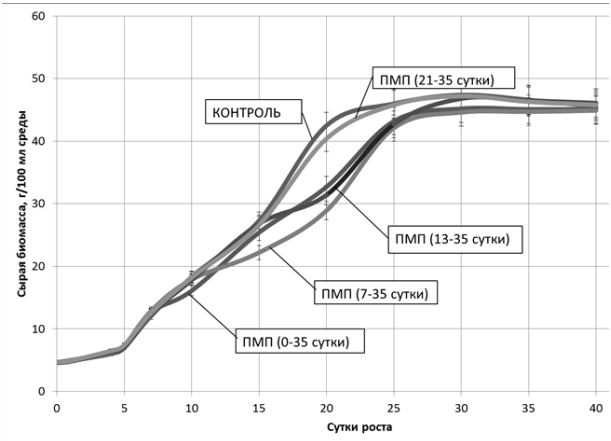



Рисунок 1. Динамика накопления биомассы полисциаса.

Установлено, что рост штамма характеризуется стандартной “S”- образной кривой (кривая Сакса). Как видно из полученных данных, в услови-

ях опыта ПМП не оказывало существенного влияния на рост и накопление биомассы штамма во всех контрольных точках. Только при воздействии ПМП на клетки 7-ми суточного возраста к 13-м суткам их выращивания происходит замедление прироста биомассы на 20%. Однако к фазе стационарного роста клеток (на 30-е сутки), происходит выравнивание значений показателя по отношению к контролю. При обработке ПМП биомассы штамма 13-ти и 21-го суточного возраста, также не наблюдали достоверного влияния ПМП на прирост биомассы по сравнению с контролем.

Результаты изучения содержания ГПК и ВРП в биомассе штамма полисциаса представлены на рис. 2 и 3.

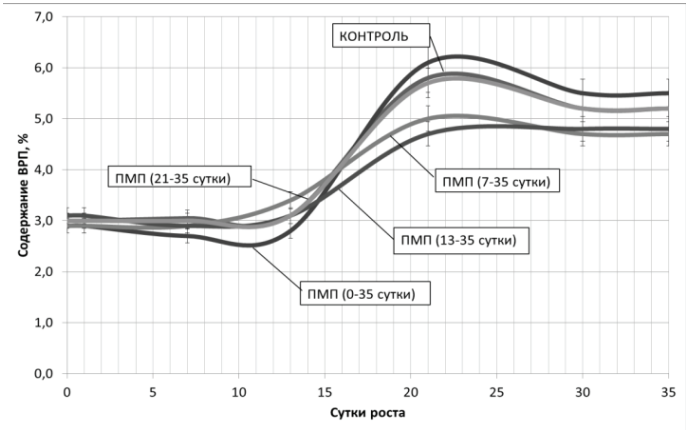



Рисунок 2. Влияние времени обработки ПМП на накопление ВРП.

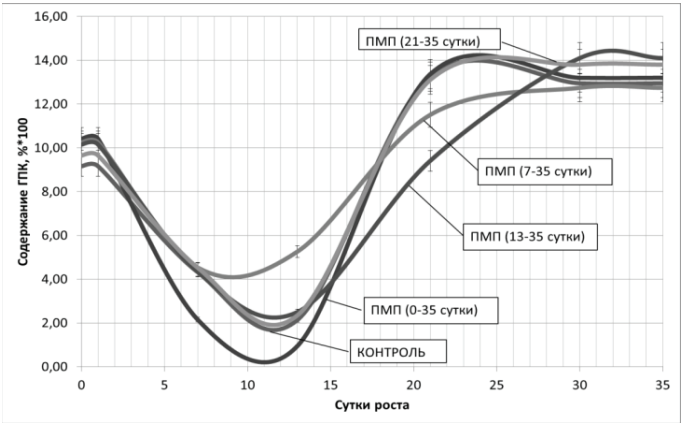



Рисунок 3. Влияние времени обработки ПМП на накопление ГПК.

При обработке ПМП клеток с 1 по 13-е суток содержание ВРП остается на уровне контрольных значений (рисунок 2.), затем (с 13-х по 30-е сутки) содержание ВРП возрастает почти на 50% как в контрольных, так и в опытных образцах.

В раннюю экспоненциальную фазу роста (с 7-х по 13-е сутки), снижается содержание ГПК как в контроле (на 56,6%), так и в опытных образцах (на 90%), по сравнению с содержанием непосредственно после пересадки (рис. 3). При выходе системы в фазу стационарного роста (с 21-х по 30-е сутки), наблюдается повышение содержания ГПК как в контроле (в 6 раз), так и в опыте (в 17 раз), по сравнению с предыдущей фазой. Это может указывать не только на важную роль ГПК и ВРП в метаболизме культуры, но и свидетельствовать об их участии в ответных реакциях адаптации растительных клеток к воздействию ПМП.

При обработке штамма ПМП с 7-х суток на 13-е сутки наблюдали снижение содержания ГПК на 44,4% и ВРП – на 17% по сравнению с контролем. При обработке с 13-х суток на 21-е сутки концентрация ГПК в опытных образцах снизилось на 30%, а содержание ВРП – на 17%. При обработке штамма ПМП с 21 суток содержание ГПК и ВРП на 30-е сутки в опыте и контроле достоверно не отличалось. К концу цикла культивирования показатели во всех опытных образцах практически не отличались от контроля.

Таким образом, в условиях опыта ПМП не оказывало существенного влияния на рост и накопление биомассы, а содержание БАВ в опытных образцах остается на уровне физиологической нормы для культивируемых клеток полисциаса, что свидетельствует о стабильности штамма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности ответной реакции клеток высших растений с различным содержанием полифенолов на кратковременное действие стрессового фактора / Загоскина Н.В., Гончарук Е.А., Клейменова Ю.К. и др. // Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты. Сборник научных трудов. – М.: РАЕН. – 2012; 20: 51-57.

2. Стрелкова М.А., Кириллова Н.В., Пивоварова Н.С. Изменение уровня перекисного окисления липидов в культивируемых клетках ткани Polyscias filicifolia при воздействии постоянного магнитного поля.// Бутлеровские сообщения. – 2015; Т. 43(8): 36-41.

3. Пивоварова Н.С., Кириллова Н.В., Слепян Л.И. и др. Влияние постоянного магнитного поля на рост и биологическую активность клеток штамма Polyscias filicifolia (Moore ex Fournier) Bailey // Бутлеровские сообщения. – 2014; Т. 37(1); 138-146.

4. Кузьмина Н.С., Слепян Л.И., Марченко А.Л. Гликопептидный комплекс (ГПК) листьев Polyscias filicifolia (Moore ex Fournier) Bailey, корней

и препаратов женьшеня Panax ginseng C.A. Mey и биомассы клеток этих растений. // Растительные ресурсы. – 2008; Т.44(4): 155-164.

## ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СОРБЦИИ ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ НА СОРБЕНТАХ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ

**Пилипчук Ю.П., Глазова Н.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Изучены параметры сорбции панкреатических ферментов в статических и динамических условиях на сорбентах различной структуры. Подобран наиболее эффективный сорбент и условия сорбции и десорбции ферментов из панкреатина. Проведена соиммобилизация панкреатических ферментов на подобранном сорбенте.

***Ключевые слова**: фермент, сорбент, десорбция, сорбция, активность, соиммобилизация.*

На протяжении 100 лет фармацевтическая промышленность активно разрабатывает и производит ферментные препараты. Эффективность этих препаратов определяет, входящий в их состав, комплекс гидролитических ферментов (α-амилаза, протеаза, липаза и т.др.) как животного, микробного, так и растительного происхождения. Примером таких препаратов являются: Мезим-Форте (Berlin-Chemie, Германия), Фестал (Sanofi, Франция), Панкреатин (ОАО Фармстандарт, Россия). В последние 30 лет идет активная разработка и производство препаратов гидролитических ферментов нового поколения, которые не ограничиваются локальным воздействием, а способны оказывать лечебный эффект на организм в целом. Примерами таких препаратов являются препараты современного метода лечения системной энзимотерапии (СЭТ): Вобэнзим, Флогензим (MUCOS PharmaGmbH&Co., Германия). В основном в состав препаратов СЭТ входят гидролитические ферменты животного происхождения (трипсин, α-амилаза, липаза, химотрипсин) и растительного происхождения (папаин). При наличии высокоочищенных субстанций возможно создание препарата системной энзимотерапии – обратимо диссоциирующего комплекса, который содержал бы в себе высокоочищенные панкреатические ферменты. Предполагается, что этот комплекс будет создан путем обратимой диссоциации на мелкодисперсном сорбенте, без кислотостойкой оболочки. На основе этого комплекса планируется разработка

препарата, который использовался бы не только для лечения ферментной недостаточности, но и обладал бы свойствами энторосорбента и иммуномодулятора.

Целью работы является изучение параметров сорбции гидролитических ферментов животного и микробного происхождения и оптимальных условий сорбции на модельных растворах α-амилазы и протеазы в статических и динамических условиях.

**Экспериментальная часть.** Объектами исследования являются микробные и панкреатические ферменты (α-амилаза, протеаза). В работе использовались сорбенты различной структуры: макропористые сорбенты: сульфокатиониты КУ-23 и PuroliteC150, карбоксильный катионит PuroliteC108, неионогенный PurosorbPAD910 и макросетчатый карбоксильный катионит Биокарб А.

Концентрацию общего белка в растворе определяли методу Лоури с помощью реактива Фолина-Чиокальтеу [1]. В основе определения амилолитической активности лежит модифицированный метод Рухдядевой [2]. В основе определения протеолитической активности лежит модифицированный метод Кунитца [3]. Для изучение компонентного состава применялся метод гельхроматографического анализа [4].

Изучение параметров сорбции панкреатических ферментов в статических и динамических условиях на сорбентах различной структуры велось с помощью модельных растворов микробных ферментов (α-амилазы, протеазы), полученных из ферментных препаратов Амилосубтилин ГЗХ и Протосубтилин ГЗХ фирмы ООО Сиббиофарм. Предварительно был изучен компонентный состав препаратов методом гельхроматографического анализа.

Подобраны оптимальные условия сорбции в статических условиях на сорбентах различной структуры. С помощью полученных данных были изучены изотермические процессы сорбции исследуемых ферментов. Построены изотермы сорбции, для каждой из которых графическим способом был рассчитан коэффициент распределения при определенной концентрации. На основе полученных значений коэффициента были выбраны наиболее эффективные сорбенты для дальнейшего изучения параметров сорбции в динамических условиях – Биокарб А и Purolite-C115E.

Изучение динамического процесса сорбции и десорбции исследуемых объектов вели на выбранных сорбентах: Биокарб А и Purolite-C115E на лабораторных колонках (DxH=0,5x3см). Была проведена оптимизация процессов сорбции и десорбции гидролитических ферментов в динамических условиях по параметрам, представленным в таблице 1.

Таблица 1.

Оптимальные условия сорбции
и десорбции гидролитических ферментов в динамических условиях

| Параметры | | α-амилаза | протеаза |
|---|---|---|---|
| высота слоя сорбента | Биокарб | 3 см | |
| | Purolite C115E | 3 см | |
| скорость элюции | при сорбции | 1мл/мин | |
| | при десорбции | 0,5 мл/мин | |
| Элюат для десорбции (раствор аммиака) | | pH=10-11 | pH=7,6 |

Были изучены процессы сорбции и десорбции α-амилазы и протеазы на выбранных сорбентах. Навеску препарата, растворяли в соответствующем буферном растворе. Далее проводили фронтальный процесс сорбции, для этого исследуемый раствор пропускали через слой сорбента до тех пор, пока концентрация, выходящего из колонки раствора не будет постоянной. Далее, чтобы смыть остатки исследуемого раствора с сорбента, проводили промывку, подавая соответствующий ацетатный буферный раствор. Затем проводили десорбцию фермента выбранным элюатом (таб. 1). После окончания процесса десорбции сорбент регенерировали подачей на колонку раствора 1н NaOH. На выходе из колонки собирали фракции по 0,5 мл, в каждой из которых проверяли содержание общего белка и ферментативную активность. На сновании полученных экспериментальных данных строили выходные кривые. Полученные данные при изучении процессов сорбции и десорбции α-амилазы на сорбенте Биокарб А представлены на рис. 1.

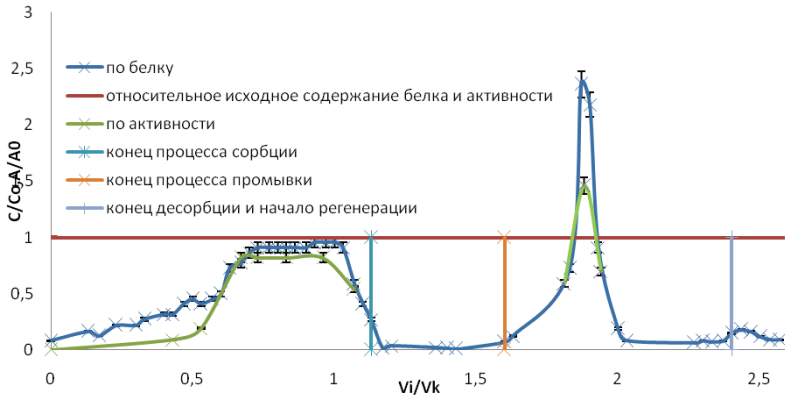



Рисунок 1. Выходная кривая сорбции и десорбции α-амилазы
на сорбенте Биокарб.

Как видно из рис. 1, при динамических процессах сорбции α-амилазы на сорбенте Биокарб А при подобранных условиях (таб.1), наблюдается регулярный режим [5]. По полученным данным были рассчитаны выходы сорбции и десорбции и рассчитан критерий регулярности λ. Было получено значение $\lambda > 0,35$,следовательно, протекает регулярный режим и подобранные параметры динамического процесса сорбции должны обеспечить концентрирование и эффективную очистку α-амилазы от низкомолекулярных примесей. Чтобы проверить данное предположение, был проведен гельхроматографический анализ в пике десорбции, который показал, что микробная α-амилаза действительно была очищена от низкомолекулярных примесей белковой природы.

Аналогичным образом изучены процессы сорбции и десорбции α-амилазы на сорбенте Purolite C115E и протеазы на Purolite C115E и Биокарб А. При динамических процессах сорбции и десорбции протеазы на сорбенте Биокарб А при подобранных условиях (таб.1), наблюдался регулярный режим, что так же было подтверждено расчетов регулярного критерия λ. При динамических процессах сорбции как α-амилазы, так и протеазы на сорбенте Purolite-C115E наблюдался нерегулярный режим, а так же при десорбции не происходило концентрирования целевого продукта, следовательно, данный сорбент был признан не пригодным для сорбции исследуемых ферментов.

Далее была проведена соиммобилизация α-амилазы, протеазы и липазы из панкреатина (предварительно был изучен компонентный состав препарата методом гельхроматографического анализа). Навеску препарата панкреатина растворяли в фосфатном буферном растворе pH=7, приливали 5 мл к заранее отвешенной навеске сорбента Биокарб А (mн = 100 мг). После чего ставили на сорбцию. Сорбция велась в статических условиях при постоянном перемешивании на шейкере компании Sartorius ($n_{об}$= 120 об/мин) на протяжении 24 часов. По истечении времени сорбции проверяли ферментативную активность, как в остаточном, так и в исходном растворах. По полученным данным были расчитаны выходы сорбции по активности. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Расчитанные значения выходов сорбции по активности

| α-амилаза | протеаза | липаза |
|---|---|---|
| 99,47% | 93,5% | 94,66% |

Из таблицы 2 видно, что соиммобилизации гидролитических ферментов из панкреатина на подобранном сорбенте из исходного раствора

было просорбировано более 90% каждого из ферментов, что показывает эффективность подобранного сорбента. В дальнейшем планируется, подобрать оптимальные условия десорбции.

**Выводы.** Подобраны оптимальные условия сорбции в статических условиях на сорбентах различной структуры. Изучен изотермический процесс сорбции на различных сорбентах. Проведена оптимизация процессов сорбции с использованием кинетико-динамического анализа по критериальному параметру λ в динамических условиях. На основании полученных данных был выбран наиболее эффективный сорбент и подобраны условия для проведения процесса сорбции в регулярном режиме. Подобраны условия для совместной сорбции этих ферментов из панкреатина на выбранном сорбенте.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with Folinphenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951; V. 193(1): 265-275.
2. Рухлядева А.П., Полыгина Т.В. Методы определения активности гидролитических ферментов. – Л.: Наука, 1969. – С.333.
3. Kunitz M. Cristalline soybean trypsin ingibitor.// J. Gen. Phisiol. – 1974: 291-300.
4. Скорпус Р. Методы очистки белков. – М.: Мир,1985. – С.224.
5. Елькин Г.Э. Теоретические основы выбора оптимальных режимов сорбции и хроматографии БАВ.// Тезисы докладов Всероссийского симпозиума "Биосепарация-96". – СПб, 1996.


## ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГРИБА *FLAMMULINA VELUTIPES* (CURTIS) SINGER КАК ИСТОЧНИКА БАВ


**Полосин М.А., Басевич А.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**


Выполнен обзор исследований лечебных свойств базидиомицета *Flammulina velutipes* (Curtis) Singer. Плодовые тела гриба *Flammulina velutipes* широко используются в традиционной медицине при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени и в качестве общеукрепляющего средства. Исследования показали наличие в базидиомах фламмулины полисахаридов, протеинов, жиров, витаминов B1, B2, C, PP,

аминокислот: аргинина, лизина, аспарагиновой кислоты, гистидина, аланина, глутаминовой кислоты, низкомолекулярного β-глюканпротеинового комплекса (ЕА6).

***Ключевые слова:*** *Flammulina velutipes, базидиома фламмулины, полисахариды, протеины, аминокислоты, народная медицина.*

Последнее десятилетие широко распространяется использование БАД из лекарственных и пищевых базидиомицетов, особенно для предупреждения опухолеобразования и иммуномодулирующего эффекта. Большой интерес представляет применение БАД из культивируемого в КНР, Корейской республике и Японии в пищевых и лекарственных целях Фламмулины бархатистоножковой, называемой в России зимним опёнком или енокитаке в Восточной Азии.

Использование плодовых тел опёнка зимнего в народной медицине восточных регионов Азии и таежных регионов России имеет давнюю историю. В традиционной медицине фламмулина применялась в форме порошка сухих плодовых тел, водно-спиртовых настоек и водных отваров при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени и в качестве общеукрепляющего средства, при сильных простудах, воспалении легких [1]. Имея позднее плодоношение, базидиомы использовались довольно долго в свежем виде, как естественный антибиотик. В Сибири спиртовой настойкой фламмулины лечили рваные раны [2]. Пероральный прием порошка из высушенных плодовых тел зимнего опенка или водных извлечений из них оказывает заметное влияние на адаптацию организма к физическим нагрузкам, эффективен против утомления, может регулировать уровень обмена веществ в организме, способствовать биологическому синтезу полинуклеотидов и протеинов, помочь восстановлению пораженных клеток, задерживать старение клеток [3].

Физико-химические исследования показали наличие в базидиомах фламмулины полисахаридов, протеинов, жиров, витаминов В1, В2, С, РР, аминокислот: аргинина, лизина, аспарагиновой кислоты, гистидина, аланина, глутаминовой кислоты. Восемь аминокислот, содержащихся во фламмулине являются незаменимыми. Базидиомы содержат фламмутоксин, представляющий собой гликопротеид (90% протеина и 10% сахаров). В аминокислотном составе гликопротеида найдены глутаминовая и аспарагиновая кислоты, аланин, лейцин и гликокол. Полисахаридный остаток представлен глюкозой, галактозой и маннозой. Он легко растворим в воде, но не органических растворителях [3]. Также выделен низкомолекулярный β-глюканпротеиновый комплекс (ЕА6). Мицелий содержит комплекс «профламин», содержащий 90% белка и 10% глюканов, обладающий противоопухолевым действием против меланомы В-16, рака легких Льюиса, аденомы 755 через активизацию иммунной системы [4].

Анализ состава моносахаридов в гидролизатах глубинно выращенного на глюкозо-пептонной среде мицелия показал, что основным компонентом была глюкоза, остальные сахара не выявлены или были представлены в следовых количествах. Изучаемые полисахариды существенно увеличивали значение показателя хемотаксиса, отражающего локомоторную функцию фагоцитов, которая обеспечивает их быструю мобилизацию и аккумуляцию в очагах воспаления или повреждения тканей. Хемотаксическая активность макрофагов увеличивалась по сравнению с контрольным уровнем, под действием растворимой фракции – в 3,5 раза выше контроля. Увеличение количества распластанных клеток макрофагов – моделирование готовности макрофагов к фагоцитозу, под действием полисахаридов для растворимой фракции была в 1,7 раз, для нерастворимой – в 1,5 раза, чем у мышей контрольной группы. Микробоцидный эффект фагоцитов в течение первой минуты контакта с клетками S. aureus повышался в 2,0 и 1,5 раза по сравнению с контролем, а поглотительная способность макрофагов в отношении C. albicans увеличилась в 1,6 и 1,4 раза под действием растворимой и нерастворимой фракций, соответственно [5].

Содержащийся в базидиомах фламмутоксин понижает кровяное давление и оказывает гемолитическое действие. Культуральная жидкость мицелия эффективно снижает содержание в крови холестерина. Установлено, что мицелий фламмулины обладает достаточно высоким уровнем сорбционного потенциала в отношении ионов кадмия, не оказывает негативного влияния на представителей нормобиоты кишечника и является перспективным энтеросорбентом [6].

Белок Flammulina velutipes велютин обладает противовирусным действием в отношении ВИЧ [10]. Создание обогащенного кальцием соевого молока осуществлено с помощью мицелия фламмулины, богатого протеазой [7]. Экстракт Flammulina velutipes может содержать эффективный компонент для отбеливающих косметических средств и альтернативного терапевтического средства для лечения гиперпигментации [8].

Грибы данного вида произрастают во многих регионах мира. Базидиомы и мицелий Flammulina velutipes являются восполнимым сырьем поверхностного и глубинного культивирования. Многими авторами исследована противораковая и иммуномодулирующая активность компонентов зимнего опёнка, однако на фармацевтическом рынке Российской Федерации препараты на его основе представлены лишь несколькими наименованиями БАД производства КНР.

На основании вышеизложенного, считаем актуальным изучение Flammulina velutipes в качестве источника биологически активных веществ для создания лекарственных средств.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Кириллов Д.В. Современная микология в России. Т. 3. – 2012. – С. 411.
2. Филлипова И. Большая иллюстрированная энциклопедия. Лечебные грибы. Фунготерапия. – 2013. – С. 36.
3. Ли Юй, Тулигуэл, Бао Хайин и др. Лекарственные грибы в традиционной китайской медицине и современных биотехнологиях. – 2009. – С. 53-56.
4. Mizuno T. // Int. J. Med. Mushrooms. – 1999;.V.1.: 9-30.
5. Кожемякина Н.В., Ананьева Е.П., Гурина С.В., Галынкин В.А.// Прикладная биохимия и микробиология. – 2010; Т. 46(5): 585-586.
6. Ананьева Е.П., Кожемякина Н.В., Гурина С.В. // Современная микология в России. – 2012; Т. 3: 403 – 404.
7. Kang D-C, Fang R-L, Wang S-M, Lu X-Q. Preparation of calcium-enriched soybean milk with golden mushroom mycelium in liquid culture. // Food Sci. – 2005; 26(2): 273-5.
8. Reiko Nagasaka, Yuki Ishikawa, Takumi Inada, Toshiaki Ohshima// Int. J. Med. Mushrooms. – 2015; V.17. I.6.20: 511-520.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В РОЗМАРИНЕ ЛЕКАРСТВЕННОМ *(ROSMARINUS OFFICINALIS L.),* ПРОИЗРАСТАЮЩЕМ НА ТЕРРИТОРИИ ТУНИСА

**Полухина Т.С.[1], Котова В.Ю.[1,2], Шири Юсри[1]**
**[1]ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России**
**[2]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Астрахань, Российская Федерация**

Данная статья посвящена определению суммы органических кислот в лекарственном растительном сырье – розмарине лекарственном (*Rosmarinus officinalis L.)*, произрастающем на территории Туниса.

***Ключевые слова:*** *розмарин лекарственный, органические кислоты, комплексонометрическое титрование.*

В последние десятилетия во всем мире наблюдается повышенный интерес практической медицины к лекарственным препаратам, получаемым из растительного сырья. Как известно, лекарственные препараты растительного происхождения характеризуются широким профилем фармакологической активности и высокой безопасностью, что позволя-

ет применять их при хронических заболеваниях в течение длительного времени [1, 2].

Розмарин лекарственный (*Rosmarinus officinalis L.)* – вечнозеленый сильноветвистый кустарник из семейства яснотковых, высотой от 50 см до 2 м. Дикорастущим розмарин распространен в Средиземноморье, Южной Европе и Северной Африке. Введен в культуру не менее 2 тысяч лет назад. В настоящее время розмарин – довольно важная эфирномасличная культура. Его возделывают на сравнительно больших площадях в Испании, Португалии, Франции, Тунисе, Алжире, Греции, Индии и во многих других странах [3].

В Россию розмарин лекарственный попал впервые в начале XIX в. в Никитский ботанический сад. Промышленная культура его фактически не вышла за пределы Крыма, но в индивидуальных садах и палисадниках он распространился во многих населенных пунктах на юге России. Он выдерживает морозы до -16°С, но кратковременные, что ограничивает возможности выращивания его в нашей стране. К тому же для достаточного накопления эфирных масел нужна сухая жаркая погода и интенсивное солнечное освещение, именно поэтому изучение розмарина, произрастающего в особых климатических условиях, имеет практическое значение.

До настоящего времени в научной и народной медицине розмарин лекарственный (*Rosmarinus officinalis L.)*, произрастающий на территории Туниса, практически не используется, и химический состав его полностью не изучен. Соответственно указанное лекарственное растительное сырье представляет значительный интерес для его дальнейшего фармакогностического изучения.

Многочисленные исследования показали, что благодаря уникальной противовоспалительной активности розмарина лекарственного, в частности входящей в его состав розмариновой кислоты, листья растения эффективно применяются при лечении ряда заболеваний мочевыводящей системы: гломерулонефрита, пиелонефрита, цистита и др. Розмарин лекарственный является отличным стимулятором иммунной системы организма. Кроме того, данное растительное сырье используют для лечения респираторных заболеваний, при патологии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и нервной систем [3]. Кроме того, установлено, что комплекс биологически активных соединений розмарина лекарственного определяет наличие и антипролиферативных, антиоксидантных и антимикробных свойств [4].

Согласно литературным данным, в листьях розмарина лекарственного найдены алкалоиды (розмарицин), урсоловая и розмариновая кислоты, дубильные вещества. В листьях, цветках и верхних частях побегов содержится фирное (розмариновое) масло. В состав эфирного масла вхо-

дят α-пинен (30 %), камфен (20 %), цинеол (10 %), борнеол, L-камфора, сесквитерпеновый углеводород (кариофиллен), борнилацетат, лимонен, смолы и горечи [3, 4].

Известно, что органические кислоты представляют собой значительную и разнообразную по своим свойствам группу биологически активных соединений (БАВ), содержащихся в лекарственных растениях: в плодах, ягодах, подземных органах и др. Органические кислоты накапливаются в значительных количествах, разнообразны по своей структуре и биологической роли.

В различных органах растений органические кислоты распределены неравномерно: в плодах и ягодах преобладают свободные кислоты, в листьях содержатся главным образом связанные кислоты. Содержание органических кислот в растениях подвержено суточным и сезонным, а также видовым и сортовым изменениям. На процесс их накопления значительно влияют широта местности, применяемые удобрения, полив, фаза развития растений, степень зрелости плодов, сроки хранения, температура.

Органические кислоты имеют широкий спектр действия на организм. Применение в медицине находят антисептические, детоксирующие, желчегонные свойства органических кислот.

Целью данной работы стало определение суммы органических кислот в траве Розмарина лекарственного, произрастающего в Тунисе.

Исследование выполнено по следующей методике. Отвешивали 0,3-0,5 г сухого ЛРС, навеску растирали в ступке сначала с 0,5 г силикагеля или песка, а затем с 1,0 мл 2 н. раствора азотной кислоты и 5,0 мл 70%-ного этилового спирта. Растертую массу переносили в центрифужную пробирку, смывая остаток 10,0 мл 70%-ного спирта. Тщательно перемешивали стеклянной палочкой и настаивают в течение 15 – 20 мин при частом перемешивании. Затем центрифугировали, раствор сливали в стакан на 50,0 мл, а к осадку прибавляли 5,0 мл 70%-ного спирта и настаивали 5 мин при частом размешивании. После этого центрифугировали, раствор сливали в стакан, а осадок промывали еще один раз 5,0 мл 95%-ного этилового спирта, добавляли центрифугат к раствору в стакане. Для нейтрализации азотной кислоты прибавляли 1,0 мл 2 н. раствора едкого натра. После нейтрализации азотной кислоты добавляли 0,3 мл ледяной уксусной кислоты и 1,0 мл 20%-ного раствора уксуснокислого свинца, размешивали и оставляли на 30 мин для выделения осадка. Затем центрифугировали, раствор сливали, а стакан и осадок, находящийся в центрифужной пробирке, промывали 2 раза 70%-ным спиртом порциями по 5,0 мл. При этом весь осадок переносили в пробирку.

К промытому осадку в пробирке приливали 10,0 мл 1%-ного раствора углекислого натрия и размешивали стеклянной палочкой в течение 5 мин,

пока разложится весь осадок и свинец перейдет в углекислую соль, которую затем отделяют центрифугированием. Прозрачный раствор отбрасывали, а к осадку приливали 10,0 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты, размешивали и выливали в колбу для титрования на 100,0 мл, смывая остаток дистиллированной водой. В полученном растворе свинец определяли комплексонометрическим методом. Для этого добавляли 3,0 мл аммиачного буферного раствора pH 10, 5,0 мл 0,1 н. раствора трилона Б, 50,0 мг индикатора хромогена черного ЕТ-00 и титровали 0,02 н. раствором сернокислого магния до перехода сине-зеленой окраски в винно-красную. Отдельно титровали 5,0 мл 0,1 н. раствора трилона Б 0,02 н. сернокислым магнием. Из полученных данных вычисляли сумму кислот по формуле:

$$X = \frac{0{,}067 \cdot (a - b) \cdot K}{n} \cdot 100\%,$$

где $X$ – содержание суммы кислот в расчете на яблочную кислоту, %; $a$ – объем 0,02 н. раствора сернокислого магния, затраченный на 5,0 мл 0,1 н. раствора трилона Б, мл; $b$ – объем 0,02 н. раствора сернокислого магния, затраченный при определении кислот, мл; $K$ – нормальность раствора сернокислого магния; $n$ – навеска исследуемого вещества, г; 0,067 – нормальный титр яблочной кислоты [5].

Результаты исследования представлены в таблице.

Таблица.

Определение содержания суммы органических кислот в Розмарине лекарственном (*Rosmarinus officinalis*)

| Кол-во определений | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Среднее значение |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Объем 0,02 н. раствора сернокислого магния, затраченный на 5,0 мл 0,1 н. раствора трилона Б, мл | 24,3 | 24,1 | 24,4 | 24,2 | 24,3 | 24,3 | 24,3 |
| Объем 0,02 н. раствора сернокислого магния, затраченный при определении кислот, мл | 20,2 | 20,2 | 20,4 | 20,3 | 20,4 | 20,2 | 20,2 |
| Сумма органических кислот, % | 1,36 | 1,31 | 1,34 | 1,31 | 1,31 | 1,36 | 1,33±0,02 |

Из результатов проведенного исследования следует, что содержание органических кислот в розмарине лекарственном (*Rosmarinus officinalis),* произрастающем на территории Туниса, составляет 1,33±0,02%, что подтверждает наличие достаточного количества соединений изучаемой биологической группы и требует проведения качественного анализа их состава.

Таким образом, результаты, отражающие содержание органических кислот в розмарине лекарственном (*Rosmarinus officinalis),* произрастающем на территории Туниса, свидетельствует об актуальности дальнейшего его изучения, направленного на детализацию исследований, посвященных углубленному фитохимическому анализу указанного сырья, произрастающего в различных климатических условиях.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Хлебцова Е.Б., Самотруева М.А., Магомедов М.М., Иглина Э.М., Тырков А.Г., Кондратенко Е.И. Иммунотропные свойства флавоноидов Лофанта анисового // Фармация. – 2012; 3: 46-48.

2. Попов И.В., Рудакова Ю.Г., Попова О.И. Фармацевтические аспекты сохранения и укрепления здоровья населения на основе фитотерапии // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2013; 3: 1911-1913.

3. Зорин Е.Б., Сорокина А.А. Изучение эфирного масла розмарина лекарственного // Фармация. 2007; 6: 14-16.

4. Abdullah Ijaz Hussain, Faroog Anwar, Shahzad Ali Shahid Chatha Rosmarinus officinalis essential oil: antiproliferative, antioxidant and antibacterial activities // Brazilian Journal of Microbiology. – 2010; 4: 1070-1078.

5. Починок Х.Н. Методы биохимического анализа растений. Киев: Наукова Думка, 1976. – 336 с.

## АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 2,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-6-ГИДРОКСИПИРИМИДИН-4(*3H*)-ОНОВ

**Потапова А.Э., Яковлев И.П., Куваева Е.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Получен ряд 2,5-замещенных полигидроксипиримидинов путем взаимодействия 5-формилпиримидинов с N-нуклеофилами, для всех производных произведен анализ антимикробной активности, выявлено наиболее перспективное для дальнейшей работы соединение.

***Ключевые слова:*** *полигидроксипиримидин, антибактериальная активность, противогрибковая активность.*

Гидроксипиримидины, занимают ведущее место в химии гетероциклических соединений. За последнее время был разработан ряд лекар-

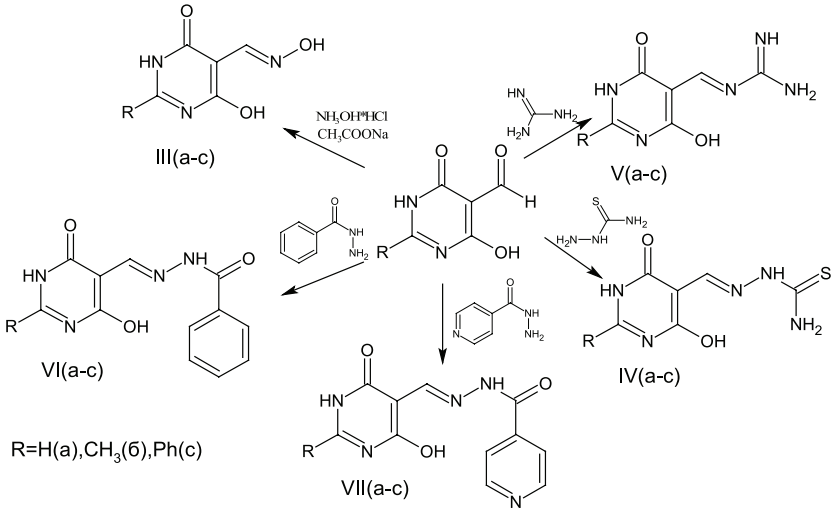
ственных средств – производных гидроксипиримидина, среди которых широко известны препараты, такие как: противотуберкулезные препараты – фтивазид, изониазид; противовирусные нуклеозидные препараты – абакавир, идоксуридин, валацикловир; противовирусные ненуклеозидные препараты – этравирин; противоопухолевые препараты – гефитиниб, эрлотиниб, а также препараты, стимулирующие метаболические процессы клеток – пентоксил, метилурацил.

В настоящее время существенной проблемой является развитие резистентности патогенных микроорганизмов к антимикробным средствам, поэтому разработка эффективных методов получения новых производных гидроксипиримидина, изучение их строения, свойств и антимикробной активности является актуальным.

На кафедре органической химии СПХФА уже проведены исследования 2,5-замещенных 4-гидрокси-6Н–1,3-оксазин-6-онов с некоторыми N-нуклеофилами и данные соединения показали высокий антимикробный эффект, что говорит о целесообразности проведения аналогичных исследований для изучаемого нами класса соединений [1].

В данной работе представлен ряд производных, полученных реакцией 2-замещенных 6-гидрокси-5-формилпиримидин-4(3Н)-онов с различными N-нуклеофилами (схема 1).

Схема 1.




Все представленные реакции протекают по характерному для альдегидной группы механизму нуклеофильного присоединения. Темпера-

турный режим реакций составляет 60 $^0$C, время протекания – 2 часа. Выход целевого продукта составляет 70-85% в зависимости от заместителя во втором положении, а так же строения нуклеофила. При необходимости полученные соединения очищают методом перекристаллизации из воды.

Для всех синтезированных соединений с целью поиска нового эффективного антимикробного средства была изучена антимикробная активность (методом последовательных разведений) согласно ГФ XIII.

При исследовании противобактериального действия производных полигидроксипиримидина в отношении грамположительных бактерий было установлено, что соединение (VIIa) обладает выраженным бактериостатическим эффектом в отношении S. Aureus. Большинство исследуемых соединений в отношении грамположительных спорообразующих Bacillus subtilis были не эффективны, за исключением образцов (VIIa-c), которые оказывали слабое антибактериальное.

Полученные производные не оказывали ингибирующего действия на грамотрицательные бактерии E. Coli.

Противогрибковая активность в отношении дрожжей C.albicans зависела от вводимой группы. Введение групп тиосемикарбазида и бензгидразида не влияло на противогрибковый эффект, однако производные с гуанидином и семикарбозидом проявили выраженную фунгистатическую активность. Все результаты эксперементов представлены на диаграммах (рис. 1, 2).

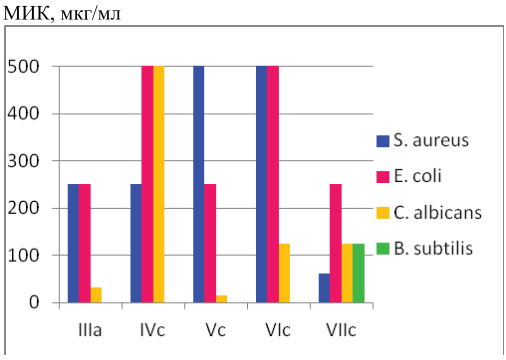



Рисунок 1. Антимикробная активность
в отношении S. Aureus, E. Coli, C. Albicans, B subtilis.

Из исследуемых образцов (IIIa) обладал сходным противогрибковым действием, а соединение (Vc) оказывало более выраженный ингибирующий эффект в сравнении с флуконазолом.

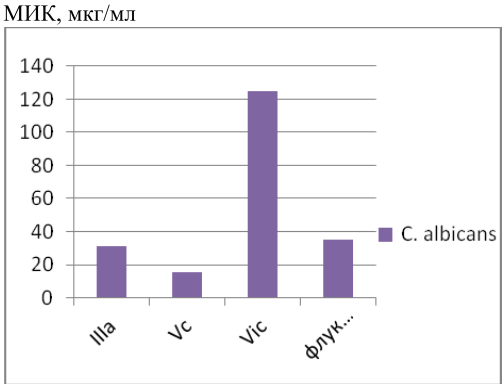



Рисунок 2. Антимикробная активность в отношении C. Albicans.

Таким образом, были исследованы 15 производных гидроксипиримидина и установлено, что введение групп тиосемикарбазида и бензгидразида в соединениях (IV a-c,VI a-c) не повлияло на их антимикробный эффект; введение группы пиридин-4-карбгидрозида привело к некоторому повышению на антибактериального действия.

При введении групп гидроксиламина и гуанидина существенно возрастало противогрибковое действие производных гидроксипиримидина.

Исходя из эксперемента можно заключить, что наиболее активным являлось производное Vc – 6-гидрокси-4-оксо-2-фенилпиримидин-5-(3H)-семикарбазон, которое оказывало выраженное противогрибковое действие.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Овсянникова Л.Н., Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П., Семакова Т.Л.Особенности реакций 2,5-замещенных 4-гидрокси-6-H-1,3-оксазин-6-онов с бензимидазол-2-илгидразином. // Журнал органической химии. – 2016; Т. 52(4): 617-618.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛИЭКСТАКТА НА ОСНОВЕ ОЧИТКА ПУРПУРНОГО ТРАВЫ

**Пучкова Е.М., Блинова М.П., Теслов Л.С., Ильин Я.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Разработана технология комплексной переработки очитка пурпурного методом каскадной экстракции, позволяющая извлекать из растител-

ного сырья большой спектр биологически активных веществ (БАВ). Для растительного сырья и полученного полиэкстракта разработана методика качественного и количественного анализа флавоноидов.

***Ключевые слова:*** *полиэкстракт, каскадная экстракция, флавоноиды, очиток пурпурный.*

Поиск и разработка новых эффективных и безопасных БАД к пище на основе растительного сырья является одним из перспективных направлений развития фармацевтической промышленности. Очиток пурпурный относится к растениям, издавна применяемым в народной медицине, но комплекс входящих в него действующих веществ изучен мало. Лекарственные формы на его основе на фармацевтическом рынке также отсутствуют. В народной медицине корни и надземная часть растения применяется в качестве наружного ранозаживляющего лечебного средства. Очиток пурпурный может использоваться как источник тканевых препаратов – биогенных стимуляторов, которые по своей биологической активности превышают препараты алоэ. Надземную часть (в виде отваров или порошок) используют в тибетской медицине при туберкулезе легких, пневмонии, лихорадках, при лечении онкологических заболеваний, анорексии, заболеваниях почек, как диуретическое и ранозаживляющее средство [2]. Установлено, что экстракты очитка пурпурного обладают антимикробной активностью по отношению к изученным тест-культурам (антимикробную активность флавоноидов опред еляли в отношении 3-х стандартных штаммов: *S. aureus, P. aeruginosa, E. Coli*) [2]. Поэтому интересным представляется изучить и выделить комплекс БАВ, содержащихся в очитке пурпурном.

Очиток (очитник) пурпурный L., или очиток (очитник) трехлистный (Sedum purpureum, Hylotelephium purpureum, (*Sedum telephium*) – многолетнее травянистое растение из семейства Толстянковых (*Crassulaceae*) с мясистыми клубневидными корнями. Очиток пурпурный распространен на большой территории Европы, Центральной и Восточной Азии, Северной Америке. Он встречается во всех европейских районах России, в Западной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке. Растение способно занимать широкий спектр местообитаний [1,3].

По данным литературы в надземных частях растения содержатся углеводы, аскорбиновая кислота, каротиноиды; в надземных частях и корнях – кумарины, алкалоиды, тритерпеновые сапонины, дубильные вещества, арбутин, органические кислоты, флавоноиды. Помимо этого в растении были выделены эфирное масло, фенолы, фенолкарбоновая кислота, антрахиноны. Установлено, что зеленые части очитка пурпурного богаты макро- и микроэлементами: медью, цинком, серебром, никелем, молибденом, титаном, хромом, марганцем и барием. Количе-

ственное содержание различных химических групп соединений (от массы высушенного растительного сырья (надземной части) следующее: сахара 13,6%; аминокислоты 1,2%; алкалоиды 0,46%; фенольные кислоты 0,03%; флавоноиды 1,8%; танины 6,9%; кумарины 0,3% [1,3].

В ходе исследований был проведены товароведческий и фитохимический анализ надземной части растения, при этом использовали сырье, купленное в аптечных организациях г. Санкт-Петербурга; производитель: ООО "Беловодье", Россия (ТУ 9198-001-79413863-06). Было установлено наличие некоторых БАВ: сапонинов, дубильных веществ, полисахаридов, органических кислот, флавоноидов. Целесообразным является создание экстракта с максимальным содержанием всех биологически активных групп веществ. Следовало выбрать наиболее эффективный метод экстрагирования, позволяющий извлечь максимально возможное количество БАВ, находящихся в этом растении. Для решения этой задачи был предложен метод каскадной экстракции [4]., заключающийся в последовательной обработке сырья экстрагентами с постепенным повышением полярности: на первом этапе которого используется 70% спирт (оптимальный растворитель для агликонов флавоноидов и других малополярных соединений); на втором этапе роль экстрагента выполняет 40% спирт (переход как гидрофильных, так и гидрофобных веществ в вытяжку) и на третьем этапе в качестве экстрагента используется вода очищенная (переход в извлечение гидрофильных соединений, таких как полисахариды, дубильные вещества, аскорбиновая кислота, аминокислоты и др.). Извлечения, полученные на всех стадиях экстракции, подвергаются упариванию под вакуумом. Затем их сушат при температуре 60º (во избежание термического разложение БАВ) до постоянной массы. При этом были получены следующие результаты (рис.1).

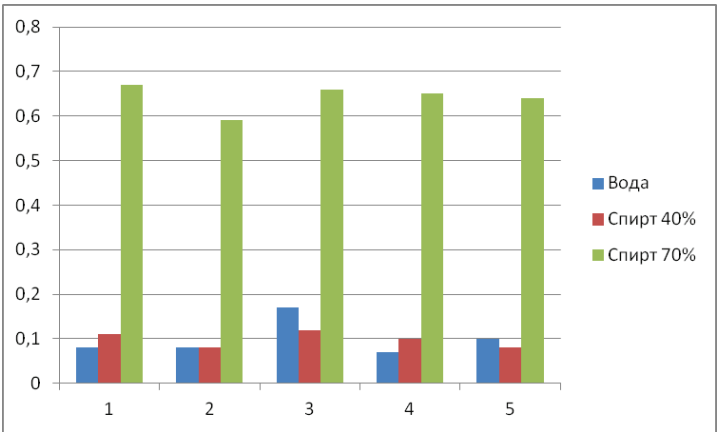



Рисунок 1. Выход экстрактивных веществ при каскадной экстракции.

После получения экстрактов из различных извлечений их объединяют в полиэкстракт для дальнейшего исследования. Полученный полиэкстракт содержит широкий спектр БАВ и служит основой для получения быстрорастворимых гранул (БАД к пище общеукрепляющего, иммуностимулирующего действия).

Одной из основных групп биологически активных веществ, с которой связаны многие фармакологические эффекты растительных препаратов, являются флавоноиды. Нами был изучен состав флавоноидов очитка пурпурного и извлечений из него, а также разработан метод количественного определения суммы флавоноидов.

Качественный анализ сырья и экстрактов осуществляли с помощью тонкослойной (пластинки «Silufol», «Sorbfil»; система н-бутанол: кислота уксусная: вода (4:1:2)) и бумажной хроматографии на наличие содержания флавоноидов (системы н-бутанол: уксусная кислота: вода (4:1:2) и 15% кислота уксусная). Хроматограммы просматривали в УФ-свете и проявляли раствором алюминия хлорида. В результате было выявлено наличие как в сырье, так и в полиэкстракте кверцетина, кверцитрина и изокверцитрина, природа которых подтверждена величинами Rf и сравнением с достоверными образцами.

Количественное определение суммы флавоноидов в объектах исследования проводилось методом дифференциальной спектрофотометрии с 2% спиртовым раствором $AlCl_3$ при длине волны 404 нм в пересчете на изокверцитрин. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты количественного определения суммы флавоноидов

| Исследуемый объект | Сырье | Экстракт полученный из 70% вытяжки | Экстракт полученный из 40% вытяжки | Экстракт полученный из водной вытяжки | Полиэкстракт |
|---|---|---|---|---|---|
| Содержание суммы флавоноидов в пересчете на изокверцитрин, % | 2,58±0,02 | 1,52±0,02 | 0,76±0,01 | 2,12±0,01 | 2,58±0,02 |

Полиэкстракция очитка пурпурного травы каскадным методом носит ресурсосберегающий, инновационный характер, позволяющий выделить комплекс БАВ, содержащихся в этом растении, в том числе флавоноиды. Разработанные методы качественного и количественного анализа флавоноидов могут быть использованы для анализа быстрорастворимых шипучих гранул на основе очитка пурпурного.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гончарова, С.Б. Очитковые (Sedoideae, Crassulaceae) флоры Российского Дальнего Востока. – Владивосток: Дальнаука, 2006. – 223 с.

2. Пластун В.О. Перспективы использования извлечений из очитка пурпурного (Sedum telephium L.) при разработке средств с антимикробной активностью // Бюллетень Ботанического сада Саратовского госуниверситета. – 2015; вып. 13: 68-74.

3. Пикунов, Е.Ю. Природные лекари: справочник лекарственного сырья растительного и животного происхождения. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2013. – С. 275.

4. Дайронас, Ж.В. Зилфикаров И.Н., Корочинский А.В. Инновационные технологии в производстве фитопрепаратов ореха черного // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014; 8: 60-64.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ПРЕПАРАТОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ УГЛЕВОДНО-ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

**Рябкова Ю.Ю., Тимохина К.А., Басевич А.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Произведен обзор лекарственного растительного сырья, биологически активные вещества, которого пригодны для использования в производстве лекарственных препаратов, регулирующих углеводно-липидный обмен в организме, как в комбинации с синтетическими лекарственными веществами, так и в качестве самостоятельных лекарственных средств.

***Ключевые слова:*** *углеводно-липидный баланс, сахарный диабет, лекарственное растительное сырье, биологически активные вещества.*

В современном мире население все чаще сталкивается с проблемой нарушения углеводного обмена, основной формой проявления которого является сахарный диабет. Сахарный диабет – это серьезное заболевание эндокринной системы, при котором поджелудочная железа не вырабатывает инсулин или вырабатывает его в малых количествах. В связи с этим происходит замедленное всасывание углеводов в кровь, что приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Число людей с таким диагнозом настолько резко увеличивается с каждым годом, что в публицистической литературе его назвали неинфекционной эпидемией XXI века. По данным Государственного регистра сахарного диабета Российской Федерации на 2015 год число заболевших составляет 4 045 564 человек, что на 5,6 % больше, чем в предыдущем году [1]. Это проблема не только России, а всего мира, по статистическим данным Всемирной Организации Здравоохранения только в 2014 году число больных в мире приблизилось к 422 миллионам человек [2]. Необходимо указать, что эти данные является заниженными, так как, по информации ВОЗ, лишь у одного человека из двух диагностировано данное заболевание. Все эти данные подчеркивают масштабность проблемы диабета, а также наличие потенциала для изменения нынешней ситуации.

Сахарный диабет можно отнести к мультифакториальным заболеваниям, так как распространенность данного заболевания напрямую связана с факторами внешней среды, генетическими и демографическими особенностями и концентрацией факторов риска среди населения различных стран. К факторам внешней среды, прежде всего, можно отнести пагубное влияние экологии, вследствие загрязнения атмосферы, употребления некачественных продуктов питания, вирусные заболевания. Однако, перечисленные ранее факторы всегда будут второстепенны, так как основной причиной возникновения сахарного диабета являются генные и наследственные предрасположенности, которые напрямую взаимосвязаны концентрацией факторов риска.

В настоящее время, в эпоху инноваций и новых технологий, достаточно остро стоит проблема обеспечения больных диабетом качественными лекарственными средствами. Имеет место дискуссия о выборе методов лечения, которые должны быть доступными и эффективными. Многие ученые считают инсулинотерапию самым эффективным средством в борьбе с диабетом и его осложнениями. Но продолжаются поиски аналогов сахароснижающих препаратов, которые не будут влиять на состояние организма больного, будут иметь меньше побочных эффектов или не иметь их совсем. На роль таких аналогов вполне могут претендовать лекарственные средства растительного происхождения.

Преимущества лекарственных растительных средств перед синтетическими препаратами:

- минимальное число побочных эффектов;
- высокая эффективность в комбинации с синтетическими лекарственными веществами;
- доступность растительного сырья;
- минимальные экономические затраты.

На основании этого был проведен поиск лекарственного растительного сырья на возможность использования его при лечении нарушений углеводно-жирового обмена как в комбинации с синтетическими веществами, так и в качестве самостоятельных лекарственных средств.

В ходе исследования был выделен ряд биологически активных веществ, содержащихся в растительном сырье, которые тем или иным образом, влияют на углеводный и жировой обмены в организме человека. Наиболее выраженное действие имеют:

• Хром и цинк – компоненты, усиливающие действие инсулина. Цинк повышает сопротивляемость организма к инфекциям, улучшает барьерные свойства кожи. Это свойство актуально для диабетиков, так как их раны заживают дольше. Хром способствует снижению концентрации глюкозы в крови, а также уменьшает тягу к сладкому, что не менее важно для больных диабетом. Эти вещества в большом количестве содержатся в листьях шалфея.

• Бигуаниды не позволяют инсулину разрушаться и облегчают проникновение глюкозы в клетки, нормализуя ее усвоение. Они содержатся в плодах и побегах черники.

• Инулин – природный заменитель сахара. Его потребление способствует снижению концентрации глюкозы в крови. Инулин, связываясь с токсическими и балластными веществами, выводит их из организма.

• Стимуляторы восстановления β-клеток островков Лангерганса, которые вырабатывают инсулин, содержатся в плодах черники, корнях солодки и лопуха, посевном льне.

• Вещества, обладающие диуретическим действием, способствуют выведению избыточной глюкозы. Этим свойством обладают листья и почки березы.

• Флавоноиды (кверцетин, изокверцитрин, кампферол, рутинозиды, гиспидулин, генкванин, 6-метоксигенквинин, сальвитин, лютеолин, 6-гидроксилютеолин, цирзилиол, цинарозид, непетин, гликозид гиперозид, ликвиритин, изоликвиритин, лакризид) влияют на процессы перекисного окисления липидов и течение микроангиопатии у больных сахарным диабетом II типа. Содержатся в листьях крапивы, шалфея, березы, траве зверобоя, корнях лопуха и солодки.

• Витамин РР, который регулирует сахар в крови и снижает уровень холестерина, присутствует в листьях крапивы двудомной, шалфея.

• Неомиртиллин понижает уровень сахара в крови и в большом количестве содержится в плодах черники.

В результате литературного поиска был сформирован перечень лекарственного растительного сырья, содержащего биологически активные вещества, корректирующие углеводно-липидный обмен в организме че-

ловека. В первую очередь, перспективным, с точки зрения, разработки лекарственных препаратов является официнальное сырье, входящее в состав Государственной Фармакопеи РФ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. – 2015; 18(3): 5-23.

2. Глобальный доклад по диабету//ВОЗ, 2016 г. Электронный ресурс: http://www.who.int/diabetes/global-report/ru/ (дата обращения 30.09.2016).

3. Чекина Н. А. Флавоноиды в лечении сахарного диабета // Молодой ученый. – 2010; №6: 369-373.

4. Государственная фармакопея XIII издания, том III – М.,2015 г. – 1292 с.

## ОЦЕНКА РАБОЧЕЙ СКОРОСТИ ВОЗДУХА В ГРАНУЛЯТОРЕ С ПСЕВДООЖИЖЕННЫМ СЛОЕМ

**Рязанова В.П., Сальникова М.С., Маркова А.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведена оценка рабочей скорости воздуха в грануляторе псевдоожиженного слоя и сравнение её с рекомендациями.

***Ключевые слова:*** *псевдоожиженный слой, скорость воздуха, рабочая скорость воздуха, рекомендации.*

Гранулирование в псевдоожиженном слое – это процесс образования гранул путём распыления связующего раствора на частицы порошка, которые находятся во взвешенном состоянии под действием восходящего воздуха. Полученные агломераты подвергаются сушке под действие потока горячего воздуха. Распыление связующего раствора и сушка (испарение растворителя) происходит одновременно.

Скорость подачи воздуха можно назвать рабочей скоростью псевдоожижения. Рабочая скорость псевдоожижения должна находиться в пределах между критической скоростью и скоростью уноса частиц.

Когда значение скорости воздуха превышает значение критической скорости, пузырьки воздуха поднимаются вверх через слой, вызывая перемешивание частиц, тем самые псевдоожижая их.

При смешивании частиц может возникнуть ряд проблем, наиболее серьёзной из которых является сегрегация, то есть расслоение частиц вследствие разницы плотностей. Степень сегрегации можно контролировать, частично сохраняя высокую скорость псевдоожижения, и соотношение диаметра и высоты емкости. Есть стандартные скорости воздуха для различных процессов, которые могут быть использованы в качестве ориентировочных [1].

Движение частиц и быстрое высыхание гранул важны в процессе агломерации и сушки полученных гранул. Скорость потока воздуха, как правило, 1,0-2,0 м/сек. Признаком хорошего псевдоожижения в коническом аппарате является свободный восходящий поток гранул в центре и нисходящий поток гранул вдоль стенок, который контролируется через смотровое окно сушилки-гранулятора псевдоожиженного слоя. Плохое псевдоожижение можно обнаружить с помощью контроля температуры воздуха на выходе из гранулятора. Если температура на выходе возрастает быстрее, чем ожидалось, это будет означать, что псевдоожижение протекает неправильно. Такое псевдоожижение вследствие неправильного распределения воздуха может вызвать слипание, образование каналов или прилипание частиц.

Контролировать качество гранулирования можно также с помощью параметров температуры воздуха на входе в аппарат и объемного расхода воздуха. Слишком высокая скорость воздуха, определяет быстрое повышение температуры воздуха, в результате чего происходит неравномерная сушка, что приводит к неэффективному протеканию процесса.

Методика расчета рабочей скорости воздуха разработана только для равномерного псевдоожижения, которое наблюдается только в аппаратах цилиндрической формы [1]. Для оценки рекомендаций рабочих скоростей в цилиндро-конических аппаратах согласно [2] задались рабочей скоростью воздуха в узком сечении аппарата $w_1$=1,2 ÷ 1,8 м/с. Используя данные о сечении в цилиндрической части аппарата $D_1$ = 0,4 м, $D_2$ = 0,8 м [3]. Для заданного рабочего диапазона скоростей воздуха были получены следующие результаты: скорость в большем (верхнем) сечении соответственно 0,30 и 0,45 м/с.

По формуле Сатерленда высчитали динамический коэффициент вязкости воздуха при рабочей температура 333К: $\mu = 1{,}874 \cdot 10^{-5}$ Па·с. Плотность воздуха рассчитывалась при рабочей температуре и давлении в сушилке-грануляторе 100 кПа.

Были проведены расчеты диаметра частиц ряда материалов, имеющих различную плотность, для которых рекомендованные скорости являются критической скоростью и скоростью уноса.

Результаты расчетов приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Таблица расчетных данных

| Плотность, кг/м$^3$ | Диаметр частиц, соответствующих рекомендуемым рабочим скоростям, мм | | | |
|---|---|---|---|---|
| | нижний предел | | верхний предел | |
| | Критическая (1,2 м/с) | Унос (0,3 м/с) | Критическая (1,8 м/с) | Унос (0,45 м/с) |
| 1100 | 4.97 | 0,106 | 9,57 | 0,1344 |
| 1200 | 4,62 | 0,1013 | 8,84 | 0,1283 |
| 1300 | 4,31 | 0,0972 | 8,22 | 0,123 |
| 1400 | 4,07 | 0,0935 | 7,69 | 0,1182 |
| 1500 | 3,85 | 0,0902 | 7,23 | 0,114 |
| 1600 | 3,66 | 0,0872 | 6,82 | 0,1101 |
| 1700 | 3,49 | 0,0845 | 6,46 | 0,1067 |

Приведенную таблицу можно использовать для проверки соответствия рекомендуемых скоростей фракционному составу обрабатываемого материала, с учетом изменения размера частиц при гранулировании.

**Выводы.** Проведена оценка рабочей скорости воздуха в гранулятора на соответствие гранулометрическому составу обрабатываемого материала. Если минимальный размер частиц меньше соответствующего таблице, то рукавный фильтр будет работать с большими нагрузками. Если наибольший размер гранулята больше соответствующего таблице, необходимо провести дополнительные экспериментальные исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Общий курс процессов и аппаратов химической технологии: учебник для вузов. Айнштейн В.Г., Захаров М.К., Носов Г.А. и др.; под общей редакцией Айнштейна В.Г. В 2 кн. – М.: Химия. Кн. 1. 1999 – 887 с.

2. Dilip M. Parikh., Martin Mogavero. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology – London, New York, Singapore: Taylor & Francis Group, 2005. P. 268-303

3. Glatt. Технологии непрерывного действия. [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.glatt.com/fileadmin/user_upload/content/pdf_downloads/Produktbroschueren/russisch/Glatt_Continuous_Technologies_RU_131106.pdf (28.09.16).

# АППАРАТУРНОЕ ОФОРМЛЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В АППАРАТАХ ПСЕВДООЖИЖЕННОГО СЛОЯ

**Рязанова В.П., Сальникова М.С., Буракова М.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведено сравнение модификаций конструкций аппаратов с псевдоожиженным слоем, которые непосредственно влияют на параметры выполняемых в них операций.

***Ключевые слова:*** *модификации конструкций, псевдоожиженный слой, параметры процесса, операции в аппаратах псевдоожиженного слоя.*

Псевдоожиженный слой – слой твердых частиц, которые под действием восходящего воздуха переходят во взвешенное состояние. В аппаратах псевдоожиженного слоя возможно проведение таких операций, как сушка, гранулирование, сушка полученного гранулята. [1]. Покрытия в аппаратах псевдоожиженного слоя можно наносить на гранулы, таблетки, пеллеты [1].

Проведение операций в аппаратах псевдоожиженного слоя позволяет получать однородные партии продукта, вследствии высокой воспроизводимости процессов. В настоящее время существует несколько модификаций аппаратов с использованием псевдоожиженного слоя и различных технологических операций.

Аппараты с псевдоожиженным слоем могут различаться по своей геометрии: тип корпуса, диаметр, высота аппарата, а также по составляющим конструкционным элементам: воздухораспределительные пластины, тип фильтров, форсунки.

В данной работе произведено сравнение конструкций и модификаций аппаратов с псевдоожиженным слоем трех разных производителей: Glatt WS Combo (Германия), Romaco Innojet VENTILUS (Германия), GEA Flexstream (Германия). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Конструкции и модификации аппаратов с псевдоожиженным слоем

| Производитель | Glatt WS Combo | Romaco Innojet Ventilus | GEA Flexstream |
|---|---|---|---|
| Тип корпуса | Конический | Цилиндрический | Конический |
| Тип загрузки | Вертикальная Горизонтальная | Вертикальная | Вертикальная Горизонтальная |

| Производитель | Glatt WS Combo | Romaco Innojet Ventilus | GEA Flexstream |
|---|---|---|---|
| Тип воздухораспределительной пластины | Щелевая, PZ, Conidur (жаберная) | Orbiter (орбитально-щелевая) | Non-Sifting Gill Plate (жаберная) |
| Положение форсунки | Сверху/снизу/ тангенциально | Снизу | Сверху |
| Тип фильтров | Рукавные (тканевые)/ сетка/ металлические | Sepajet (металлические фильтры пакеты) | Рукавные (тканевые)/ металлические |

Аппараты производства фирм Glatt и Gea имеют конические корпуса, который не обеспечивает полной равномерности протекания процесса псевдоожижения, существует возможность образования мертвых зон, что может привести к снижению качества готового продукта [1]. Однако конический корпус обеспечивает два вида осуществления загрузки/выгрузки в аппарат: загрузка с помощью разъемного, герметично стыкующегося продуктового контейнера, который обеспечивает горизонтальную загрузку смеси и выгрузку конечного продукта и вертикальная загрузка благодаря модификации в виде загрузочного патрубка в корпусе аппарата. Наличие обеих схем движения потока обеспечивает гибкость процесса, эффективность проводимых операций. [2]

Цилиндрический корпус в аппарате фирмы Romaco Innojet Ventilus обеспечивает равномерное протекание процесса псевдоожижения, что повышает производительность и качество готового продукта [3]. Отсутствие расширения в зоне псевдоожижения позволяет работать с частицами заданного размера, что обеспечивается соответствующим расходом воздуха и обуславливает получение однородного и устойчивого псевдоожижения.

В аппарате фирмы Glatt WS Combo возможно изменение положения форсунки учитывая вид, проводимый операции и технологические свойства порошка [2]. Факел распыла форсунки должен покрывать поверхность слоя. Чрезмерная близость к слою будет увлажнять слой и приводить к крупным гранулам, в случае операции покрытия к неравномерному нанесению оболочки. Удаление форсунки приводит к образованию более мелких гранул, при этом увеличивая время операции.

В аппарате Romaco Innojet Ventilus используется форсунка Rotojet, расположенная снизу. Данная форсунка, при распылении связующей жидкости, позволяет контролировать скорость распыления и размер капель. [3]. Благодаря зазору между вращающейся и неподвижной частями форсунки, форсунка не может забиваться. [4].

Важными факторами для процессов гранулирования и нанесения покрытий являются распределение воздуха в рабочей камере аппарата, которое обеспечивает воздухораспределительная пластина. В зависимости от требований могут использоваться перфорированные пластины: типа PZ с размером ячеек 100 мкм, однослойная пластина Conidur легкой очистки в работе с влажными и липкими продуктами, щелевая пластина для работы с системами очистки на месте [2]. В аппарате фирмы Romaco Innojet Ventilus используется воздухораспределительная пластина орбитального типа, что обеспечивает высокую точность определения скорости потока. Орбитальное движение воздуха гарантирует бережное распределение продукта, предотвращает неконтролируемую агломерацию или наслоение и увеличивает эффективность процесса сушки [3].

В аппаратах фирм Glatt и Gea могут использоваться тканевые рукавные фильтры, фильтры с улавливающей сеткой или металлические фильтры. Тканевый фильтр с виброочисткой, имеет широкий спектр применений. Рукава объединяют максимально возможную площадь фильтрации с эффективным пылеудалением с использованием пневматического встряхивающего цилиндра. [2] Так как одновременное встряхивание фильтра нарушает гидродинамику процесса псевдоожижения, чаще всего используются двухсекционные рукавные фильтры. Процессы нанесения покрытий обычно чувствительны к пыли, что повышает требования к подбору типа фильтра и фильтрующего материала. Вместо плотного фильтровального материала в данной конструкции используется улавливающая сетка, позволяющая задерживать частицы с покрытием и беспрепятственно пропускать мелкую пыль [2]

Фирма Romaco Innojet Ventilus предлагает фильтры-пакеты. Внутренняя часть фильтра сделана из сложенной нержавеющей стали, внешняя представляет собой анти-статический текстильный носитель [3]. Такие фильтры-пакеты обеспечивают наиболее оптимизированный процесс встряхивания, для возвращения мелкой фракции в слой при гранулировании без нарушения течения процесса.

Таким образом, изучены различные конструкции аппаратов псевдоожиженного слоя, операции, которые в них проводятся, а также влияние конструкций на параметры технологического процесса.

Наличие разнообразия конструкционных элементов аппаратов псевдоожиженного слоя, дает возможность их универсального использования, но несмотря на преимущества и разнообразие этих аппаратов, их выбор следует осуществлять исходя из требований и особенностей производимого продукта.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Dilip M. Parikh., Martin Mogavero. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology – London, New York, Singapore: Taylor & Francis Group, 2005. – P. 268-303.

2. Glatt. Оборудование с псевдоожиженным слоем. [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.glatt.com/fileadmin/user_upload/content/pdf_downloads/Produktbroschueren/russisch/Wirbelschichtanlagen_RU_141022.pdf (25.09.16).

3. Romaco. Solutions for Granulating, Coating and Drying Small Particles [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.romaco.com/files/Dokumente/delivering-solutions/romaco_ventilus-EN.pdf (дата обращения 25.09.016).

4. Промышленные установки серии VENTILUSR компании INNOJET [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://docviewer.yandex.ru/?url=http%3A%2F%2Fwww.medibalt.info%2Fru%2Ffiles%2Fdownload%2F145&name=145&page=2&lang=ru&c=5751bff2c696 (25.09.16).

## ТОВАРОВЕДЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭКСТРАКЦИИ КОРНЕЙ ИМБИРЯ

**Савицкий Н.И., Легостева А.Б.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В результате предварительных испытаний установлено, что полученные числовые показатели измельченных корней имбиря соответствуют нормативным требованиям Государственной Фармакопеи XIII издания к аналогичным видам сырья. Анализ технологических свойств способствует разработке кинетики ультразвуковой (УЗ) экстракции при получении густого экстракта этого лекарственного растительного сырья [4].

***Ключевые слова:*** *корни имбиря, числовые показатели, технологические свойства, УЗ экстракция, технология, кинетика экстракции.*

Имбирь аптечный (*Zingiber officinale* Roscoe, *Zingiberaceae*) еще с древних времен известен в народной медицине своими целительными свойствами, его назначают в Индии и Китае для лечения острых респираторных заболеваний, головной боли, тошноты, рвоты, болезней суставов уже более сотен лет. По данным литературных источников, имбирь сти-

мулирует сердечнососудистую систему, снижает уровень холестерина в крови, регулирует ее вязкость, обладает антиоксидантными, бактерицидными, фунгицидными свойствами. Он также нормализует секрецию желудочно-кишечного тракта, снимает спазмы кишечника, улучшает работу желчного пузыря [1,2].

Химический состав корневища имбиря представлен: незаменимыми аминокислотами (треонин, триптофан, лизин, фенилаланин, метионин), многочисленными кетонами ([6]-гингерол, [6]-гингердион, [10]-гингердион, зингерон, [6]-шогаол; [6]-гингердиол-3,5-диацетат; 4'-о-метил-[6]-гингердиол-3,5-диацетат). В корневищах также найдены производные флавоноидов (флавоны – кверцетин, рутин), полифенолы (куркумин), терпены (камфен, α-фелландрен), сесквитерпеноиды (α-,β-,γ-бисаболен). Имбирь заключает 1-3% эфирного масла (сесквитерпены-зингиберены), горькое смолистое вещество (гингерол), фосфор, хром, витамин С, никотиновую кислоту, крахмал (до 50% массы корневища) [3].

Сегодня, одной из тенденций развития современной промышленности фитопрепаратов является получение экстрактов из лекарственного растительного сырья, а также дальнейшее их применение в других лекарственных формах таких, как таблетки, сиропы, драже, капсулы и др.

Основные достоинства производства галеновых препаратов:

• доступность и небольшая стоимость сырья,

• простота технологии,

• широкий спектр действия и, как правило, меньшая токсичность по сравнению с индивидуальными веществами,

• относительная экологическая безопасность.

На основании вышеизложенного, актуальным остается вопрос изучения лекарственного растительного сырья, получения из него комплекса биологически активных веществ и внедрения в фармацевтическую практику галеновых фитопрепаратов.

Целью данной работы является проведение товароведческого анализа измельченных корней имбиря, изучение их технологических свойств и исследование кинетики экстракции биологически активных веществ при разработке технологии получения густого экстракта.

Объектом исследования служат корни имбиря, выращенные и собранные на плантациях Китая в 2015 году.

**Экспериментальная часть.** Прежде всего, по известным методикам, исследована доброкачественность корней имбиря, которую устанавливают соответствием его числовых показателей требованиям Государственной Фармакопеи XIII издания, предъявляемым к аналогичному виду сырью. Результаты исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Числовые показатели измельченных корней имбиря

| № п/п | Показатель | Количество, % |
|---|---|---|
| 1 | Минеральная примесь | 0,49±0,04 |
| 2 | Органическая примесь | 0,14±0,01 |
| 3 | Корней потемневших и побуревших с поверхности | 2,3±0,2 |
| 4 | Влажность | 9,30±0,70 |
| 5 | Зола общая | 6,12±0,60 |
| 6 | Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте | 2,02±0,20 |
| 7 | Содержание тяжелых металлов и мышьяка | не более 0,01 |
| 8 | Количественное содержание эфирных масел | 1,5±0,1 |

Для оптимизации метода экстракции в технологии галеновых препаратов изучены технологические свойства измельченных корней имбиря. Полученные экспериментальные данные представлены на рис. 1 и в таблице 2.

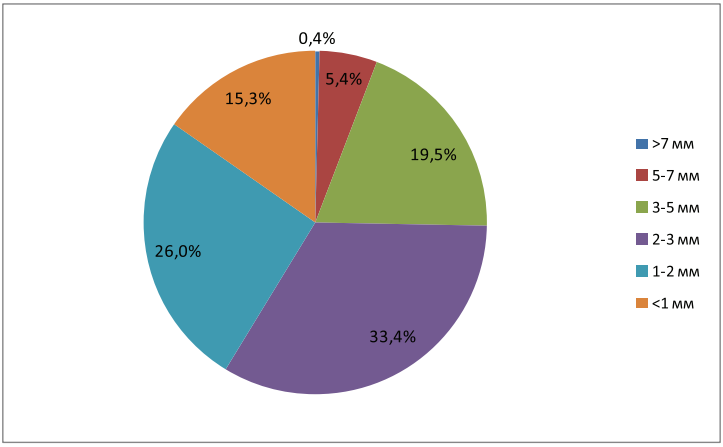



Рисунок 1. Фракционный состав измельченных корней имбиря.

Таблица 2.

Технологические свойства измельченных корней имбиря

| № п/п | Свойство | Значение |
|---|---|---|
| 1 | Насыпная масса, г/см$^3$ | 0,51 ± 0,30 |
| 2 | Сыпучесть, г/с | 1,5 ± 0,1 |
| 3 | Средний диаметр частиц, мм | 1,87 |
| 4 | Коэффициент поглощения сырья (96% этиловый спирт) | 2,09 ± 0,01 |

Для разработки технологии густого экстракта имбиря использованы корни, прошедшие товароведческий анализ, а также изученные по своим технологическим свойствам.

В качестве экстрагента выбран 96% этиловый спирт, позволяющий достаточно полно извлечь комплекс биологически активных веществ из корней имбиря.

В исследовательской работе применен метод трехкратного УЗ экстрагирования с делением экстрагента на части, модуль экстракции которого равен, соответственно, 1:10, 1:5, 1:3.

В результате проведенных экспериментов установлено время наступления динамического равновесия в системе корни имбиря – 96% этанол для трех ступеней УЗ экстракции: I ступень – 312 секунд, II ступень – 168 секунд, III ступень – 48 секунд. Результаты исследований приведены на рис. 2.

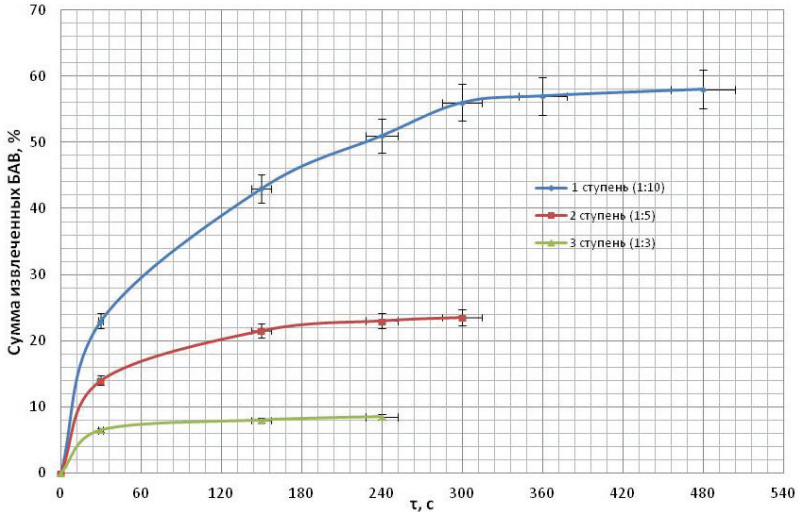



Рисунок 2. Кинетика УЗ экстракции корней имбиря 96% этанолом

## Выводы

В результате предварительных испытаний установлено, что полученные числовые показатели измельченных корней имбиря соответствуют нормативным требованиям Государственной Фармакопеи XIII издания к аналогичным видам сырья.

Анализ технологических свойств способствует разработке научно обоснованного метода ультразвуковой экстракции при получении густого экстракта этого лекарственного растительного сырья.

Применение метода УЗ экстракции позволяет значительно интенсифицировать и сократить по времени процесс извлечения комплекса нативных соединений из корней имбиря. При этом выход по сумме извлеченных биологически активных веществ составил 87% [4].

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ernst E., Pittler M. H. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials // Br J Anaesth – 2000; 84: 367-71.

2. Fischer-Rasmussen W., Kjaer S., Dahl C., Asping. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum // Obsten Gynecol Reprod Biol. – 1991; 38(1): 19.

3. Adel P. R. Shirin, Jamuna Prakash. Chemical composition and antioxidant properties of ginger root (Zingiber officinale) // Journal of Medicinal Plants Research. – 2013: 2674-2679.

4. Государственная Фармакопея XIII издание, вып. 1. – М.: Медицина, 2015. – 401 с.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИММУНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ФЕНОТРОПИЛА В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ГАМК-РЕЦЕПТОРОВ

**Самотруева М.А.**
**ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»**
**Минздрава России, г. Астрахань, Российская Федерация**

В работе проведен нейрохимический анализ иммунотропного действия фенотропила на фоне применения антагонистов ГАМК-рецепторов. Установлено, что влияние фенотропила на Т-зависимые звенья иммуногенеза реализуется, вероятно, через $ГАМК_А$-бензодиазепиновый ионофорный комплекс, тогда как на В-зависимые иммунные реакции – $ГАМК_В$-рецепторы. Нейрохимический анализ иммунотропных эффектов фенотропила показал актуальность дальнейших исследований по изучению рецепторных принципов его действия.

***Ключевые слова:*** *фенотропил, иммунотропные эффекты, нейрохимический анализ механизма действия, ГАМК.*

**Введение.** В последние десятилетия в различных областях медицины увеличивается потребность в ноотропных препаратах, что определяется многокомпонентностью их фармакологических эффектов. Наиболее по-

пулярной группой среди ноотропов являются производные пирролидона, в частности N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон (фенотропил), имеющий в отличие от пирацетама фенильный радикал, который и определяет спектр фармакологической активности препарата. Фенотропил обладает ноотропным, антигипоксическим, антиастеническим, противотревожным, противосудорожным, анальгетическим и др. действием [1]. Доказано, что ноотропный эффект Фенотропила реализуется через никотиновые и NMDAглутаматные рецепторы, проявляя непосредственное влияние на первый тип и оказывая нейромодулирующее действие за счет увеличение концентрации – на второй [2].

В ранних работах нами было показано, что фенотропил характеризуется также и выраженным иммуномодулирующим действием, проявляя активность, как в условиях подавления иммунитета, так и на фоне гиперреактивности иммунной системы [3, 4].

Целью данного исследования явилось уточнение нейрохимического механизма иммунотропного действия Фенотропила.

**Методы исследования.** Исследование проводили на мышах линии СВА 3-4 мес. возраста обоего пола, содержавшихся в стандартных условиях вивария. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (ГОСТ З 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ №199н от 01.04.2016г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Животные были разделены на несколько групп (n=8): контроль 1 – особи, получавшие физиологический раствор в эквивалентном объеме; контроль 2 – мыши, которым вводили фенотропил (внутрибрюшинно один раз в сутки в течение 5-ти дней в дозе 50 мг/кг, первое введение через 1 час после иммунизации), и опытные группы, в которых животные получали фенотропил (по вышеуказанной схеме) на фоне введения антагонистов различных ГАМК-рецепторов, которые вводили внутрибрюшинно за 30 мин до иммунизации. Применяли следующие блокаторы рецепторов: *пикротоксин* 2 мг/кг (Sigma, США) – неконкурентный антагонист пресинаптических $ГАМК_А$-рецепторов, блокатор хлорных каналов $ГАМК_А$-бензодиазепинового ионофорного комплекса; *факлофен* 3,5 мг/кг (Sigma, США) – антагонист $ГАМК_В$-рецепторов; *бикукуллин* 1,5 мг/кг (Fluka, Швейцария) – селективный постсинаптический антагонист $ГАМК_А$-рецепторов; *флюмазенил* 0,01 мг/кг (Hoffman La Roche Co, Швейцария) – антагонист БД сайта $ГАМК_А$- бензодиазепинового ионофорного комплекса.

Изучение степени выраженности иммунотропной активности проводили на основании стандартных иммунофармакологических тестов: реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) с определением индекса реакции, реакции прямой гемагглютинации (РПГА) с определением титра антител [5].

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы STATISTICA 5.5 (StatSoft, Inc., США). Оценку значимости различий в сравниваемых группах проводили посредством определения t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони при постоянно выбранном уровне $p<0,05$.

**Результаты и их обсуждение.** Оценка активности фенотропила в отношении Т- и В-зависимых иммунных реакций в фоновых условиях показала, что при введении изучаемого производного ГАМК наблюдалось статистически значимое увеличение показателей клеточно-опосредованной РГЗТ и РПГА, а также увеличение как массы тимуса и селезенки, так и количества тимоцитов и спленоцитов в органах по отношению к аналогичным значениям у интактных особей (рис. 1).

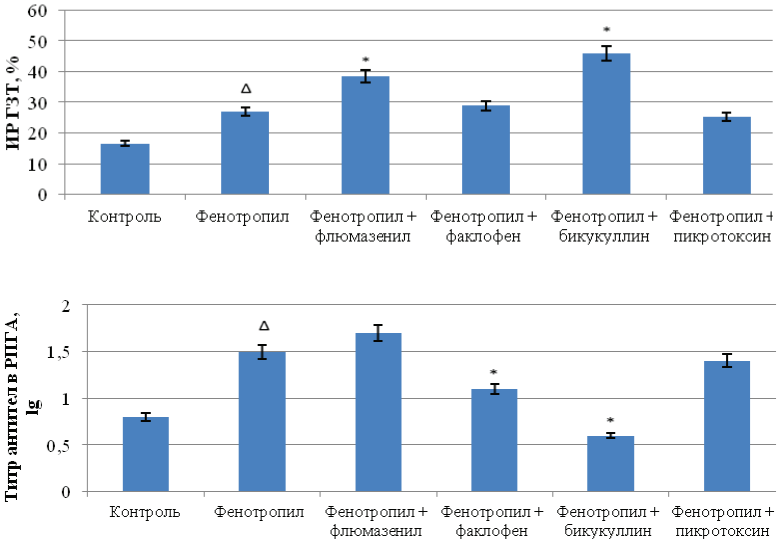



Рисунок 1. Степень выраженности иммунотропного действия фенотропила в условиях блокады ГАМК-рецепторов
Δ и * $p<0,05$ – значимость различий по сравнению с контролем и с группой животных, получавших фенотропил, соответственно.

В условиях блокады флюмазенилом и бикукуллином БД и постсинаптических $ГАМК_А$–рецепторов отмечено усиление стимулирующего влияния фенотропила на клеточное звено иммунитета, проявляющееся достоверным увеличением ИР ГЗТ на 45 % и 70 % соответственно по сравнению с активностью вещества в фоновых условиях. Усиление активности фенотропила при оценке РГЗТ-теста объясняется, вероятно,

конкурентным взаимодействием и эффектом «вытеснения» в результате более высокого сродства у фенотропила к данному типу рецепторов на эффекторных Т-лимфоцитах по сравнению с антагонистами нейромедиаторных рецепторов – флумазенилом и бикукуллином. Полученные результаты свидетельствуют о реализации иммунотропного действия фенотропила на Т-зависимые звенья иммуногенеза через $ГАМК_А$-БД ионофорный комплекс (рис. 1).

Анализируя интенсивность антителообразования отмечено, что под влиянием фенотропила, введенного на фоне блокады различных типов ГАМК рецепторов, наиболее чувствительными рецепторами на эффекторных антителообразующих клетках, вероятно, являются $ГАМК_А$- и $ГАМК_В$-рецепторы, т.к. именно в условиях применения бикукуллина и факлофена (соответственно) достоверно значимо снижается стимулирующее влияние фенотропила на гуморальное звено иммуногенеза, что сопровождалось уменьшением титра антител в РПГА по сравнению с группой животных, получавших изучаемое вещество в фоновых условиях (рис. 1).

Таким образом, нейрохимический анализ иммунотропного действия фенотропила в условиях блокады различных типов ГАМК-рецепторов показал, что влияние фенотропила на Т-зависимые звенья иммуногенеза реализуется, вероятно, через $ГАМК_А$-БД ионофорный комплекс, тогда как на В-зависимые иммунные реакции – $ГАМК_В$-рецепторы. Полученные результаты актуализируют дальнейшие исследования по изучению рецепторных принципов действия фенотропила на структуры и клетки иммунной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Мухина М.А. Фенотропил – ноотропный препарат нового поколения // Качественная клиническая практика. – 2005; 3: 1-12.

2. Ковалев Г.И., Ахапкина В.И., Абаимов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейропередачи // Атмосфера. Нервные болезни. – 2007; 4: 22-26.

3. Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Теплый Д.Л., Лужнова С.А., Магомедов М.М. Выраженность иммунокорригирующих свойств фенотропила при применении в различные сроки относительно индукции иммуносупрессии // Медицинская иммунология. – 2009; 6: 567-570.

4. Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Теплый Д.Л., Сережникова Т.К., Хлебцова Е.Б. Психоиммуномодулирующее действие фенотропила у иммунострессированных животных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011; 1: 59-62.

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К. 2012. – 944 с.

# ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА КОНСЕРВАНТА ДЛЯ ДЕТСКОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ С ТРИМЕКАИНОМ

**Сампиев А.М., Беспалова А.В., Никифорова Е.Б., Качанова О.А.**
**Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация**

Проведено исследование микробиологической чистоты детского стоматологического геля с тримекаином анестезирующего действия. Установлено, что в отсутствие консерванта разработанный гель не соответствует требованиям микробиологической чистоты. Выявлено, что наиболее подходящим консервантом для детского стоматологического геля с тримекаином является натрия бензоат в 0,1% концентрации.

***Ключевые слова**: стоматологический гель, тримекаин, микробиологическая чистота, консервант.*

Создание детской стоматологической лекарственной формы анестезирующего действия, предназначенной для предварительного обезболивания перед проведением инъекционной анестезии, является весьма актуальной задачей для современной фармацевтической науки и практики. Как показано ранее, решению данной задачи в значительной степени может способствовать разработка детского стоматологического геля, содержащего тримекаин [1]. Результаты технологических биофармацевтических исследований позволили выявить оптимальный состав стоматологического геля анестезирующего действия [2].

Одним из важных требований, предъявляемых к современным лекарственным формам, является соответствие нормам микробиологической чистоты, регламентированным ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота». В соответствии с требованиями данной ОФС разработанный детский стоматологический гель с тримекаином, как препарат для местного применения, относится к категории 2. Общее число аэробных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) для данной категории препаратов не должно превышать $10^2$ КОЕ в 1 г (мл) при отсутствии в этом же количестве Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) и Staphyloccocus aureus (S. aureus) [3]. При этом, выбранный по результатам технологических и биофармацевтических исследований оптимальный состав детского стоматологического геля в некоторой степени может быть подвержен избыточной микробной контаминации. Основаниями для данного предположения, прежде всего, является присутствие в разработанном геле вещества белковой природы – желатина. В этой связи, на следующем этапе исследований нами был актуализирована целесообразность определения микробиологической чистоты стоматологического геля с тримекаином и,

в случае необходимости, подбора и введения в его состав безопасного и эффективного консервирующего агента.

Таким образом, **целью** настоящей работы было исследование микробиологической чистоты и обоснование выбора консерванта для детского стоматологического геля с тримекаином.

**Материал и методы исследования.** Объектами исследования являлись экспериментальные образцы стоматологического геля с тримекаином следующего состава: тримекаина 2,0 г; натрий-карбоксиметилцеллюлозы – 4,0 г; желатина – 2,0 г; полиэтиленоксида-600 – 5,0 г; воды очищенной – до 100,0 г. Приготовление геля осуществлялось в асептических условиях с учетом физико-химических свойств входящих в него вспомогательных веществ и тримекаина [4]. Исследование микробиологической чистоты стоматологического геля проводили в соответствии с указаниями ОФС.12.4.0002.15 «Микробиологическая чистота» [3]. При определение эффективности консерванта стоматологического геля с тримекаином руководствовались указаниями ОФС.1.2.4.0011.15 «Определение эффективности антимикробных консервантов» [5]. Испытания проводили в асептических условиях с применением тест-штаммов микроорганизмов американской коллекции типовых культур (АТСС).

**Результаты исследования и их обсуждение.** На первом этапе изучали микробиологическую чистоту разработанного стоматологического геля с тримекаином в отсутствие в его составе консерванта. С этой целью образцы геля упаковывали в алюминиевые тубы с внутренним лаковым покрытием, хранили в прохладном, защищенном от света месте и проводили периодический переконтроль показателей его микробиологической чистоты. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты исследования микробиологической чистоты детского стоматологического геля с тримекаином

| Показатель | Норматив | Срок хранения, мес. | | |
|---|---|---|---|---|
| | | свеж. | 3 мес. | 6 мес. |
| Общее микробное число | не более $10^2$ КОЕ | соотв. | соотв. | не соотв. |
| Бактерии *P. aeruginosa* и *S. aureus* | отсутствуют | соотв. | соотв. | соотв. |

Примечание: свеж. – свежеприготовленный гель; соотв. – соответствует.

Как видно из полученных данных, по мере увеличения срока хранения, количество микроорганизмов в изученных образцах геля нарастает и превышает нормативно установленные величины.

В этой связи, возникла необходимость введения в состав разработанного геля консервирующего агента. В качестве такового был изучен потенциально безопасный для применения в детской практике консервант – натрия бензоат. Использование других консервантов ограничивалось либо их достаточно высокой токсичностью (парабены), либо отсутствием условий для проявления ими оптимального консервирующего действия (кислота сорбиновая и ее соли). В гелевую композицию натрия бензоат вводили, начиная с минимально рекомендованной концентрации его в лекарственных формах – 0,05%. Результаты определения эффективности натрия бензоата в данной концентрации приведены в таблице 2 и свидетельствуют о том, что показатели микробиологической чистоты геля сохраняли свою стабильность и соответствовали нормативным требованиям только в течение первых 18 месяцев хранения.

Таблица 2.

Результаты определения эффективности консерванта натрия бензоата в составе детского стоматологического геля с тримекаином

| Показатель | Норматив | Срок хранения, мес. | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | свеж. | 3 мес. | 6 мес. | 9 мес. | 12 мес. | 18 мес. | 24 мес. |
| Концентрация натрия бензоата в геле 0,05% | | | | | | | | |
| Общее микробное число | не более $10^2$ КОЕ | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. | не соотв. | - |
| Бактерии *P. aeruginosa* и *S. aureus* | отс. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. | не соотв. | - |
| Концентрация натрия бензоата в геле 0,1% | | | | | | | | |
| Общее микробное число | не более $10^2$ КОЕ | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. |
| Бактерии *P. aeruginosa* и *S. aureus* | отс. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. | соотв. |

Примечание: свеж. – свежеприготовленный гель; отс. – отсутствует; соотв. – соответствует, не соотв. – не соответствует.

В этой связи была изучена возможность увеличения концентрации натрия бензоата в составе геля до 0,1%. Полученные в результате исследования результаты (таблица 2) демонстрируют достижение необходимой микробиологической чистоты геля в процессе его длительного хранения в течение 24 месяцев.

**Заключение**. Таким образом, исследование микробиологической чистоты детского стоматологического геля с тримекаином показало, что предложенный на основании технологических и биофармацевтических исследований оптимальный состав данной лекарственной формы не обладает необходимой микробиологической чистотой. Установлено, что в присутствии консерванта натрия бензоата в 0,1% концентрации разработанный гель сохраняет стабильные показатели микробиологической чистоты, соответствующие требованиям нормативной документации.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Сампиев А.М., Соповская А.В. Необходимость разработки и основные критерии создания детской стоматологической лекарственной формы для аппликационной анестезии // Основные проблемы в современной медицине: Сб. науч. тр. международ. науч.-практич. конф. – Волгоград: ИЦРОН, 2014. – С. 165-168.

2. Сампиев А.М., Никифорова Е.Б., Беспалова А.В., Снежко А.А. Исследование влагопоглощающей способности гелевых композиций с тримекаином // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Информационные технологии в медицине и фармакологии». – Ростов-на-Дону. – 2016. – С. 165-170.

3. ОФС.12.4.0002.15 «Микробиологическая чистота».

4. Технология мягких лекарственных форм: учеб. пособие / под ред. проф. Л.Г. Марченко. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 174 с.

5. ОФС.1.2.4.0011.15 «Определение эффективности антимикробных консервантов».

## РОЛЬ ГОСУДАРСТВЕННЫХ СТРУКТУР В УЛУЧШЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СОЦИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В КАЗАХСТАНЕ

**Сатаева Л.Г., Тютенов Т.**
**Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан**

Проведен анализ нормативных актов в области ЛО (лекарственного обеспечения) больных социальными заболеваниями в Республике Казахстан (РК). Описана разработанная автором концептуальная модель лекарственного обеспечения для РК. Показаны механизмы совершенствования

лекарственного обеспечения в РК. Предложены пути совершенствования процесса оказания лекарственной помощи данным пациентам с позиции современных управленческих теорий.

***Ключевые слова**: лекарственное обеспечение, система здравоохранения Республики Казахстан, концептуальная модель, нормативно-правовая база, больные социальными заболеваниями.*

Здоровье – это не чисто медицинский феномен, а такой, на который влияет масса социальных факторов. Подход к улучшению здоровья должен быть также со стороны массы этих социальных факторов [1, 2]. Реализовать основные права населения в сфере представления медицинских услуг, распределения, обмена и потребления и снизить его риски в условиях рыночной экономики, призвана система социальной защиты, которая является стержнем социальной политики в сфере экономики [3]. Поэтому системе лекарственного обеспечения (ЛО) и ее совершенствованию государственным органам необходимо уделять особое внимание.

**Цель нашей работы** – проанализировать современную систему лекарственного обеспечения и предложить пути совершенствования данной системы.

**Методы исследования** – контент-анализ.

Государственная система и законодательная база является основной, на которой строится весь процесс лекарственного обеспечения. Невнимание к процессу построения эффективных институтов сказалось на качестве проводимых реформ во всех сферах (социальной и экономической). В настоящее время основным перспективным методом исследования в экономике является институциональный анализ, который может быть широко применен к процессу оказания лекарственной помощи больным социально значимыми заболеваниями. В настоящее время структура институциональной среды процесса лекарственного обеспечения больных СЗЗ в Республике Казахстан может быть представлена следующим образом:

Государственное управление процессов лекарственного обеспечения осуществляется на формальном уровне. Нами были выделены основные формальные и неформальные институты процесса лекарственного обеспечения в РК.

Основу формальных институтов составили: Конституция, общие законы РК, Постановления Правительства, Указы Президента РК, Законы РК в области системы здравоохранения, Постановления Правительства, Указы Президента РК в области системы здравоохранения, Программы, Прикладные отраслевые стандарты (Приказы, методические указания).

Основу неформальных институтов составили: культура и традиции, модели поведения экономических агентов фармацевтического рынка и анализ оказания лекарственной помощи.

В настоящее время экономическая доступность лекарств для больных данными заболеваниями в республике решается путем бесплатного обеспечения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи согласно Приказа Министерства Здравоохранения РК № 637 (Приложениям 1 и 2).

В настоящее время на экономическую доступность психотропных лекарств препаратов (ЛП) повлияли меры по защите прав интеллектуальной собственности, предусмотренные нормами ВТО. В частности – защита данных научных исследований, к которым относятся и данные о доклинических и клинических испытаниях лекарств.

Необходимо отметить, что органами управления системой ЛО практически не изучаются факторы, влияющие на спрос на психотропные лекарственные препараты, отсутствуют методические подходы по совершенствованию системы ЛО данных больных, не изучаются врачебные назначения, демографические факторы и другие факторы, как внешней, так и внутренней среды, оказывающие влияние на данную систему.

С учетом всех вышеперечисленных факторов нами была предложена концептаульная модель совершенствования лекарственного обеспечения больных психическими заболеваниями в Казахстане, которая максимально полно учитывает все факторы, влияющие на качественное ЛО данных пациентов.

**Выводы:**

1. Установлено, что на снижение экономической доступности психотропных и некоторых противотуберкулезных лекарств повлияли меры по защите прав интеллектуальной собственности, предусмотренные нормами ВТО.

2. Разработана модель совершенствования лекарственного обеспечения больных психическими заболеваниями в Казахстане, с учетом факторов влияния внешней и внутренней среды, факторов влияющих на спрос на психотропные препараты. В модели предлагается проводить обязательный анализ производителей психотропных ЛП, анализ поставщиков психотропных ЛП, анализ структуры ассортимента психотропных ЛП. Научно обоснованный отбор психотропных ЛП и стратегическое планирование качественного лекарственного обеспечения больных психическими заболеваниями признаны приоритетными для совершенствования системы ЛО данных пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федорова Л.А. Изучение ассортимента наиболее эффективных лекарственных средств, используемых на амбулаторном этапе лечения психических больных // Разработка, исследование и маркетинг фармацевтической продукции: сб. научных трудов – Пятигорск, 2007: 733-734.

2. Федорова Л.А. Прогнозирование потребности стационарных психических больных в психотропных лекарственных средствах // Саратовский медико-фармацевтический вестник – 2007; №47 (387):20-21.

## КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ КОНТРОЛЛИНГА КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБСПЕЧЕНИЯ

**Сатаева Л.Г., Тютенов Т.**
**Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан**

Предложены разработанные аспекты контроллинга в фармации, позволяющие проводить эффективное управление информационным обеспечением в фармацевтических организациях.

***Ключевые слова:*** *системный метод, стратегический подход, фармацевтическая отрасль, социальная система, информационное обеспечение.*

В настоящее время лекарственные средства, рассматриваются государством как стратегические продукты, оказывающие косвенное воздействие на поддержание национальной безопасности государства и улучшение качества жизни населения [1, 2]. Поэтому в рыночных условиях одной из самых актуальных проблем для здравоохранения становится проблема обеспечения льготных категорий населения медикаментами и финансирование их льготного лекарственного обеспечения [1, 2, 3]. В последние годы Казахстан затрачивает немалые финансовые ресурсы на развитие системы здравоохранения. Только за последние три года объем финансирования вырос на 33,4 % в национальной валюте. В этой связи актуальным является разработка и внедрение систем контроллинга в системе управления и мониторинга качества лекарственного обеспечения.

**Целью исследования** является разработка основ формирования системы контроллинга в фармации. В работе использованы следующие методы: системный метод научного познания, метод экономического анализа; метод выборочного исследования; метод экспертной оценки; таксономический метод; методы кластерного, дискриминантного и регрессионного анализа.

**Результаты исследования.** СК – это системно-стратегический подход к управлению социальной деятельностью субъектов фармацевтической отрасли, который заключается в придании деятельности ФП (фармацевтического предприятия) социально ответственной направленности.

СК координирует социальную систему управления ФП путем планирования, контроля и информационного обеспечения социально ответственной деятельности на различных уровнях управления.

В результате исследования сформулированы цели, задачи, объекты, субъекты, методы, функции, инструменты и этапы внедрения СК на ФП. В исследовании выделены принципы социально ориентированного управления ФП, разработана иерархия уровней СК. Выявлены ограничения в применении СК на ФП и преимущества СК по сравнению с прочими подходами к управлению ФП.

**Выводы.** Таким образом, внедрение на ФП системы СК позволяет определить и оценить проблемы в сфере фармацевтического менеджмента; создать основы развития системы менеджмента качества; разработать эффективную систему управления социально-ответственной деятельностью ФП. Предложенная система СК будет способствовать повышению конкурентоспособности ФП благодаря более эффективному и быстрому достижению стратегических целей социально-экономического развития, повышению качества лекарственного обеспечения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Саутенкова П.Л. ВОЗ и национальные политики в области обеспечения качества лекарств в России и СНГ // Фармация – 1997; №6: 37-41.

2. Менабде Н. и др. Стратегия реформы фармацевтического сектора в новых независимых государствах // Фокус на пациента. – ВОЗ. – Женева. – 1998. – С.39.

3. Афанасьев А.М. Научные основы управления сферой обращения лекарственных средств. – СПб. – 2000.

## РОЛЬ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ОБЕСПЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ КАЗАХСТАНА

**Сатаева Л.Г., Тютенов Т.**
**Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан**

Проанализирована имеющаяся формулярная система в учреждениях здравоохранения Казахстана и возможностям ее совершенствования для совершенствования всего процесса оказания лекарственной помощи в стране. Результаты, полученные в ходе исследования, показывают, что в ходе разработки формуляров мало учитывают следующие ограничения

по использованию ЛС: ограничения по диагнозу, ограничения по уровню квалификации, фармакологические ограничения.

***Ключевые слова***: *лекарственное обеспечение, система здравоохранения Республики Казахстан, нормативно-правовая база, справедливость и доступность лекарственной помощи.*

В Казахстане за последние годы отмечен высокий уровень показателей многих социальных заболеваний, который свидетельствует о том, что лекарственное обеспечение отстает от потребностей общества в улучшении качества жизни и не обеспечивает снижение прямых и альтернативных социальных издержек [1, 2].

В связи с этим настоящее время для снижения заболеваемости необходимо постоянно совершенствовать механизмы формулярной системы, социальной политики государства в области лекарственного обеспечения данных больных, а также шире использовать мировой опыт для регулирования лекарственного обеспечения больных [1, 2, 3].

Цель – проанализировать возможности совершенствования формулярной системы для эффективного и качественного лекарственного обеспечения больных социально значимыми заболеваниями.

**Результаты и обсуждение.** Проблемы, связанные с обеспечением лекарствами в настоящее время приходится решать в условиях ограниченного бюджетного финансирования, отсутствия систем ценообразования на ЛС, наличия огромного количества лекарств на фармацевтическом рынке и высоких цен на них.

В последнее время декларируется, что терапевтическая тактика должна основываться на фармакоэкономических подходах и требованиях доказательной медицины.

Как отмечается возможные положительные результаты внедрения формулярной системы:

• исключается употребление небезопасных и малоэффективных ЛС (уменьшается количество побочных эффектов и полипрагмазий);

• сокращается номенклатура закупаемых ЛС (уменьшаются расходы ЛПУ на закупку и хранение препаратов);

• сокращается продолжительность пребывания больного в стационаре (прямая экономия средств);

• наличие ограниченного списка ЛС позволяет разрабатывать и осуществлять целевые программы повышения квалификации персонала, создавать базы данных, содержащих полную и объективную информацию о лекарственных препаратах;

Одной из особенностей формуляра является преимущественное использование в нем генерических названий ЛС. Считается, что генериче-

ское название более информативно, так как отражает принадлежность препарата к химической структуре и определенному клинико–фармакологическому классу. Использование генерических названий позволяет производить генерическую замену (замену биоэквивалентных ЛС, содержащих одинаковое активное вещество, химически идентичное по силе, концентрации, дозе, лекарственной форме и пути введения), тогда как коммерческая номенклатура обязывает провизора отпускать только указанное в рецепте ЛС. Во многих странах мира для разработки Формулярного списка ЛПУ (больничного формуляра) и внедрения формулярной системы создается формулярный или формулярно-терапевтический комитет (комиссия).

Разработка формуляра включает сбор и анализ сведений:

• о проблемах пациента или популяции;

• о клинических особенностях заболевания (клиническая эпидемиология);

• об эффективности используемых ЛС и фармакотерапевтических схем (фармакоэпидемиология);

• об экономических характеристиках фармакотерапевтического процесса (фармакоэкономика);

• о результатах терапевтических подходов (исследование исходов).

Как правило, в ЛПУ разрешается использовать только ЛС, включенные в формулярный список. Однако в отдельных случаях могут потребоваться препараты, не включенные в больничный формуляр. Для таких случаев ФК устанавливает правила использования неформулярных ЛС.

Следует учитывать:

• стоимость полного курса терапии для каждого ЛС;

• затраты, связанные с использованием ЛС, включая стоимость расходных материалов: контейнеров или бутылок для внутривенных вливаний, растворителей, шприцев, консервантов, систем для переливания и т.д.;

• затраты, сопутствующие применению данного ЛС, такие, как препараты для премедикации, изделия медицинского назначения и др.;

• затраты, связанные с лабораторными исследованиями, включая стоимость реактивов и оборудования для мониторинга;

• затраты, связанные с хранением ЛС;

• возможное влияние терапии на продолжительность пребывания пациента в стационаре.

**Заключение**

1. Анализ экономических аспектов лекарственной терапии должен включать выявление, расчет и сравнение всех затрат и последствий (как позитивных, так и негативных) при применении ЛС. Подобные затраты являются частью общих расходов ЛУ, поэтому должны учитываться при

составлении формуляра. Такой анализ особенно необходим в связи с сокращением бюджетных расходов на здравоохранение и повышением стоимости терапии.

2. Врачи при постоянном использовании ограниченного набора ЛС способны не только досконально изучить их фармакологические свойства, но и приобрести практический опыт работы с этими препаратами. Это значительно облегчает работу практических врачей, позволяет сократить количество врачебных ошибок и избежать осложнений лекарственной терапии, способствует повышению качества лечения, снижению смертности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Менабде Н. и др. Стратегия реформы фармацевтического сектора в новых независимых государствах // Фокус на пациента. – ВОЗ. – Женева. – 1998. – С. 39.

2. Афанасьев А.М. Научные основы управления сферой обращения лекарственных средств СПб. – 2000.

3. Мошкова Л.В., Батуров А.В., Третьякович Е.В., Воронович И.В. Правовые основы региональной лекарственной политики // Сборник тезисов доклада IV Росс. Нац. Конгресса «Человек и лекарство». – М., 2007. – С. 306.

## РОЛЬ РЕКЛАМЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ В ПРОЦЕССЕ ОКАЗАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

**Сатаева Л.Г., Тютенов Т.**
**КазНМУ С.Д. Асфендиярова,**
**Алматы, Республика Казахстан**

Проведен анализ рекламы фармацевтической продукции в РК. Предложены пути совершенствования процесса рекламирования и оказания лекарственной помощи пациентам.

***Ключевые слова:*** *лекарственное обеспечение, система здравоохранения Республики Казахстан, концептуальная модель, нормативно-правовая база, больные психическими заболеваниями РК.*

**Актуальность темы**: современные тенденции процесса оказания лекарственной помощи пациентам в Республике Казахстан пока не соответствуют потенциальным возможностям страны в связи с низким финансиро-

ванием системы здравоохранения и лекарственного обеспечения в целом, низкой информированностью населения о лекарственных средствах.

Как показали исследования, экономические и правовые механизмы процесса оказания ЛП (лекарственной помощи) в РК развиты слабо, так как фармацевтический рынок страны социально деформирован, в отличие от развитых стран мира, где ведущим принципом является правовое обеспечение системы гарантий оказания качественной ЛП населению, грамотная подача информации [1, 2].

**Цель исследования.** Выявление и анализ отношения потребителей к рекламе лекарственных препаратов, с которой они сталкиваются на телевидении, в газетах, в аптеках и аптечных пунктах.

**Материалы и методы.** Социально-маркетинговые исследования.

Как показали проведенные социально-маркетинговые исследования, реальным способом разрешения проблем лекарственного обеспечения больных социально значимыми заболеваниями для страны может стать развитие грамотной социальной рекламы о лекарственных средствах базе государственной экономической поддержки в форме инвестирования средств с использованием передовых технологий.

Нами была разработана анкета, состоящая из 10 вопросов, для пациентов. Анкета, состояла из вопросов как открытого, так и закрытого типов.

Как показали данные исследований, экономические и правовые механизмы процесса оказания ЛП (лекарственной помощи) в РК развиты слабо, так как фармацевтический рынок страны социально деформирован, в отличие от развитых стран мира, где ведущим принципом является правовое обеспечение системы гарантий оказания качественной ЛП населению.

С помощью методов анализа опросных листов и синтеза полученных результатов, в результате обработки полученных данных были выявлены следующие тенденции: 50% респондентов нейтрально относятся к рекламе и воспринимают ее количество как неизбежность; 28% опрошенных высказываются негативно к рекламе лекарственных препаратов; при этом 22% респондентов извлекают из рекламы информацию о новой продукции, и в дальнейшем обращают на нее внимание. При ответе на вопрос о том, как часто просмотр рекламы приводит в дальнейшем к покупке лекарственных препаратов, респонденты поделились практически поровну на три части между вариантами ответов «практически не покупаю», «всегда покупаю», «консультируюсь сначала с врачом».

Таким образом, усилия по рекламе и продвижению лекарственных препаратов должны быть направлены на конечных потребителей (приобретающих лекарства для лечения), врачей (назначающих рецептурные препараты), работников аптек (провизоров), нередко оказывающих решающее влияние на выбор покупателем того или иного препарата.

Необходимо изучать и учитывать социальные и профессиональные особенности каждой из этих групп, а затем формировать адресные рекламные обращения специально для каждой группы. Такие приемы позволят значительно повысить эффективность рекламной кампании лекарственных препаратов за счет большей доступности рекламного обращения для восприятия адресата.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Саутенкова П.Л. ВОЗ и национальные политики в области обеспечения качества лекарств в России и СНГ // Фармация – 1997; №6:37-41.

2. Менабде Н. и др. Стратегия реформы фармацевтического сектора в новых независимых государствах // Фокус на пациента. – ВОЗ. – Женева. – 1998. – С. 39.

## АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ БОЛЕЗНЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

**Сатаева Л.Г., Турсынбаева А.**
**КазНМУ С.Д. Асфендиярова,**
**Алматы, Республика Казахстан**

Проведен анализ заболеваемости больных социальными заболеваниями в РК. Описаны отклонения в заболеваемости по регионам РК. Предложены пути совершенствования процесса оказания лекарственной помощи данным пациентам с позиции современных управленческих теорий.

***Ключевые слова:*** *лекарственное обеспечение, система здравоохранения Республики Казахстан, концептуальная модель, нормативно-правовая база, больные психическими заболеваниями РК.*

Борясь с социально значимыми заболеваниями, можно добиться повышения качества жизни, особенно у пожилых пациентов. Современные тенденции процесса оказания лекарственной помощи данным пациентам в Республике Казахстан пока не соответствуют потенциальным возможностям страны в связи с низким финансированием системы здравоохранения и лекарственного обеспечения в целом.

Реформа здравоохранения является не только экономическим, но и организационным процессом. Она должна решить вопросы, связанные с морально-нравственными ценностями обеспечения реального доступа к необходимой медицинской помощи и с улучшениями направленными на более справедливое медицинское и лекарственное обслуживания независимо от принадлежности к той или иной категории или классам общества,

особенно актуально для больных психическими заболеваниями, которые по определению являются наименее защищенными в социальном плане.

В период социально-экономических преобразований в РК резко обозначились диспропорции между городом и селом в качестве и объемах оказываемой медицинской и лекарственной помощи.

В новых экономических условиях из-за исключительной зависимости страны от импорта лекарственных препаратов и дефицита бюджета, на мировом рынке, по данным доклада ЮСАИД, стоимость медикаментов в Казахстане, по сравнению с 1990 годами увеличилась десятки раз. Таким образом, обеспечение страны лекарственными препаратами превратилось в социально значимую проблему. Кроме того, продолжение поставок лекарственных препаратов из-за рубежа в экономическом смысле означает финансирование зарубежных фармацевтических производителей за счет казахстанских финансовых источников, развитие новых технологий и создание новых рабочих мест в других странах.

Реформирование казахстанской системы организации лекарственного обеспечения требует целенаправленного регулирующего воздействия со стороны государственных структур, включающих основные элементы:

- законодательное, нормативное и методическое обеспечение;
- разработку системы мониторинга организации лекарственного обеспечения, включающего механизм его реализации и т.д.;
- научное обоснование определения потребности в медикаментах и финансовых средствах для создания государственных гарантий по бесплатному лекарственному обслуживанию больных социально значимыми заболеваниями в РК на основе формулярной системы.

Зачастую давление со стороны вновь созданного частного сектора является препятствием на пути государственного ценорегулирования, что отрицательно сказывается на экономической доступности ЛС для больных социально значимыми заболеваниями, в том числе и психическими заболеваниями.

Как показывают проведенные исследования, современное состояние лекарственной помощи больным психическими заболеваниями в РК продолжает оставаться неудовлетворительным [1]. Это во многом влияет и на процесс дифференциации заболеваемости психическими болезными по различным регионам страны.

В ходе проведенного нами анализа заболеваемости психическими заболеваниями в Республике Казахстан нами было установлены следующие отклонения от среднереспубликанского уровня заболеваемости в 2014 году.

Нами были установлены наиболее проблемные регионы по психическим заболеваниям: Костанайская область – заболеваемость психическими болезнями выше среднереспубликанского уровня на 212,6 чел. на

100 000 населения. Данный высокий показатель связан с низким уровнем лекарственного обеспечения данного региона, в том числе и психотропными препаратами [1].

В Карагандинской области заболеваемость выше на 66,5 чел. на 100, 000 населения; в Восточно-Казахстанской области выше на 43 человек на 100,000 населения, чем в среднем по регионам страны. Можно предположить, что помимо уровня оказания лекарственной помощи на рост психическими болезнями значительное влияние оказывает экологический фактор.

Благоприятными регионами по уровню заболеваемости психическими болезнями в Республике Казахстан стали Алматинский регион: там уровень заболеваемости ниже на 106,3 человек на 100 000 населения; в Атырауском регионе уровень заболеваемости ниже на 88,2 человек на 100 000 населения; в Актюбинском регионе заболеваемость ниже на 68,3 чел. на 100 000 населения, чем в среднем по регионам страны.

В ходе проведенного исследования нами было установлено, что наиболее проблемными регионами в области заболеваемости психическими болезнями являются регионы, где наиболее неблагоприятная экологическая ситуация в целом. Так, высокий уровень заболеваемости в Костанайской области связан с низким качеством лекарственного обеспечения данного регионам. А Карагандинская и ВКО области являются интенсивно развивающимися промышленными регионами страны, что как показывает исследование также негативно сказывается на уровня заболеваемости психическими расстройствами.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Satayeva L.G., Abitova M.A. Improving the list of medicaments for the treatment of socially significant diseases. // Материалы X Международной Пироговской научной медицинской конференции молодых ученых – Москва, Вестник РГМУ. – 2015; №2: 802-803.

## АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НАРКОМАНИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

**Сатаева Л.Г., Тютенов Т.**
**Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан**

Приводится анализ заболеваемости наркологическими заболеваниями в РК и система их лекарственного обеспечения.

***Ключевые слова***: *наркологические заболевания, лекарственные средства, реформы лекарственного рынка, методы моделирования, процесс лекарственного обеспечения, динамика заболеваемости, изменение уровня системы финансирования.*

Наркомания на сегодняшний день – одна из главных проблем всего мирового сообщества. Согласно ежегодному докладу Международного комитета ООН по контролю над наркотиками (МККН), число потребителей наркотиков в мире в 2015 году составило, по разным оценкам, от 195 до 280 млн. человек.

В настоящее время проблема наркозависимости – это проблема целого общества, а не только отдельной семьи, в которой живет наркоман. Решение проблемы наркомании сейчас действительно есть. Наркозависимость на данный момент изучена достаточно хорошо, чтобы сказать, что это заболевание не только физического уровня, но и психологического. Поэтому только комплексное лечение наркозависимости может быть по настоящему эффективным.

Изготовители наркотиков придумывают все новые вещества, которые приносят человеку сомнительное удовольствие, и зачастую, употребление этих веществ гораздо опаснее, чем давно уже всем известных наркотиков.

Аналогичная картина наблюдается в РК, где общий уровень заболеваемости характеризуется заметным ростом. Особенно высок уровень показателей заболеваемости наркоманией в РК. На сегодня (1.01.2015 г) население Казахстана составляет 17,5 млн. человек. Хотя данные официальной статистики разнятся, но по результатам четырех независимых исследований на сегодняшний день в РК более 100 тысяч потребителей героина и 120-130 тысяч – потребителей других наркотиков [1, 2]. Потребители инъекционных наркотиков среди контингента больных с психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ, находящиеся под диспансерным и консультативным наблюдением.

По оценкам экспертов, каждый наркоман вовлекает в употребление наркотиков 13-15 человек в год. Средний возраст приобщения к наркотикам в Казахстане – около 17 лет. Среди зарегистрированных ВИЧ-инфицированных за 3 месяца 2014 года 63% составили потребители инъекционных наркотиков.

С 2009 г. было введено программное финансирование здравоохранения, которое позволяло ориентироваться на конечный результат в зависимости от выделяемых средств. В то же время, реформы не были нацелены на существенные преобразования, не доведены до логического

завершения и не смогли коренным образом изменить ситуацию в системе здравоохранения [1, 2].

В настоящее время расходы на здравоохранение в РК являются более низкими (2,8% от ВВП), по сравнению со странами Европейского Союза. Так расходы на финансирование отрасли здравоохранения нашей республики в 5 раз ниже по сравнению с некоторыми странами СНГ и Европы (ФРГ). В Европе эти показатели составляют в перерасчете на одного человека 2000 долларов, в США – 4000. По нормативам ВОЗ государство должно тратить на здравоохранение не менее 5% от ВВП.

Новые экономические отношения, сформировавшиеся в РК, предполагали и значительные реформы в системе здравоохранения. По нормативам ВОЗ расходы на здравоохранение не должны быть менее 5 % от ВВП. Фактически эти расходы в Республике Казахстан составили (в процентах к ВВП) в 2001 г. – 1,97 %, 2002 г. – 1,93 %, 2003 г. – 2,08 %, 2004 г. – 2,63 %, в 2005 г. – 2, 7%, 2008 г. – 2,8%, 2012 г. – 3,2% несмотря на значительные темпы экономического роста. При этом самый низкий процент к ВВП отмечался в 2002 г., а процент финансирования лекарственного обеспечения и того ниже (20% от всех расходов выделяемых в РК на здравоохранение). Таким образом, взятые государством обязательства по обеспечению конституционных гарантий не имели достаточных финансовых гарантий. На сегодня финансирование ЛС для лечения больных наркоманией (как и других СЗЗ в РК) отстает от имеющихся потребностей, что приводит к ухудшению качества оказываемой медицинской помощи этой категории больных.

Можно сделать следующие выводы:

1. В настоящее время в РК увеличилось число негативных факторов, которые влияют на распространение заболеваемости наркоманией, особенно среди детей и подростков.

2. В такой социально значимой сфере, какой является система лекарственного обеспечения больных наркоманией, рынок не может рассматриваться в виде единственного и надежного регулятора качества лекарственной помощи для данной категории пациентов.

3. Несмотря имеющиеся в последние годы положительные тенденции в области финансирования здравоохранения и лекарственного обеспечения в РК, все-таки процесс лекарственного обеспечения (в том числе и больных наркоманией) отстает от их потребностей.

## ЛИТЕРАТУРА

1.Указ Президента РК «О государственной программе реформирования и развития здравоохранения на 2005-2010 годы» // Фармация Казахстана. – 2004; №10: 2-5.

2.Чухловина М.Л. Конгнитивные нарушения у лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. – 2015; №6: 83-85.

## СОЦИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ В СТАЦИОНАРАХ КАЗАХСТАНА

**Сатаева Л.Г., Турсынбаева А.**
**Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан**

Приведены исследования в стационарах Казахстана, позволяющие проводить эффективное управление лекарственным обеспечением в ЛПУ страны.

***Ключевые слова:*** *системный метод, социологические исследования, фармацевтическая отрасль, социальная система, лекарственные средства.*

Показатель здоровья населения – это один из основных критериев оценки эффективности работы системы здравоохранения, хотя они зависят от уровня доходов населения, образования, образа жизни, от доступности и качества медицинской помощи, экологической обстановки.

Инициатором и координатором стратегии улучшения здоровья населения должно являться Министерство здравоохранения [1,2]

Лекарства из основного списка должны быть доступными в условиях действующей системы здравоохранения в любое время, в необходимых количествах, в подходящих лекарственных формах, гарантированного качества и стоимости, которая доступна для отдельных граждан и общества.

Процедура выбора препарата в перечень основных лекарств в первую очередь зависит от его использования в рекомендованных ВОЗ схемах лечения. После включения в схемы лечения приоритетных заболеваний препарат вносится в Перечень основных лекарств с указанием международного непатентованного названия, лекарственной формы и дозировки. Эти сведения для всех препаратов перечня, а также информация по показаниям, противопоказаниям, возможным побочным действиям включается в Формуляр.

В первую очередь нами были проанализированы основные возрастные категории пациентов, находящихся на лечение в НИИ, ЛПУ РК больных социально значимыми заболеваниями. Как показало исследование, большинство больных социально значимыми заболеваниями имеют доход в семье на одного человека от 150 до 200 долларов – 44 %. Доход ниже прожиточного уровня имеет значительный процент опрошенных. Более 200 долларов в месяц на одного человека приходится в семьях только 92 человек или 11 % опрошенных. Лишь данная категория пациентов оценивает своё материальное состояние как вполне удовлетворительное.

Таким образом, большинство респондентов не могут себе позволить расходовать дополнительные средства на оплату лекарств, т. е. участвовать в сооплате или имеют для этого ограниченные финансовые возможности (100 человек или 12%).

Имеющие доходы не позволяют производить значительных расходы на покупку лекарственных средств. В связи с этим нами в ходе исследования были проанализированы расходы больных социально значимыми заболеваниями, имеющиеся у них в настоящее время.

Как отмечается, резкий рост расходов на медикаменты вызывает особую озабоченность и привлекает немалое политическое внимание, данный вопрос, на первый взгляд легко поддается экономическому контролю, но такое впечатление часто оказывается обманчивым. [1,2]Анализ микроконтура процесса лекарственного обеспечения показал, что в рыночных условиях процесс лекарственного обеспечения стал полностью коммерциолизирован, что негативно сказывается на качестве оказываемой лекарственной помощи больным СЗЗ. Было установлено, что преобладает частная форма собственности на розничные аптечные организации – 98% и оптовые фармпредприятия – 100%. Неравномерное развитие розничных аптечных организаций и дистрибьюторской сети по регионам РК отрицательно сказывается на лекарственном обеспечении. В Казахстане в результате проведенных реформ в фармацевтическом секторе здравоохранения государственные аптечные организации остались в незначительном количестве. Дистрибьюторы экономически не заинтересованы в продвижении отечественных ЛС, что снижает экономическую доступность ЛС для больных этими заболеваниями.

В современных условиях производителям фармацевтической продукции необходимо оказывать государственную поддержку (разработка действенных нормативно-правовых актов, институциональных механизмов совершенствования процесса лекарственной помощи и обеспечения снижения рисков при реализации их фармацевтической продукции).

Таким образом, для дальнейшего совершенствования процесса лекарственного обеспечения больных данной категории органам ответствен-

ным за лекарственное обеспечение в РК необходимо удовлетворять все выше установленные потребности и решать все имеющиеся в настоящее время проблемы.


**ЛИТЕРАТУРА**

1. Афанасьев А.М. Научные основы управления сферой обращения лекарственных средств СПб. – 2000.

2. Анализ национальной политики в области лекарственных средств: совместный проект ВОЗ // КФВ. – 1996;21: 1.


## РЕФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ


**Сатаева Л.Г., Турсынбаева А.**
**Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан**



Приведены исследования реформирования системы здравоохранения Казахстана, позволяющие проводить эффективное управление данной системой в дальнейшем.



***Ключевые слова:*** *системный подход, реформирование, фармацевтическая отрасль, лекарственные средства, социальные заболевания.*


Анализ деятельности системы здравоохранения Республики Казахстан, проведенный нами за последние годы, выявил следующие тенденции:

- снизилась средняя продолжительность жизни;
- выросли показатели социально значимых болезней;
- уменьшилось количество врачей, коек в стационарах и амбулаторных поликлиник;
- остается высокой общая смертность;
- имеется угроза инвалидизации общества, снижения трудового потенциала экономически активного населения страны;
- снизилась доступность медицинской и лекарственной помощи

Цель нашей работы – проанализировать процесс реформировании здравоохранения и лекарственного обеспечения в РК.

Рост числа социально значимых заболеваний в целом по республике является, можно сказать, неизбежным, поскольку наблюдается минимальный уровень государственных расходов на здравоохранение [1, 2]. Анализ показал, что для долгосрочного и стабильного развития системы

здравоохранения как одного из приоритетов национальной безопасности и суверенитета Казахстана необходимо:

- совершенствование законодательной базы, системы и статуса государственного управления всей сферы национального здравоохранения;
- выработка на государственном уровне новых механизмов привлечения, освоения инвестиционных государственных и частных ресурсов в данной сфере;
- вложение финансовых ресурсов в приоритетные, наукоемкие, градообразующие проекты в сфере здравоохранения, то есть развитие отечественной фармацевтической промышленности;

Среди положительных изменений в деятельности республиканских фармацевтических предприятий (организаций) в условиях рынка отмечаются следующие:

- обеспечение самофинансирования и самоокупаемости;
- умелое использование товарно-денежных отношений через механизмы ценообразования, финансово-кредитные рычаги и др.;
- использование различных форм стимулирования сбыта продукции;
- мотивация труда аптечных работников;
- умение оценить силы своего предприятия (организации) и его конкурентов;
- гибкость технологической и сбытовой программ.

Переход к рыночной экономике внесли и негативные явления в процесс лекарственного обеспечения больных социально значимыми заболеваниями в РК. Отечественные производители хорошо знакомы с местными условиями, но поставлены в жесткие рамки конкуренции с мощными мировыми производителями фармацевтической продукции. Поэтому во главу угла они поставили конечного потребителя – аптеки и иногда лечебно-профилактические учреждения. При сходной с развитыми странами структуре заболеваемости по основным классам болезней, потребление лекарств на одного человека в Казахстане на несколько порядков меньше. В ходе проводимого исследования нами были проанализированы ведущие страны поставщики лекарств в РК. На сегодня ведущими странами поставщиками лекарств на фармацевтический рынок РК являются Россия, Германия и Индия.

Анализ показывает, что фармацевтический рынок в РК насыщен лекарствами, поэтому в настоящее время приоритетными проблемами для нашей страны, как и для здравоохранения всех стран, становится рациональное использование лекарственных средств и грамотное назначение лекарственных препаратов лечащими врачами, особенно при лечении социально значимых заболеваний.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аканов А.А. Общественное здравоохранение в Казахстане: концепции, проблемы и перспективы. – Алматы, 2001. – С.101.

2. Багирова В.Л., Сатаева Л.Г. Реформы в здравоохранении Республики Казахстан и их влияние на справедливость лекарственного обеспечения больных социальными заболеваниями в свете документов ВОЗ (программный доклад) // Материалы Всероссийской конференции «Человек и лекарство». – Москва, 2007. – С. 1.

## ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПРОГРАММА РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЕЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

**Сатаева Л.Г., Турсынбаева А.**
**Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан**

Приведен анализ государственных программ развития здравоохранения Казахстана, их результатов и влияния на здоровье населения в целом в стране.

***Ключевые слова***: *государственные Программы, развитие здравоохранения, медицинская помощь, лекарственные препараты, качество.*

Усовершенствование системы управления здравоохранением является одним из приоритетных направлений Государственной программы реформирования и развития здравоохранения [1, 2].

В этой связи предполагается перераспределить полномочия между Министерством здравоохранения и областными органами управления здравоохранением.

В 2004 году была введена новая система контроля качества, реализация которой осуществляется под руководством Комитета по контролю качества медицинских услуг Министерства здравоохранения. Несмотря на то, что в 1990-х гг. число больниц и больничных коек было сокращено, сеть медицинских учреждений по-прежнему остается ориентированной преимущественно на стационарную помощь.

Главными причинами высокого уровня госпитализаций были низкое качество первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) и недостаточная доступность лекарственного обеспечения при амбулаторном лечении.

При этом в Казахстане имеют место значительные региональные различия: наибольшая концентрация медицинских кадров наблюдается в крупных городах, а в сельской местности их зачастую не хватает. Решению этой проблемы может способствовать создание комплексной системы планирования трудовых ресурсов и организация механизмов стимулирования медицинских кадров, работающих в сельской местности. Общая нехватка врачей по стране составляет 5 тыс. человек. Несмотря на определенные подвижки в связи с проведением реформ, качество подготовки и переподготовки медицинских кадров все еще остается низким, а зарплаты работников здравоохранения существенно ниже средней заработной платы в экономике страны.

В 2004 году правительством была принята Государственная программа реформирования и развития здравоохранения на 2005-2015 гг. Эта программа имела комплексный характер, предусматривала достижение амбициозных целей и предполагала разумный путь проведения реформ. Своих целей эта программа не достигла.

Кроме того, в программе реформ пока так и не решен вопрос о деятельности специализированных служб и параллельных систем здравоохранения. Больше внимания следует уделить вопросам повышения качества и эффективности медицинской помощи. Важную роль в этом может сыграть система мониторинга и оценки, а также внедрение руководств по клинической практике.

За годы независимости в Казахстане снизилась доступность медицинской помощи населению на всех уровнях ее оказания. Основные проблемы связаны с сокращением доступности медикаментозной помощи при амбулаторном лечении, практикой неформальных платежей за медицинские услуги и значительным межрегиональным неравенством, которое проявляется в распределении медицинских учреждений по территории страны и соответствующего предоставления медицинских услуг, а также в уровнях обеспеченности медицинскими кадрами.

В настоящее время в стране проводится новая политика в сфере финансирования здравоохранения. Предполагается, что аккумулирование средств на здравоохранение на уровне областей будет способствовать выравниванию подушевых расходов и введению системы оплаты медицинских учреждений за предоставляемые услуги, а также улучшению качества медицинских услуг.

Как показал анализ, помимо увеличения финансовых ассигнований сектор здравоохранения страны нуждается также и в существенных переменах в области организации, управления и предоставления медицинской помощи, а также в укреплении сектора ПМСП и усилении интеграции медицинских услуг.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Antezana F.S., Velasques G. Healthcare economics and health sectors reforms // WHO. – 2006. – 18 P.

2. Салахутдинова С.Н. Бюджетно-страховая система Канады // Мед. страхование. – 2003; №3: 23-25.

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ КАЗАХСТАНА В РЕАЛИЗАЦИИ КОНЦЕПЦИИ РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**Сатаева Л.Г., Турсынбаева А.**
**Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан**

Приведены исследования анализа роли фармацевтической промышленности в концепции развития здравоохранения Казахстана.

***Ключевые слова:*** *фармацевтическая промышленность, развитие здравоохранения, медицинская и лекарственная помощь, лекарственные препараты.*

Развитие отечественной фармацевтической промышленности поможет решить многие проблемы лекарственного обеспечения [1, 2].

Цель работы – проанализировать современное состояние фармацевтической промышленности в РК.

Наше исследование показало, что на сегодня в республике работает свыше 100 крупных и средних компаний, производящих медицинскую и фармацевтическую продукцию (большинство из них занимается заготовкой растительного лекарственного сырья и производством галеновой продукции) – более 600 наименований, свыше 100 наименований входят в перечень основных жизненно важных лекарственных средств. Общий годичный объем продукции оценивается приблизительно в 22-23 млн. долларов. Ключевыми отечественными производители медикаментов являются – АО «Химфарм», АО «Алматинская фармацевтическая фабрика», Западно-Казахстанское АО «Береке» и т.д. За последние годы на ОАО «Химфарм» освоен выпуск свыше двухсот наименований готовых лекарственных форм. Официальный список основных жизненно важных лекарственных препаратов Казахстана включает 449 наименований, около ста из которых уже выпускаются на АО «Химфарм».

Анализ показал, что на АО «Химфарм» планируется запустить автоматизированный цех по производству инфузионных растворов мощностью 12 миллионов пакетов в год, в котором будут использоваться новейшая технология и оборудование.

Впервые в Казахстане в АО «Химфарм» намерены запустить современное производство лекарственных средств в форме мазей и суппозиториев, полностью обеспечивающее потребности страны. Расфасовка лекарственного растительного сырья, которое можно использовать для производства лекарств, используемых для лечения СЗЗ, производиться на предприятиях крестьянское хозяйство «Алтын Тамыр» (г. Алматы), ОАО «Фармация» (гг. Караганды, Кызылорда, Костанай). Однако практически ни одно из казахстанских предприятий не соответствует международным стандартам менеджмента качества. В свое время это послужило предпосылкой разработки проекта отраслевой Программы развития фармацевтической и медицинской промышленности РК.

Ее основная цель – реализация положений Концепции лекарственной политики РК в части обеспечения населения безопасными, эффективными и качественными лекарственными средствами отечественного и импортного производства. Однако, несмотря, на наличие инновационных разработок у некоторых производителей отечественных лекарственных средств, большинство из них строят свою ассортиментную политику на основе дженериков. В целом эта политика, как отмечается некоторыми исследователями, несогласованная и казахстанские производители практически конкурируют друг с другом.

Таким образом, на сегодня в РК не существует единой государственной стратегии производства лекарственных средств, и производители формируют ассортимент от продаж, попадая в ситуацию искусственного перепроизводства по отдельным, одновременно освоенным позициям, что не способствует улучшению ситуации в области лекарственного обеспечения населения страны и лишь частично реализует озвученную Концепцию здравоохранения и лекарственного обеспечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сатаева Л.Г. Методические подходы к лекарственному обеспечению больных социально значимыми заболеваниями в РК // Проблемы социальной медицины и управления здравоохранением. – 2006; №40 (1): 97-99.

2. Багирова В.Л., Сатаева Л.Г. Анализ проблем развития фармацевтической промышленности в Республике Казахстан // Вестник Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова. – 2007; № 1: 148 – 153.

# ЭФФЕКТИВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИРОДНЫХ РЕСУРСОВ – ОСНОВА ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

**Сатаева Л.Г., Турсынбаева А.**
**Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан**

Приведены исследования анализа использования лекарственных растений Казахстана для совершенствования выпуска лекарственных средств и эффективного использования растительных природных ресурсов.

***Ключевые слова:*** *природные ресурсы, лекарственная помощь, развитие здравоохранения, лекарственные препараты, качество лекарственного обеспечения.*

Богатый лекарственными растениями Казахстан мог бы производить лекарственные средства на их основе. Цель работы – проанализировать процесс возможностей использования природных ресурсов для совершенствования лекарственного обеспечения в РК.

Как показало наше исследование, к настоящему моменту уже имеется ряд организаций, занятых созданием культур лекарственных растений. Так, в НПО «Клон» созданы плантации элитных сортов облепихи, шиповника, жимолости в лесхозах области [1, 2] .

1. Фирма «Алем-Ген» разработала агротехнические мероприятия по выращиванию левзеи, валерианы, шалфея, ромашки, пустырника. Было выделено 30 га земли под их плантационное разведение.

2. Эколого-биологический центр Министерства сельского хозяйства заложил маточные плантации левзеи сафлоровидной, родиолы розовой, шалфея лекарственного, бадана, валерианы лекарственной, ромашки аптечной и мяты перечной.

3. Ведутся работы по производству лекарственного растительного сырья в совхозе «Дармина» для нужд АО «Химфарм».

В рамках Государственной программы развития фармацевтической и медицинской промышленности наряду с созданием плантаций планируется совершенствовать систему сбора дикорастущего растительного сырья применительно к новым условиям, складывающимся в стране в процессе перехода к рыночным отношениям.

В новых экономических условиях сбор дикорастущего лекарственного сырья следует производить на лицензионной основе с учетом научно обоснованных рекомендаций. При планировании объемов заготавливаемого растительного лекарственного сырья необходимо учитывать поставки этой продукции из других стран СНГ.

Соседние страны могут поставлять на фармацевтические предприятия РК также корень солодки, эфедру, траву гармалы, полынь горькую, плоды шиповника, корень аконита и плоды облепихи. За последние годы казахстанскими учеными разработаны новые лекарственные средства, которые изготавливаются из местного растительного сырья. Эти разработки планируется взять за основу для развития производств по выпуску фармацевтической продукции из сырья растительного происхождения.

Перспективные направления развития фармацевтической и медицинской промышленности исходят из основной цели Государственной программы – планомерное снижение зависимости от импорта лекарственных средств путем более полного использования собственных производственных мощностей, сырьевых ресурсов, научно-технического потенциала и создания новых фармацевтических производств на базе современных технологий.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Багирова В.Л. Использование инновационного потенциала фармацевтической промышленности для улучшения лекарственного обеспечения в РК // Проблемы социальной медицины и управления здравоохранением. – 2006; 40 (1): 122-124.

2. Багирова В.Л., Сатаева Л.Г. Разработка инновационных препаратов – основа повышения качества лекарственного обеспечения больных социально значимыми заболеваниями в Республике Казахстан // Российский медицинский журнал. – 2007; 5: 8-33.

## ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

**Сатаева Л.Г., Турсынбаева А.**
**Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан**

Приведены исследования отечественных инновационных разработок в системе здравоохранения Казахстана, их результатов и влияния на возможности улучшения лекарственного обеспечения в стране.

***Ключевые слова***: *инновационные разработки, развитие здравоохранения, лекарственные препараты, уникальные вещества, научный потенциал.*

Важность создания и выпуска собственных лекарственных средств является неоспоримой [1, 2, 3]. Цель нашей работы – проанализировать разработки инновационных лекарственных средств на фармацевтических предприятиях РК.

Как показал проведенный нами анализ, на сегодня подготовлено к промышленному производству казахстанским Институтом фитохимии более 20 оригинальных фитопрепаратов.

Шесть из них включены в Список основных жизненно важных лекарственных средств и средств дезинфекции. Казахстанские химики и фармакологи обладают большим научным потенциалом, что позволяет им создавать уникальные препараты, конкурентоспособные по качеству и эффективности как на местном, так и на зарубежных рынках. В Казахстане в рамках Республиканской целевой научно-технической программы «Использование методов биотехнологии и генной инженерии в медицине, сельском хозяйстве и промышленности» предприятиями биотехнологического профиля разработано и организовано производство антибиотика розеофунгина, ферментного препарата имозимазы, пробиотика бифидумбактерина для лечения дисбактериоза.

В Южно-Казахстанской государственной медицинской академии г. Шымкент разработан новый комбинированный препарат на основе корня солодки «Биаскин». Предлагаемая форма в виде капсул имеет следующий состав: биосластин, кислота аскорбиновая, крахмал. Уникальность данной композиции заключается в том, что она содержит два активных вещества – биосластин и аскорбиновую кислоту, обусловливающие антиоксидантную и гепатопротекторную активность.

Некоторым казахстанским исследователям удалось получить иммуноглобулины, специфичные к белкам-маркерам, характерным для всех опухолевых клеток. На их основе создан препарат Нормоген. Он выгодно отличается от других онкологических иммунобиологических средств, что подтверждено доклиническими испытаниями.

На базе Южно-Казахстанской фармацевтической Академии также создан препарат Глицирразид В6, который позиционируется как препарат пролонгированной формы изониазида на декстрановой матрице, обладающей свойством избирательно захватываться макрофагами, лизосомотропностью, способностью модулировать функциональное состояние макрофагов. Данные препараты прошли клинические испытания в ведущих казахстанских и российских медицинских центрах. Доказано их выраженное противовоспалительное, спазмолитическое, ранозаживляющее и антисептическое действие при лечении гинекологических, проктологических и урологических заболеваний. Исследование показало, что ежегодно научные сотрудники ПК «Фирма «Кызылмай» разрабатывают и

внедряют в производство 5-7 наименований оригинальных запатентованных лечебно-профилактических средств на основе натурального сырья лекарственных трав, ягод и плодов, меда, воска и цветочной пыльцы, такие как свечи «Кызылмай-липофит», «Кызылмай с прополисом», «Кызылмай с облепиховым маслом», «Калефит», «Метрофит».

Таким образом, проведенный нами анализ позволил установить наиболее перспективные предприятия по выпуску лекарственных средств для лечения социально значимых заболеваний. К ним относятся предприятия отрасли, выпускающим фармацевтическую продукцию по собственным оригинальным разработкам: Институт Фитохимии МОН РК, ПК «Фирма Кызыл-Май» г. Алматы, АО «Химфарм» г. Шымкент, ТОО СП «Экафарм» г. Алматы, ТОО СП «Глобалфарм» г. Алматы, Павлодарский ХФЗ, ТОО «Тес».

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аканов А.А. Стратегия развития здравоохранения РК до 2010 года // Фармация Казахстана. – 2003; №1: 3-6.

2. Адекенов С.М. Современное состояние и перспективы производства отечественных фитопрепаратов и биотехнологической продукции для медицины // Фармация Казахстана. – 2003; №2: 21-25.

3. Адекенов С.М. Салсоколлин – отечественный гепатопротектор с доказанной эффективностью // Казахстанский фармацевтический вестник. – 2004; № 17.

## МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАЗАХСТАНСКОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ – КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО (TRIFOLIUM PRATENSE L)

**Саякова Г.М., Хамитова А.Е.**
**Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан**

Применение человеком лекарственных растений в борьбе с различными болезнями имеет многовековую историю. И это послужило, фармакогностическому изучению нами казахстанского растительного сырья Клевера лугового. В работе представлено лекарственное растительное сырье Клевер луговой и установлены основные макро и микро – диагностические признаки исследуемого сырья. Полученные нами результаты используются для дальнейшего исследования отечественного растител-

ного сырья Клевера лугового с целью стандартизации и фармацевтической разработки на их основе новых лекарственных средств. [3]

***Ключевые слова:*** *трава Клевера лугового, микро-диагностический анализ, микроскоп, казахстанское сырье.*

**Введение.** Одним из важных направлений медицинской и фармацев-тической науки является поиск новых источников биологически активных веществ (БАВ) с целью дальнейшего расширения производства фитопрепаратов различного спектра действия, которые характеризуются эффективностью и малой токсичностью, что позволяет использовать их длительное время для профилактики и лечения многих заболеваний без риска возникновения побочных явлений. Как мы знаем, с древних времен в народной медицине используются лекарственные растения для лечения и профилактики различных заболеваний. Одним из таких видов растений является клевер луговой (Trifolium pratense L.), имеющий широкий ареал произрастания в Республике Казахстан [1]. Клевер луговóй или клевер красный [2] (лат. Trifolium praténse) – растение из рода Клевер (Trifolium) имеет семейство Бобовые (Fabaceae), подсемейства Мотыльковые (Faboideae). Нами представлен рисунок клевера лугового, произрастающий в Казахстане.



***Трава***



***Лист***



***Цветки***

**Цель исследования.** Проведение микроскопического анализа отечественного лекарственого растительного сырья клевера лугового (Trifolium pratense).

**Методы и материалы исследования**. Для проведения микроскопического анализа требуется ряд оптических приборов и вспомогательных инструментов. Основные из них: микроскоп, лупа, поляроиды, объективный и окулярный микрометры. Для приготовления срезов сырья использовали набор ботанических инструментов [3].

***Подготовка образца для микроскопического анализа.*** Сухое растительное сырье-листья и цветки перед работой размягчали. Цветки размягчали погружая в горячую воду на 5 мин., а листья – кипятили в 5 %-ном растворе натрия гидроксида в течение 5 мин. После промывали водой очищенной три раза.

***Приготовление временных микропрепаратов.*** Лист вынимали препаровальной иглой и помещали на предметное стекло. Кусочек листовой пластинки резали на две части скальпелем на предметном стекле; одну часть осторожно переворачивали и помещали обе части рядом. В каждую листовую пластинку капали по капле раствора глицерина и закрывали покровными стеклами.

Препараты цветков для микроскопического анализа готовили из отдельных частей соцветия. Микропрепараты прогревали над небольшим пламенем горелки держа наклонно, под углом 10-15°, чтобы из объекта удалялись пузырьки воздуха.

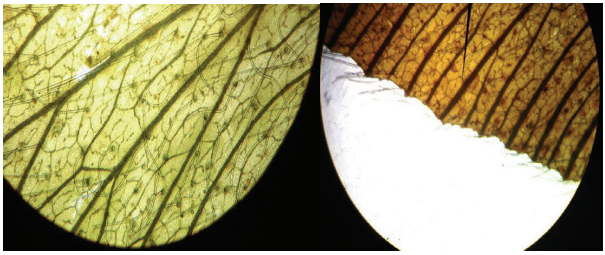


Рисунок 1. Микроскопия листа клевера лугового.

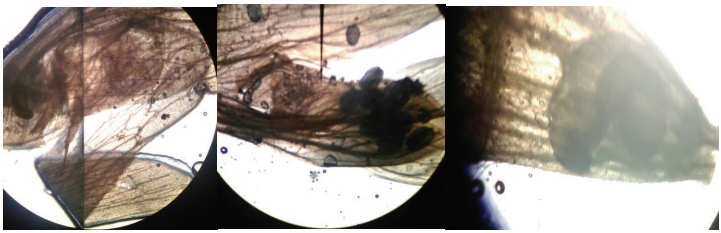


Рисунок 2. Микроскопия цветков клевера лугового.

**Выводы.** В результате микроскопического анализа листа клевера лугового были четко видны: эпидермис верхней и нижней стороны листа, край листа, простые волоски, аномоцитный тип устьиц. А при микроскопии цветков-пыльца. [5]

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия: Учеб. пособие / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. – СПб.: Спец. Лит, 2014. – 765 с.

2. Лесиовская Е.Е., Пастушенков Л.В. «Фармакотерапия с основами фитотерапии.» Учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.

3. Ковалев В.Н.. «Практикум по Фармакогнозии» Учебное пособие. – Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003 г. – 126-130 стр.

4. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Под редакцией А.Л. Буданцева. Т.5. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2013. – 312 с.

5. Новиков В. С., Губанов И. А. Род Ель (Picea) // Популярный атлас-определитель. Дикорастущие растения. – 5-е изд., стереотип. – М.: Дрофа, 2008. – С. 65-66. – 415 с. – (Популярный атлас-определитель). – 5000 экз. – ISBN 978-5-358-05146-1. – УДК 58(084.4)

## ВЫДЕЛЕНИЕ КИСЛОЙ ПРОТЕАЗЫ ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ASPERGILLUS ORYZAE СОРБЦИОННЫМ МЕТОДОМ

**Свиридова О.Я., Котова Н.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Подобраны оптимальные условия проведения процесса сорбции кислой протеазы из нативного раствора Aspergillus oryzae на катионитах КУ-23, С-106, КБ–2. Изучены равновесные и динамические параметры процесса сорбции кислой протеазы на данных сорбентах. Для выделения кислой протеазы из нативного раствора Aspergillus oryzae предложен соробционно-хроматографический метод с использованием сульфокатионита КУ-23. Показана возможность очистки элюата кислой протеазы методом ультра- и диафильтрации.

***Ключевые слова:*** *кислая протеаза, нативный раствор, Aspergillus oryzae. сорбция, сорбент.*

Протеазы – ферменты, расщепляющие пептидные связи в белках и продуктах их распада. Нарушение процесса расщепления приводит к серьёзным заболеванием жкт. Недостаток собственного энзима возможно компенсировать с помощью особой категории лекарственных средств – ферментных препаратов.

Протеазы – одна из наиболее многочисленных групп ферментов, они могут быть получены из растительных, животных источников и микроорганизмов.

Основным промышленным продуцентом кислых протеаз благодаря набору особых свойств, является вид Aspergillus oryzae. Гриб не патогенен, способен к размножению в различных условиях, а так же утилизирует самое разнообразное по составу органическое сырье. Кислые и слабокислые протеазы, синтезируемые Aspergillus oryzae, способны

функционировать в кислой среде желудка, что исключает необходимость создания кислотоустойчивой оболочки для препаратов на их основе.[1]

Глубинное культивирование плесневого гриба рода Aspergillus проводилось в колбах Эрленмейера, в жидкой питательной среде, содержащей глюкозу, крахмал, кукурузный экстракт, соевую муку, аммоний сернокислый, кальция карбонат. Процесс культивирования осуществлялся при непрерывном перемешивании на качалке ($t = 28 \pm 1^0C$) в течение 72 часов.

Полученная культуральная жидкость отфильтровывалась на нутч – фильтре.

Содержание кислой протеазы в нативном растворе определялось модифицированным методом Ансона, с использованием в качестве субстрата бычьего гемоглобина, содержание общего белка по методу Лоури.

Изучение компонентного состава нативного раствора проводилось методом гельхроматографии. Установлено, что нативный раствор содержит большое количество неактивных белковых примесей, около 50 %

Нативный раствор Aspergillus oryzae – сложная, многокомпонентная система и получению качественного лекарственного препарата способствует грамотно подобранный метод выделения фермента из комплекса. Наиболее перспективным методом выделения и очистки является сорбционный метод.

Процесс сорбции кислой протеазы изучался на различных сорбентах: макропористом сульфокатионите КУ-23, карбоксильном катионите КБ-2 и карбоксильном катионите фирмы Пьюролайт С – 106. [2]

Для выбора оптимального значения pH сорбции кислой протеазы исследовалась зависимость емкости сорбции различных катионитов от pH нативного раствора. Эксперимент проводился в статических условиях при pH=2,0 – 6,0. Установлено, что емкость сорбции сульфокатионита КУ-23 не зависит от pH нативного раствора. На карбоксильных катионитах максимальная емкость сорбции достигается при значениях pH, близких к изоэлектрической точке ($pI \approx 3,5$), дальнейшее увеличение pH приводит к снижению емкости сорбции.

Таким образом, для проведения процесса выделения кислой протезы из нативного раствора Aspergillus oryzae были выбраны значения $pH \approx 3,0\text{-}3,5$.

Для изучения избирательности процесса сорбции кислой протеазы были построены изотермы сорбции на сорбентах КБ-2, С-106 и КУ-23 (Рис. 1,2,3). Исследования проводились при различных концентрациях нативного раствора, в статических условиях при постояноном перемешивании до установления равновесия.

Показано, что для изотермы сорбции кислой протеазы на карбоксильных катионитах характерно наличие максимума, такое взаимодействие происходит в результате мицелообразования или при наличии примесей высокоактивных веществ, находящихся в виде ассоциатов с другими молекулами.

Скр, соответствующая максимуму на изотермах характеризует достижение сложного адсорбционно-ассоциативного равновесия, которое следует учитывать при рассмотрении процесса адсорбции в таких системах.

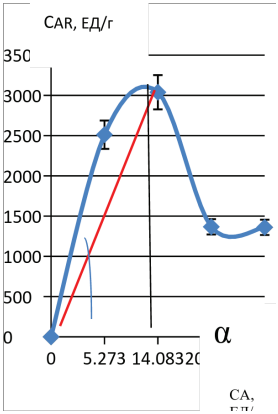



Рисунок 1. Изотерма сорбции кислой протеазы на катионите КБ-2.

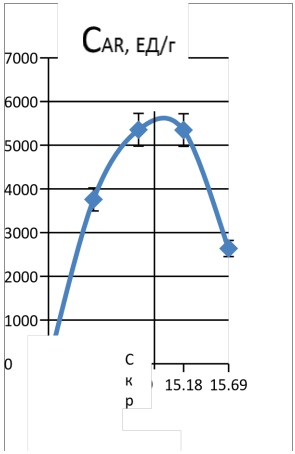



Рисунок 2. Изотерма сорбции кислой протеазы на катионите С-106.

Сорбция протеазы на сульфокатионите КУ-23 соответствует модели Ленгмюра, т.е. кривой с насыщением.. При этом каждая молекула сорбируется на отдельном сорбционном центре, молекулы плотно расположены друг к другу, и вместе с тем, не взаимодействуют друг с другом.

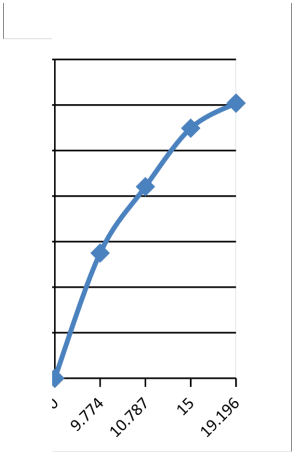



Рисунок 3. Изотерма сорбции кислой протеазы на катионите КУ-23.

По изотермам сорбции графическим методом были рассчитаны коэффициенты распределения Kd (мл/г). Установлено, что процесс сорбции кислой протеазы на КУ-23 и С – 106 осуществляется с высокой избирательностью, о чем свидетельствуют высокие Kd (36,2 мл/г и 35,0 мл/г соответственно). Значения емкости сорбции, полученные на карбоксильном катионите С-106 и сульфокатионите КУ-23 сопоставимы (3000 Ед/г для С-106 и 4500Ед/г для КУ-23), поэтому, данные сорбенты были выбраны для изучения процесса сорбции в динамических условиях.

Изучение процесса сорбции кислой протеазы проводили в динамических условиях на колонке d × H = (0,6 × 5) см. Сорбцию проводили с рабочей скоростью ω=0,8 мл/мин. По мере пропускания раствора через колонку осуществляли последовательный отбор проб, объемом 5 мл для определения активности протеазы в процессе сорбции. Выходные кривые сорбции, промывки, десорбции кислой протеазы на соответствующих катионитах представлены на рис. 4 и 5.

Выход на стадиях сорбции и десорбции составил 55% и 76% для КУ-23, 32% и 59% для С-106.

Установлено, что максимальный выход целевого продукта получен на сульфокатионите КУ-23, который может быть использован в дальнейшем для выделения кислой протеазы из нативного раствора Aspergillus oryzae сорбционно-хроматографическим методом.

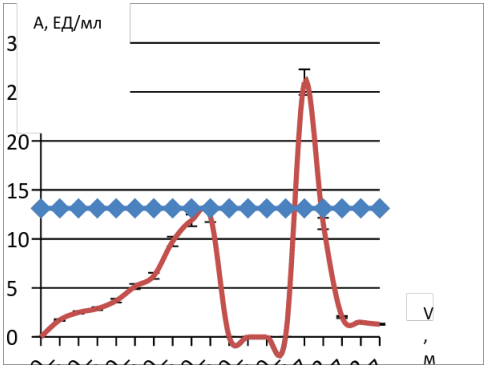



Рисунок 4. Выходная кривая сорбции промывки и десорбции кислой протеазы на КУ-23.

Большое количество белковых примесей в нативном растворе Aspergillus oryzae говорит о необходимости использования современных методов очистки, с целью повышения качества целевого продукта [4]. В связи с этим, была проведена ультра- и диафильтрация элюата кислой протеазы с использованием модуля с номинальным отсечением по молекулярной массе 30 кДа.

Показано, что удельная активность кислой протеазы в концентрате увеличилась приблизительно в три раза, что говорит о возможности применения мембранных технологий для очистки элюатов от балластных примесей.

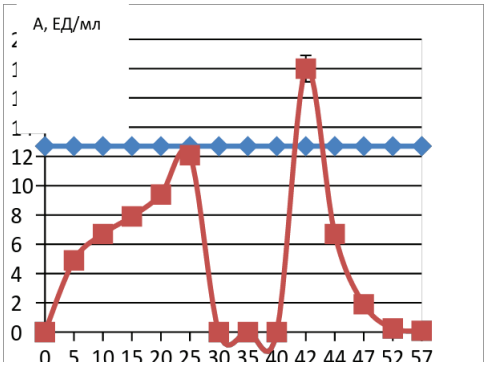



Рисунок 5. Выходная кривая сорбции промывки и десорбции кислой протеазы на С-106.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Яровенко В. Л., Калунянц К. А., Голгер Л. И. Производство ферментных препаратов из грибов и бактерий – М.: Пищевая промышленность, 1969. – 444 с.

2. Лейкин Ю.А. Физико-химические основы синтеза полимерных сорбентов: учебное пособие. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 413 с.

3. Кокотов Ю. А., Золатарев П. П., Елькин Г. Э. Теоретические основы ионного обмена: Сложные ионообменные системы. – Л.: Химия, 1986. – 280 с.

4. Скоупс Р. Методы очистки белков: пер с англ. – М. Мир, 1985. – с. 45.

## ИННОВАЦИОННЫЙ ВЕКТОР В ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ СТУДЕНЧЕСКОГО НАУЧНОГО КРУЖКА

**Селиванова И.А., Белобородов В.Л., Терехов Р.П., Горкавенко Ф.В.**
**ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России**
**Москва, Российская Федерация**

Разработана трансляционная модель организации работы студенческого научного кружка (СНК), включающая контент-анализ мировых практик и организации работы СНК ведущих вузов; формирование запроса на базе анкетирования; планирование работы СНК; реализацию планов; контроль.

Внедрение трансляционной модели осуществлено на базе СНК кафедры органической химии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

***Ключевые слова**: фармацевтическое образование, трансляция инноваций, студенческая наука.*

Одной из основных задач современного образования является подготовка специалистов, способных и готовых к инновационной деятельности, для реализации которой разработан ряд моделей. Например, для англо-саксонской модели высшего образования характерен формат тьюторства, имеющий индивидуальную образовательную траекторию. Такая структура взаимоотношений «педагог-студент» является достаточно мобильной платформой, позволяющей эффективно готовить будущие научные кадры и адресно обучать студентов ведущим мировым практикам [1]. В отечественной медицинской и фармацевтической школе наряду с индивидуализацией обучения наиболее одаренных студентов традиционно существует многопрофильный институт образования и науки, а именно студенческий научный кружок, являющийся «кузницей» научно-педагогических кадров на коллективной основе [2]. Однако, задача планирования работы СНК на кафедрах, обучающих студентов младших курсов, осложнена разнородным составом членов СНК и поэтому при формировании фронтальной внеаудиторной образовательной траектории приходится учитывать интересы как студентов первокурсников, так и «бывалых кружковцев» старших курсов.

**Цель работы.** Разработка и внедрение трансляционного подхода к организации работы СНК, функционирующего на базе кафедры органической химии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели проведен контент-анализ мировых практик, моделей подготовки фармацевтических кадров и функционирования научных кружков ведущих учебных заведений. На основании полученной информации разработана анкета, включающая вопросы открытого, полуоткрытого и закрытого типов, отражающая роль СНК во внеаудиторной образовательной деятельности. Матрица, составленная на основе шкалы Лайкерта, была включена в анкету для оценки степени информированности студенческой аудитории об инновациях и современных мировых практиках в области медицины и фармации. Анкетирование проводилось в виртуальном пространстве с использованием специализированных интернет-ресурсов и социальных сетей. Анализ ответов респондентов осуществлялся на базе пакета программ Microsoft Office.

**Результаты и обсуждение.** По результатам контент-анализа выявлено, что инновационные модели подготовки фармацевтических кадров базируются на системе интерактивных взаимодействий, которая воплощает в себе два основных компонента: организацию хорошо отлаженной прямой и обратной связи в системе взаимоотношений «педагог-студент» и

создание комфортной психологической среды. Для модернизации работы СНК на основании полученной информации была проведена гармонизация традиционных отечественных образовательных технологий с мировыми практиками. Синергия методов и паритет подходов легли в основу модели, названной нами «трансляционной».

В соответствии с разработанной моделью была составлена анкета, в которой студентам предлагалось выбрать направленность своей деятельности в СНК, оценить атмосферу заседаний, научных мероприятий и интеллектуальных соревнований. Степень осведомленности студентов по таким мировым практикам, как персонализированная медицина, телемедицина, трансляционные исследования, таргетная терапия, молекулярный дизайн, биопринтинг, орфанные лекарственные препараты и некоторым другим, была выявлена по результатам заполнения колонок матрицы от «Никогда не слышал» до «Я разбираюсь в этом». В опросе участвовали более 200 студентов фармацевтического факультета, при этом в анкетировании приняли участие все члены СНК кафедры органической химии.

Самую высокую активность показали студенты старших курсов (77%). По результатам ответов на вопросы социально-демографического блока все респонденты были условно разделены на две группы: члены СНК (62%) и студенты, которые пока не участвуют активно в работе кружков (38%). Средний балл участников опроса составил 4,47 балла, при этом существенных различий в успеваемости студентов в обеих группах не наблюдалось. В группе студентов-кружковцев почти половина (44%) сдали экзамен на «отлично» по результатам рейтинга на той кафедре, кружок которой они посещают. Опрос показал, что студенты младших курсов предпочтительно занимаются подготовкой рефератов и презентаций на заданную тему, а также выполнением учебных проектов. В масштабных научно-исследовательских работах занято около 19% респондентов, обучающихся, как правило, на старших курсах. В некоторых СНК ведется работа по подготовке студентов к интеллектуальным соревнованиям. Этот вид деятельности отметили 19% анкетируемых. Многие студенты подчеркнули, что участие в работе СНК расширяет кругозор и меняет мировоззрение. Значительная часть анкетируемых продемонстрировала знания научных трендов в области биоинформатики, нанотехнологий и онкологии. В результате анализа матрицы в группе студентов-кружковцев была выявлена высокая степень информированности в таких сферах, как персонализированная медицина, таргетная терапия и трансляционные исследования. Многие респонденты придают большое значение интеграции практических навыков и теоретических знаний, особенно при освоении передовых практик мира. По мнению студентов важной и наиболее интересной составляющей деятельности СНК является работа в исследовательских группах, участвующих в реализации масштабных научных проектов, причем более половины из группы членов

СНК убеждены, что получение конкурентноспособных продуктов научной деятельности является приоритетным направлением работы СНК. В анкетах они отметили, что исследовательская деятельность в тесном сотрудничестве с коллективом кафедр обеспечивает преемственность традиций отечественной научной школы и предоставляет участникам кружка доступ к индивидуальным школам мастерства в неотрывном процессе знакомства с лучшими мировыми практиками.

Результаты контент-анализа и анкетирования легли в основу планирования работы СНК кафедры органической химии. Все мероприятия СНК кафедры в рамках фронтальной образовательной траектории были разделены на три группы. Большое внимание было уделено трансляции передовых научных тенденций на заседаниях СНК и выездных мероприятиях. Предусмотрены регулярные посещения студентами-кружковцами лекций, круглых столов, семинаров Pharma's cool и других просветительских мероприятий, посвященных ведущим мировым практикам. Большой интерес кружковцев вызвала лекция по актуальным проблемам онкологии лауреата Нобелевской премии Дж. Уотсона, проходившая в здании президиума РАН. Помимо классического академического формата мероприятий члены СНК кафедры постигали мировые практики и в неформальной обстановке. Например, лекция старшего научного сотрудника Института биоорганической химии РАН им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, А.О. Чугунова, по молекулярному моделированию, проходила в специально оборудованном зале одного из московских кафе. По результатам анкетирования в мероприятиях такого профиля принимали участие около половины респондентов, а выразили желание воплощать этот вид деятельности более 80% анкетируемых. Экскурсионные походы, такие как в лабораторию «3D Bioprinting Solutions», Институт молекулярной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова также были организованы на основании запросов, сформированных в анкетах.

Вторая группа мероприятий была связана с участием студентов-кружковцев в создании инновационных интерактивных учебных пособий на электронных носителях с флеш-анимацией и внедрению их в образовательный процесс [3, 4].

Большое внимание уделяется организации Межвузовских олимпиад по органической химии, проводящихся ежегодно с участием студентов фармацевтического профиля вузов Москвы на базе нашей кафедры. В основу этих мероприятий заложены принципы реализации эффективности функционирования обратной связи [5].

Контроль выполнения планируемых мероприятий осуществляется при подведении итогов работы СНК путем сбора документов, подтверждающих публикационную активность и участие в конференциях. Все мероприятия регулярно отражаются в социальных сетях (vk.com/vsem_organica).

**Выводы.** Трансляционная модель способствует повышению эффективности работы СНК и смещению траектории деятельности в сторону внедрения мировых практик в образовательный процесс.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалева Т. Тьюторство как культура индивидуализации // Отечественные записки – 2012; 4 (49): 134-143.

2. Арсенова М.А. К проблеме организации студенческого научного кружка в вузе // Череповецкие научные чтения – 2015. Материалы всероссийской научно-практической конференции. Часть 2.: педагогика, психология, методика преподавания, художественное образование. – 11 ноября 2016: 14-16.

3. Селиванова И.А., Тюкавкина Н.А., Белобородов В.Л. и соавт. Формирование информационно-образовательной среды на базе учебных материалов на электронных носителях // Сборник тезисов. Медицинское образование 2015. Общероссийская конференция с международным участием – 2 апреля 2015: 362–364.

4. Селиванова И.А., Терехов Р.П., Зубарев П.Д. Тестовый тренажер по органической химии в интерактивном формате // Актуальные проблемы современной науки. Часть 1. – 2015: 196-198.

5. Селиванова И.А., Тюкавкина Н.А., Белобородов В.Л и соавт. Межвузовская олимпиада по органической химии как элемент внеаудиторной образовательной деятельности // Фармация. – 2016; 65 (2): 53-56.

## СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА В ФОРМАТЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДИЗАЙНА

**Селиванова И.А.[1], Тюкавкина Н.А.[1], Терехов Р.П.[1], Фенин А.А.[2]**
**[1] ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,**
**[2]РХТУ им. Д.И. Менделеева,**
**Москва, Российская Федерация**

Промышленно доступным биофлавоноидом является дигидрокверцетин (ДКВ), характеризующийся широким спектром фармакологической активности. В аморфной форме ДКВ наряду с (2*R*,3*R*)-изомером методом хромато-масс-спектрометрии установлено наличие его σ-диастереомера, имеющего по данным молекулярного моделирования (*in silico*) (2*R*,3*S*)-конфигурацию.

***Ключевые слова:*** *стереоизомеры, дигидрокверцетин, хромато-масс-спектрометрия, молекулярный дизайн.*

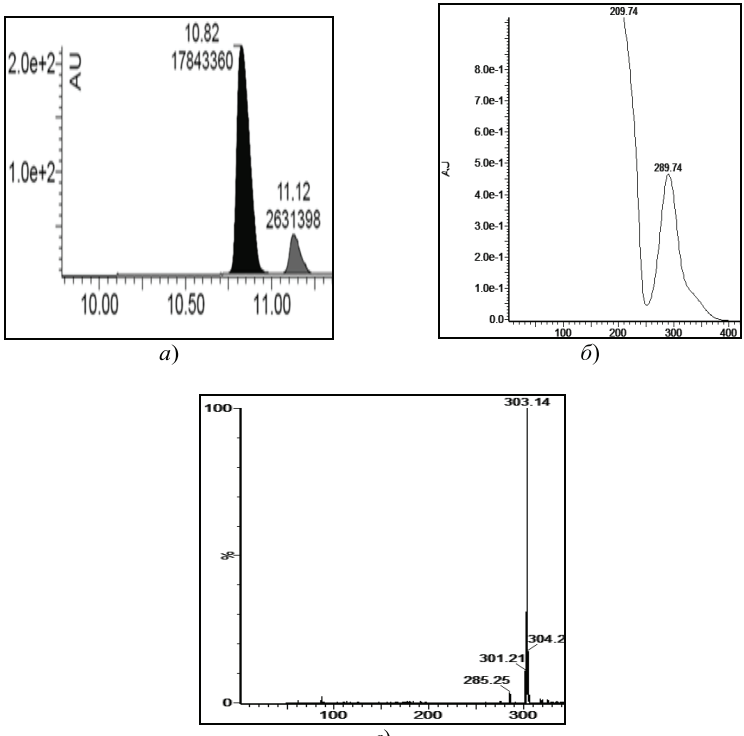
Перспективным объектом для создания хиральных лекарственных средств является ДКВ – 2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-4*H*-1-бензопиранон-4, обладающий широким спектром фармакологических эффектов. Всесторонние исследования в области создания нового отечественного препарата Диквертина базировались на использовании в качестве субстанции (2*R*,3*R*)-ДКВ с характерной для него кристаллической структурой [1]. ДКВ с кристаллической структурой имеет ограниченную растворимость в воде при комнатной температуре и именно с этой характеристикой многие исследователи напрямую связывают его низкую биодоступность. Нами показана способность ДКВ к полиморфизму, в связи с чем возникает необходимость углубленного изучения новых аморфных форм ДКВ с позиций стереохимической структуры. Полученная аморфная форма ДКВ в 2,6 раза превышает растворимость кристаллической формы [2, 3]. Поскольку молекула ДКВ имеет два центра хиральности, то нельзя исключить, что в ходе перевода кристаллической субстанции в аморфное фазовое состояние может произойти изменение и в стереохимическом составе.

**Цель работы.** Изучение аморфной формы ДКВ с позиций установления стереохимического состава на основе сопоставления спектральных данных и результатов молекулярного моделирования.

**Материалы и методы.** Анализ образца ДКВ в аморфном состоянии осуществляли методом тандемной высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) на хроматографе ACQUITY UPLC (Waters) с диодно-матричным детектором и тандемным квадрупольным масс-спектрометром Xevo TQD (Waters). В работе использовали хроматографическую колонку ACQUITY UPLC BEH Phenyl 1,7мкм (2,1х100 мм) (Waters); в качестве подвижной фазы применяли 0,1% водный раствор муравьиной кислоты (подвижная фаза А) и 0,1% раствор муравьиной кислоты в смеси метанол:ацетонитрил (1:1, об.) (подвижная фаза В). Элюирование осуществляли в следующем режиме: 0-2 мин – изократический (90% А), 2-15 мин – градиентный (до достижения 75% В). Скорость потока 0,2 мл/мин. Рабочие параметры масс-спектрометра: режим ионизации – отрицательный электроспрей; напряжение на капилляре – 3 кВ, напряжение на конусе – 30 В, температура газа-осушителя – 350 °С, скорость потока газа-осушителя – 700 л/ч, температура источника 150 °С. Ввод пробы в масс-спектрометр осуществляли как после хроматографического разделения, так и непосредственно в ионный источник.

Установление структуры изомеров осуществляли с применением методов молекулярного моделирования. В качестве генератора базовых 3D-структур использовали виртуальную базу данных ZINC (Shoichet Lab, США, 2016). Оптимизацию виртуальных моделей, а также установление их молекулярных и структурных характеристик осуществляли в программе Maestro (v. 10.3, Schrodinger, Нью-Йорк, 2015).

**Результаты и обсуждение.** Хроматограмма, фиксированная в режиме максимального поглощения, содержит два пика (рис. 1*а*). Идентификацию компонента с временем удерживания (ВУ) 10,82 осуществляли путем сравнения со стандартным образцом (2*R*,3*R*)-ДКВ. Компонент с ВУ 11,12 характеризовался максимумом поглощения в УФ-спектре при длине волны 289,74 нм и значением пика молекулярного иона 303,14 (см. рис. 1*б*, 1*в*).




*а*) *б*) *в*)

Рисунок 1. Данные анализа аморфной формы ДКВ методом ВЭЖХ-МС/МС:
*а*) хроматограмма; *б*) УФ-спектр компонента с ВУ 11,12;
*в*) масс-спектр компонента с ВУ 11,12.

Числовые значения $[M-H]^-$ обоих пиков совпали, а максимумы поглощения в УФ-спектре различались на 2 нм (табл. 1). Поскольку разделение компонентов осуществляли в ахиральной среде, можно предположить, что пики принадлежат σ-диастереомерам ДКВ. В результате компьютерной обработки полученной хроматограммы было установлено, что на долю компонента с ВУ 11,12 приходится 12,85%. Интересен тот факт, что масс-спектрах пиков с ВУ 10,82 и 11,12 помимо пиков

молекулярного иона наблюдались пики с *m*/*z* – 607,32 и 607,25, соответственно. Происхождение этих пиков может быть объяснено образованием димеров между анионной и неионизированной формой ДКВ в процессе отрицательной ионизации. При этом интенсивность пиков, соответствующих димерам, изменяется в зависимости от концентрации: при разбавлении раствора стандартного образца (2*R*,3*R*)-ДКВ в 100 раз относительная интенсивность пика димера (по сравнению с пиком мономера) уменьшалась в 7 раз.

Таблица 1.

Спектральные характеристики стереоизомеров ДКВ по данным хромато-масс-спектрометрии

| ВУ (мин) | $\lambda_{max}$ (нм) | $[M-H]^-$ (m/z) | Компонент |
|---|---|---|---|
| 10,82 | 287,74 | 303,21 | (2*R*,3*R*)-ДКВ |
| 11,12 | 289,74 | 303,21 | σ-диастереомер пика с ВУ 10,82 |

Для установления структуры диастереоизомеров в условиях *in silico* были получены базовые 3D-модели ДКВ. В результате сопоставительного анализа структурных характеристик полученной базовых моделей виртуальной молекулы с данными рентгеноструктурного анализа [4] было выявлено, что различия в значениях длин связей и валентных углов не превышало статистически значимой разницы 0,15Å и 15° соответственно, а торсионных – превышало. Для построения оптимизированной структуры ДКВ в качестве наиболее рационального был выбран метод Монте-Карло. Суть метода заключается в систематическом изменении каждого торсионного угла с целью построения всех возможных конформаций и обнаружении наиболее выгодных состояний, соответствующих минимуму потенциальной энергии молекулы [5]. В качестве шага изменения был выбран интервал в 30º. В результате была получена структура (2*R*,3*R*)-ДКВ, обладающая энергией внутренних связей, равной 14,24 кДж/моль. При дальнейшей последовательной замене позиций заместителей в центрах хиральности, было установлено, что наиболее близкой потенциальной энергией (18,43 кДж/моль) к энергии (2*R*,3*R*)-ДКВ обладает структура, имеющая (2*R*,3*S* )-конфигурацию центров хиральности.

Одной из важнейших характеристик является гидрофильность молекулы, для оценки которой были построены поля молекулярных взаимодействий по гидрофильному и липофильному типу. Молекула (2*R*,3*R*)-ДКВ, поля которой (липофильность:гидрофильность), соотносились в пропорции 1:6, оказалась более гидрофильна, чем у (2*R*,3*S*)-ДКВ (пропорция – 1:5), что согласуется с ВУ на хроматограмме.

Опробованный путь молекулярного моделирования открывает перспективу использования оптимизированных виртуальных моделей ДКВ в биоинформатическом скрининге с целью выявления биологических мишеней и биохимических путей реализации новых фармакологических эффектов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. Лекарственные препараты на основе диквертина. –Томск: Издательство Томского университета, 2005. – 224 с.

2. Selivanova I.A., Tiukavkina N.A., Kabluchko T.G. et al. Polymorphism of dihydroquercetin //Oxidative Stress Reduction, Redox Homeostasis and Antioxidants. 14-th ISANH Congress – Paris, 12-13 June 2014:181.

3. Тюкавкина Н.А., Селиванова И.А., Терехов Р.П. и соавт. Зависимость физико-химических параметров дигидрокверцетина от фазового состояния // Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты. Сборник материалов IX международного симпозиума. – Москва, 24 апреля 2015: 670-674.

4. Selivanova I.A., Tyukavkina N.A., Kolesnik Yu. A. et al. Study of the crystalline structure of dihydroquercetin // Pharm. Chem. J.. – 1999; V. 33: 51-53.

5. Хёльтье Х.Д., Зиппль В., Роньян Д. и др. Молекулярное моделирование: теория и практика – М.: Бином «Лаборатория знаний», 2015. – 319.

## АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АМИДРАЗОНОВ

**Сенина А.С., Гурина С.В., Москвин А.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Изучена антимикробная активность производных амидразонов *in vitro*, методом серийных разведений. Для прогнозирования биологической активности были использованы компьютерные программы: PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), PASS Targets.

***Ключевые слова:*** *амидразоны, антимикробная активность, PASS, PASS – Targets.*

С помощью специализированных компьютерных программ **PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), PASS – PASS-Targets и молекулярного докинга б**ыла произведена оценка предполагаемой биологической активности производных амидразонов (**схема**).

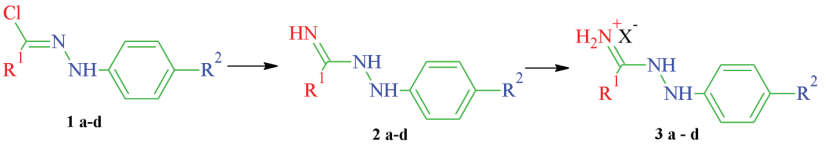
**PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) Refined 2014** – компьютерная программа, позволяющая выполнять прогноз спектров биологической активности химических соединений на основе анализа взаимосвязей «структура–активность» в обучающей выборке [1].

**PASS Targets,** предназначена для компьютерной оценки взаимодействия органических соединений с белками-мишенями, представляющими все известные в настоящее время фармакологически значимые классы белков, на основе информации, представленной в базе данных ChEMBL [2].

С помощью программ **PASS** и **PASS-Targets** установлено, что соединения **3 a-d** могут обладать противовоспалительной, антипротозойной, анальгезирующей, антибактериальной и противогрибковой активностью.

Синтезировано шесть соединений ряда амидразонов **3** (**Схема 1**). Их структура была определена с помощью современных физико-химических методов анализа (ТСХ, масс-спектрометрии, элементного анализа, спектрометрии $^1$H ЯМР и ИК спектроскопии). В качестве исходных соединений, для получения замещенных амидразонов, использовали достаточно доступные соединения гидразоноилхлориды **1** [3].

Схема 1




**1a,** $R^1 = C_6H_5$, $R^2$ = H;
**1b,** $R^1$ = 4-$O_2NC_6H_4$, $R^2$ = H;
**1c,** $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = NO_2$;
**1d**, $R^1$ = 4-$H_3COC_6H_4$, $R^2$ = H.

**2a,** $R^1 = C_6H_5$, $R^2$ = H;
**2b,** $R^1$= 4-$O_2NC_6H_4$, $R^2$ = H;
**2c,** $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = NO_2$;
**2d**, $R^1$ = 4-$H_3COC_6H_4$, $R^2$ = H.

**3a**, $R^1 = C_6H_5$, $R^2$ = H, X = Cl;
**3b**, $R^1$= 4-$O_2NC_6H_4$, $R^2$ = H, X = Cl;
**3b'**, $R^1$ = 4-$O_2NC_6H_4$, $R^2$ = H, X = Br;
**3c**, $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = NO_2$, X = Cl;
**3c'**, $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = NO_2$, X = Br;
**3d**, $R^1$ = 4-$H_3COC_6H_4$, $R^2$ = H, X = Cl.

Антибактериальную и противогрибковую активности полученных соединений изучали методом двукратных серийных разведений образца в мясопептонном бульоне и среде Сабуро. В качестве тест-культур использовали микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Bacillus cereus* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* НКТЦ 885-653, *Aspirgillus niger* ATCC 9642.

При исследовании антимикробной активности в отношении *E. coli* и *Bac. cereus* было установлено, что гидрохлориды амидразонов **3** оказались фактически неактивными. Производные амидразонов **3** обладали

выраженным противостафилококковым и противокандидозным действием.

Антистафилококковая активность амидразонов зависела от характера вводимого в молекулу заместителя. Наибольшей антимикробной активностью обладали хлорид **3c** и бромид **3c'**, содержащие в *napa*-положении одного из бензольных колец нитрогруппу. Минимальная инги конц. (МИКц) соед. **3c** составляла 4, а соед. **3c'** – 8 мкг/мл. Цидные и статические концентрации этих соединений были ниже, чем у препарата сравнения нифуроксазида (МИКц = 16 мкг/мл).

При замене электроноакцепторного заместителя электронодонорным в производных амидразона, бактерицидная активность значительно понижалась (МИКц 62.5 мкг/мл), соединение **3d.**

Некоторые из полученных соединений обладали выраженным противогрибковым действием в отношении *C. Albicans*. Производное 3а оказывало фунгистатическое действие при МИКст 8 мкг/мл и фунгицидное при МИКц 16 мкг/мл, **3b** (МИКст = 4 мкг/мл, МИКц = 8 мкг/мл) и **3c** (МИКст = 16 мкг/мл, МИКц = 32.5 мкг/мл). Цидные и статические концентрации производных амидразона были ниже, чем у препарата сравнения флуканазола (МИКц = 32 мкг/мл).

На основании результатов, полученных при изучении противомикробного действия производных амидразонов, были отобраны два наиболее активных соединения **3a и 3 b,** которые были использованы для изучения их активности в отношении мицелиального гриба *Asp. niger*. Соединение **3a** оказалось не активным в отношении данной культуры, а **3b** оказывало ингибирующее действие при МИКст=32 мкг/мл [4].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Filimonov D.A., Poroikov V.V. Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening / Ed. by A.Varnek and A.Tropsha. – Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008. – P. 182-216.

2. ChEMBLdb [Electronic resource] // The European Bioinformatics Institute Part of the European Molecular Biology Laboratory [Official website]. URL: https:// www.ebi.ac.uk/chembldb/ (accessed: 04.03.2013).

3. Senina A.S., A.A. Evdokimov, A.V. Moskvin, E.V. Fedorova Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Amidrazone Derivatives // Journal of Advanced Chemical Sciences. – 2016; 2(1): 183-187.

4. Сенина А.С. Синтез, строение и биологическая активность некоторых амидразонов / Евдокимов А.А., Москвин А.В., Фридман И.А., Яковлев И.П., Гурина С.В. // Англо- русскоязычный научный химический журнал «Бутлеровские сообщения». – 2014; 39(8): 87-90.

# ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА МИКРООРГАНИЗМЫ-КОНТАМИНАНТЫ БИОРАЗЛАГАЕМОЙ УПАКОВКИ ИЗ ДЖУТА

**Сигарева Л.П., Ананьева Е.П., Шамолина И.И.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Изучено воздействие СВЧ-излучения на микроорганизмы-контаминанты биоразлагаемой вторичной упаковки из джута для хранения вспомогательных веществ в фармацевтической промышленности. Отмечена возможность применения новых биоразлагаемых материалов в фармацевтической промышленности. Подобран оптимальный режим обработки джутовой ткани СВЧ-излучением.

***Ключевые слова:*** *СВЧ-излучение, микроорганизмы-контаминанты, джут, биоразлагаемая упаковка.*

В настоящее время всё большее внимание уделяется качеству первичной и вторичной упаковки, предназначенной для хранения вспомогательных веществ (ВВ) в фармацевтической промышленности. Также очень важным на данный момент вопросом является возможность внедрения в производство экологически чистых натуральных биоразлагаемых материалов.

В связи с тем, что на поверхности природного сырья для изготовления биоразлагаемых материалов содержатся в больших количествах микроорганизмы-контаминанты, необходимо применять предварительную обработку данных объектов. Микроорганизмы могут представлять опасность для человека, ухудшать качество получаемого продукта и приводить к загрязнению производственных участков. С целью уменьшения содержания микроорганизмов нами был предложен метод обработки поверхности натуральных материалов СВЧ-излучением греющего диапазона, который обладает множеством преимуществ перед традиционными способами обработки: быстрота разогрева, малая энергозатратность, экономичность, безопасность для окружающей среды, безотходность [1].

В качестве природного, полностью биоразлагаемого материала, из которого возможно изготавливать различную вторичную упаковку для хранения ВВ, мы использовали тканый материал из джута. Джутовые ткани обладает множеством полезных качеств: натуральное происхождение; быстрое и полное разложение микроорганизмами; возможность изготавливать из джута различные по степени плотности изделия от достаточно тонкой упаковочной ткани до грубой мешковины; высокая прочность; де-

шевизна и доступность на рынке; отсутствие вредных выбросов при сжигании отработанного волокна; возможность вторичной переработки [2].

**Экспериментальная часть.**Объектами исследования являлись образцы ткани джута, предоставленные Санкт-Петербургским государственным университетом промышленных технологий и дизайна. Данные образцы были обработаны на специальной СВЧ-установке [3]. Влияние СВЧ-излучения греющего диапазона на микроорганизмы было изучено при различном задаваемом времени обработки. Для оценки количества жизнеспособных микроорганизмов в обработанных и контрольных образцах был использован двухслойный агаровый метод [4].

Температурный разогрев обрабатываемых материалов фиксировали при помощи инфракрасного пирометра. Начальная температура всех образцов до обработки 22 °С. Вектор напряжённости электрического поля был ориентирован горизонтально. Мощность излучения одного магнетрона составляла 1000 Вт, частота – 2450 МГц. Масса каждого образца составляла 10 грамм. Все образцы предварительно были упакованы в пакеты из крафт-бумаги. Обработку образцов производили под постоянным вакуумом, остаточное давление в рабочей камере составляло 300 мм. рт. ст.

Таблица 1.

Зависимость снижения степени контаминации обработанных образцов от времени их обработки

| № опыта / Название образца | Время нагрева (общее), с | Температура, °С | Количество бактерий, КОЕ/см$^2$ | Количество дрожжей, КОЕ/см$^2$ | Количество мицелиальных грибов, КОЕ/см$^2$ |
|---|---|---|---|---|---|
| Контроль | 0 | 22 | $2{,}0\cdot10^5$ | $1{,}0\cdot10^5$ | $1{,}3\cdot10^5$ |
| 1 | 10 | 36 | $11{,}0\cdot10^4$ | $2{,}0\cdot10^3$ | $1{,}1\cdot10^3$ |
| 2 | 15 | 45 | $8{,}4\cdot10^4$ | $1{,}0\cdot10^2$ | $1{,}0\cdot10^2$ |
| 3 | 20 | 48 | $8{,}0\cdot10^4$ | $1{,}1\cdot10^2$ | $1{,}0\cdot10^2$ |
| 4 | 25 | 49 | $7{,}4\cdot10^4$ | $1{,}0\cdot10^2$ | 0,0 |
| 5 | 30 | 52 | $5{,}2\cdot10^4$ | $1{,}0\cdot10^1$ | 0,0 |
| 6 | 35 | 53 | $4{,}3\cdot10^4$ | 0,0 | 0,0 |
| 7 | 40 | 57 | $3{,}3\cdot10^3$ | 0,0 | 0,0 |
| 8 | 45 | 62 | $1{,}4\cdot10^2$ | 0,0 | 0,0 |
| 9 | 50 | 75 | $1{,}1\cdot10^2$ | 0,0 | 0,0 |

**Результаты и обсуждения.** В таблице 1 показано, что при увеличении времени обработки образцов происходит быстрое и равномерное нарастание их температуры по всей толщине. Вакуум позволил избежать

излишних перегревов и, как показал видимый осмотр, температурной деформации материалов. Во всех опытах происходило постепенное и существенное снижение численности микроорганизмов по сравнению со значениями в контрольных образцах (*табл. 1*). Так, при максимальной температуре и времени обработки произошло снижение количества бактерий на 3 порядка по сравнению с контрольными значениями, а мицелиальные грибы и дрожжи были полностью уничтожены (*табл. 1*).

Также было установлено, что микроорганизмы-контаминанты джутовой ткани обладают разной чувствительностью к СВЧ-излучению. Из таблицы 1 видно, что наиболее чувствительными оказались мицелиальные грибы, средней чувствительностью обладали дрожжи, а наибольшую устойчивость проявили бактерии.

Следует отметить, что разные группы бактерий также обладают различной чувствительностью по отношению к СВЧ-обработке. При проведении микроскопического исследования посевов обработанных и контрольных образцов было установлено, что наибольшую устойчивость проявляли грамположительные спорообразующие бактерии (бациллы), а наименьшую – грамотрицательные неспорообразующие бактерии.

При нагреве до температуры 75 °С в джутовой ткани не было обнаружено никаких изменений физических и механических параметров, поэтому этот режим обработки можно считать оптимальным и использовать для данного материала с целью снижения численности микроорганизмов (*табл. 1*).

**Выводы:**

1. СВЧ-излучение обладает значительным деконтаминирующим эффектом в отношении всех групп микроорганизмов-контаминантов, обнаруженных на поверхности джутовой ткани: бактерий, дрожжей и мицелиальных грибов.

2. Подобран оптимальный режим обработки для ткани из джута: частота СВЧ-излучения – 2450 МГц, мощность работы одного магнетрона – 1000 Вт, температура обработки – 75 °С при постоянном вакууме (остаточное давление внутри рабочей камеры – 300 мм. рт. ст.). При заданном оптимальном режиме обработки ткань из джута сохраняла все свои изначальные физические и механические характеристики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кудряшов Ю.Б., Перов Ю.Ф., Рубин А.Б. Радиационная биофизика: радиочастотные и микроволновые электромагнитные излучения – М.: Физматлит, 2008. – 184 с.

2. Гарасько Е.В., Щепочкин А.М. Об оценке микробной обсеменённости текстильного сырья, полуфабриката, отходов и пыли // Технология текстильной промышленности. – 2003; № 2 (217): 131-134.

3. Установка «Родник» [Электронный ресурс]. – Электрон. текст. дан. – Дата обращения: 28.12.2015. – Режим доступа: http://senergys.ru/ru/index/serijnoe-oborudovanie/ustanovka-rodnik.html – Загл. с экрана.

4. XIII Государственная фармакопея Российской Федерации. – Т. 1. – [Электронный ресурс]. – Электрон. текст. дан. – Дата обращения: 28.12.2015. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/ – Загл. с экрана.

## ВЛИЯНИЕ СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА СОДЕРЖАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

**Сигарева Л.П., Ананьева Е.П., Ожигова М.Г.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Изучено влияние микроволнового излучения греющей интенсивности при различных режимах обработки на содержание флавоноидов в образцах лекарственного растительного сырья.

***Ключевые слова:*** *СВЧ-излучение, лекарственное растительное сырьё, флавоноиды.*

Одним из современных способов высушивания и деконтаминации лекарственного растительного сырья (ЛРС) является его обработка при помощи СВЧ-излучения греющего диапазона [1]. Облучение микроволновым излучением способно за короткое время вызвать значительный разогрев обрабатываемого материала, что приводит к быстрому высушиванию и уничтожению микроорганизмов-контаминантов.

Многие биологически активные вещества в составе ЛРС являются неустойчивыми по отношению к температурному воздействию и к некоторым видам электромагнитного излучения. В данной исследовательской работе было изучено воздействие СВЧ-излучения греющего диапазона на флавоноиды цветков ромашки и травы чабреца для разных режимов обработки.

**Экспериментальная часть.** Объектами исследования являлись образцы лекарственного растительного сырья: измельчённая трава чабреца и измельчённые цветки ромашки. Они были обработаны на универсальной микроволновой установке «Родник» [2]. Влияние СВЧ-излучения на флавоноиды было изучено при различном задаваемом времени нагрева и мощности излучения. Для оценки сохранности флавоноидов в обра-

ботанных и контрольных образцах ЛРС была использована стандартная фармакопейная методика исследования [3].

При проведении экспериментов температуру образцов фиксировали при помощи инфракрасного пирометра. Мощность излучения составляла 800 Вт для обработки цветков ромашки и 1000 Вт для обработки травы чабреца. Вектор напряжённости электрического поля был ориентирован горизонтально. Масса каждого взятого образца составляла 100 г. Все образцы перед обработкой были упакованы в пакеты из крафт-бумаги.

Полученные в ходе эксперимента результаты были обработаны статистически с применением критерия Стьюдента и отражены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1.

Определение суммы флавоноидов в образцах цветков ромашки

| Температура образцов, °С | Время обработки, с | Длина волны λ, нм | Оптическая плотность А | Содержание флавоноидов, % |
|---|---|---|---|---|
| 18 (контроль) | 0 | 414,5±0,1 | 0,476±0,001 | 1,78±0,01 |
| 35 | 10 | 423,0±0,1 | 0,488±0,001 | 1,82±0,01 |
| 43 | 15 | 410,0±0,1 | 0,468±0,001 | 1,75±0,01 |
| 54 | 20 | 416,5±0,1 | 0,486±0,001 | 1,81±0,01 |
| 57 | 25 | 410,0±0,1 | 0,432±0,001 | 1,61±0,01 |
| 86 | 30 | 415,0±0,1 | 0,467±0,001 | 1,74±0,01 |
| 134 | 35 | 420,0±0,1 | 0,564±0,001 | 2,10±0,01 |

Таблица 2.

Определение суммы флавоноидов в образцах травы чабреца

| Температура образцов, °С | Время обработки, с | Длина волны λ, нм | Оптическая плотность А | Содержание флавоноидов, % |
|---|---|---|---|---|
| 18 (контроль) | 0 | 393,0±0,1 | 0,197±0,001 | 0,634±0,01 |
| 40 | 10 | 388,0±0,1 | 0,192±0,001 | 0,618±0,01 |
| 59 | 15 | 396,0±0,1 | 0,190±0,001 | 0,612±0,01 |
| 89 | 20 | 393,5±0,1 | 0,187±0,001 | 0,602±0,01 |
| 110 | 25 | 392,0±0,1 | 0,210±0,001 | 0,676±0,01 |

**Результаты и обсуждения.** Внешний осмотр обработанных образцов показал отсутствие видимых изменений физических и механических характеристик ЛРС.

На основании таблицы 1 и таблицы 2 можно сделать вывод, что температурное воздействие, вызываемое микроволновым излучением, не оказывают воздействие на содержание флавоноидов в цветках ромашки

и траве чабреца. При повышении температуры и увеличении времени воздействия СВЧ-излучения содержание флавоноидов в обработанных образцах осталось примерно одинаковым. Увеличение мощности излучения также практически не повлияло на содержание флавоноидов в образцах травы чабреца по сравнению с образцами цветков ромашки. Однако, для обоих видов ЛРС при возрастании температуры обработки образцов, наблюдали некоторое увеличение концентрации флавоноидов, что может быть связано с частичным разрушением других, в том числе и биологически активных веществ, мешающих проведению анализа, под длительным температурным и электромагнитным воздействием. Для подтверждения данного предположения в дальнейшем будут проведены необходимые эксперименты.

Также в ходе данного эксперимента было проведено изучение качества обработанного и контрольного ЛРС по показателям микробиологической чистоты. Было установлено, что СВЧ-излучение обладает хорошим деконтаминирующим эффектом, что коррелирует с ранее полученными результатами [4,5].

**Выводы:**

1. Флавоноиды проявляют устойчивость к воздействию СВЧ-излучения. Изменение мощности излучения и времени воздействия не сказывается на содержании флавоноидов в образцах травы чабреца и цветков ромашки.

2. Возможно использование СВЧ-излучения для высушивания и деконтаминации ЛРС, в котором основными биологически активными компонентами являются флавоноиды.

3. Необходимо провести дополнительные исследования для подбора наиболее оптимального режима обработки ЛРС, при котором возможно наиболее полное сохранение всех биологически активных компонентов в сырье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кудряшов Ю.Б., Перов Ю.Ф., Рубин А.Б.. Радиационная биофизика: радиочастотные и микроволновые электромагнитные излучения. – Физматлит, 2008. – 184 с.

2. Установка «Родник» [Электронный ресурс]. – Электрон. текст. дан. – Дата обращения: 28.12.2015. – Режим доступа: http://senergys.ru/ru/index/serijnoe-oborudovanie/ustanovka-rodnik.html – Загл. с экрана.

3. XIII Государственная фармакопея Российской Федерации. – Т. 3. – [Электронный ресурс]. – Электрон. текст. дан. – Дата обращения: 28.12.2015. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3/HTML/ – Загл. с экрана.

4. Сигарева Л.П., Ананьева Е.П. Воздействие СВЧ-излучения на бактерии-контаминанты растительного лекарственного сырья // Сборник материалов научно-практических конференций: материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 10-11 ноября 2015 года – СПб.: Изд-во СПХФА, 2015. – С. 167-171.

5. Сигарева Л.П., Изучение воздействия СВЧ-излучения на бактерии-контаминанты вспомогательных веществ природного происхождения // Сборник материалов научно-практических конференций: материалы VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016 года – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – С. 365-367.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО И ЛАБАЗНИКА КАМЧАТСКОГО

**Скляревская Н.В., Гладкая Ю.А., Пахомова Л.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведен сравнительный фитохимический анализ листьев лабазника вязолистного и лабазника камчатского. Наибольшее накопление БАС в листьях видов лабазника происходит в фазу цветения. Исследуемые виды отличаются по содержанию основных групп БАС. Лабазника вязолистного и лабазника камчатского листья могут рассматриваться как перспективные виды лекарственного растительного сырья и БАС.

***Ключевые слова:*** *фитохимический анализ, лабазник вязолистный, лабазник камчатский, спектрофотометрия, биологически активные соединения, флавоноиды.*

Род *Filipendula* Miller.(лабазник) относится к семейству розоцветные *Rosaceae*. Род насчитывает более 19 видов, из них 5 видов произрастает на территории Российской Федерации: *F. camtschatica* (л. камчатский), *F. glaberrima* (л. гладчайший), *F. palmata* (л. длиневидный), *F. ulmaria* (л. вязолистный), *F. vulgaris* (л. обыкновенный) [1].

Официнальным сырьем лабазника вязолистного являются цветки, которые используются как противовоспалительные, ранозаживляющие и вяжущие средства. Экстракты других частей *Filipendula ulmaria* умень-

шают капиллярную проницаемость, проявляют выраженный противоязвенный, противодиабетический и антиканцерогенный эффекты [2].

*Filipendula camtschatica* обладает кровоостанавливающим, противовоспалительным, болеутоляющим, вяжущим, мочегонным и противоцинготным действием. Отвар листьев используется в народной медицине при диарее, желудочно-кишечных заболеваниях, эпилепсии. Его химический состав практически не изучен [1, 3], в научной медицине данное растение не используется. Поэтому актуальным является проведение сравнительного фитохимического исследования листьев двух видов лабазника.

Объектами исследования служили 10 образцов листьев *Filipendula kamtschatica,* заготовленные в 2011-2012 гг. в фазы бутонизации-начала цветения, цветения, плодоношения от культивируемых растений в Санкт-Петербурге и Ленинградской области (Карельский перешеек, питомник лекарственных растений СПХФА) и листьев *F. ulmaria*, собранных от дикорастущих растений в 2011-2013 гг. в те же фазы вегетации в окрестностях п. Стеклянный Всеволожского района, г. Всеволожска и пос. Можайский Красносельского р-на Ленинградской области.

Основные группы биологически активных соединений (БАС), компонентный состав и их количественное содержание определяли с помощью общепринятых в фитохимическом анализе методов [4, 5], в частности, методами тонкослойной хроматографии (ТСХ), спектрофотомерии, гравиметрии, титриметрии, газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Идентификацию обнаруженных БАС проводили в сравнении со стандартными веществами. Спектрофотометрическое исследование проводилось на приборе Shimadzu UV 1240–mini (Япония). ГЖХ проводили на хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия) с пламенно-ионизационным детектором на капиллярной колонке HP-5 (0.25 мм×30 м×0.25μм). Газ-носитель – гелий, скорость потока 1.2 мл/мин. Температура колонки 185°С, инжектора – 250°С, детектора – 250°С.

В образцах сырья видов лабазника обнаружены флавоноиды, фенольные кислоты, дубильные вещества, сапонины, каротиноиды, полисахариды.

Определение суммы флавоноидов в листьях видов лабазника проводили методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на рутин (табл. 1). Наибольшее содержание флавоноидов отмечено для образцов сырья видов лабазника, заготовленных в фазу цветения. Было установлено, что наиболее полное извлечение суммы флавоноидов в листьях видов лабазника достигается при использовании спирта этилового 70%, большее количество флавоноидов извлекается из листьев лабазника вязолистного (8,41%).

Таблица 1.

Содержание суммы флавоноидов в спиртовых извлечениях из листьев видов лабазника, % в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье

| Экстрагент | Образец сырья | | | Образец сырья | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Листья лабазника камчатского | | | Листья лабазника вязолистного | | |
| | Фаза бутонизации-начала цветения | Фаза цветения | Фаза плодоношения | Фаза бутонизации-начала цветения | Фаза цветения | Фаза плодоношения |
| Спирт этиловый 40 % | 3,05± 0,03 | 3, 65± 0,02 | 2,03± 0,03 | 6,84±0,01 | 8,15± 0,02 | 4,86± 0,01 |
| Спирт этиловый 70 % | 3,32± 0,03 | 3, 98± 0,04 | 2,38± 0,02 | 7,48±0,04 | 8,41± 0,03 | 5,24± 0,02 |
| Спирт этиловый 95 % | 1,57± 0,02 | 1,93± 0,01 | 1,24± 0,02 | 5,31±0,02 | 5,67± 0,01 | 3,86± 0,01 |

При определении количественного содержания дубильных веществ по фармакопейной методике [4] было выявлено, что в листьях лабазника камчатского содержание данной группы БАС несколько выше, чем в листьях лабазника вязолистного. При этом в листьях *Filipendula camtschatica* наибольшее содержание отмечено в фазу цветения (32,4%), в листьях *F. ulmaria* – в фазу плодоношения – 27,5 % (табл. 2).

Таблица 2.

Количественное содержание дубильных веществ в водных извлечениях из листьев видов лабазника, % в пересчете на танин и абсолютно сухое сырье

| Образец сырья | Фаза вегетации | | |
|---|---|---|---|
| | бутонизация-начало цветения | цветения | плодоношения |
| Листья лабазника камчатского | 18,30±0,05 | 32,40±0,06 | 27,78±0,07 |
| Листья лабазника вязолистного | 19,05±0,06 | 24,46±0,33 | 27,50±0,06 |

При определении количественного содержания полисахаридов методом гравиметрии было выявлено, что содержание свободных моносахаридов и водорастворимых полисахаридов несколько выше в листьях лабазника вязолистного, а содержание пектиновых веществ значительно больше в листьях лабазника камчатского (табл. 3).

Таблица 3.

Количественное содержание углеводов в листьях видов лабазника, %

| Углеводы | Сырье | |
|---|---|---|
| | Листья лабазника камчатского | Листья лабазника вязолистного |
| Свободные моносахариды | 5,8–7,9 | 7,9–8,5 |
| Водорастворимые полисахариды | 2,3–5,1 | 4,7–9,2 |
| Пектиновые вещества | 6,3-14,1 | 4,4–6,7 |

Моносахаридный состав водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ определяли методом ГЖХ после проведения гидролиза кислотой трифторуксусной. Было установлено, что водорастворимые полисахариды из листьев *F. kamtschatica* относятся к кислым маннаноксилогалактанам, из листьев *F. ulmaria* – к нейтральным рамноглюкоманнанам.

Таким образом, при сравнительном фитохимическом анализе листьев видов лабазника установлено, что исследуемые виды отличаются по содержанию основных групп БАС. Содержание флавоноидов, свободных моносахаридов и водорастворимых полисахаридов выше в листьях *F. ulmaria,* а количество дубильных веществ и пектиновых веществ больше в листьях *F. kamtschatica*. Лабазника вязолистного и лабазника камчатского листья могут рассматриваться как перспективные виды лекарственного растительного сырья и БАС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.2. Семейства *Actinidiaceae – Malvaceae, Euphorbiaceae – Haloragaceae*/ Отв. ред. А. Л. Буданцев. – СПб., М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – С. 197-201.

2. Дикорастущие полезные растения России / Отв. ред. А. Л. Буданцев, Е. Е. Лесиовская. – СПб: Изд–во СПХФА, 2001. – С. 481-482.

3. Скляревская, Н. В. Содержание и состав углеводов листьев некоторых видов рода *Filipendula* / Н. В. Скляревская, Ю.А. Гладкая, С.В. Толстиков //Бутлеровские сообщения. – 2015; Т.44(11):141-145.

4. Государственная фармакопея СССР: Вып.2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье /МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.

5. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Под ред. Е.Е. Сироткиной. – Томск: ИТУ, 1987. – С. 138-157.

# ТЕНДЕНЦИИ И ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ КОММЕРЧЕСКОГО РОЗНИЧНОГО СЕКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА РОССИИ

**Слепнев Д.М., Куцына С.Б., Ивичев Е.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проанализированы тенденции и проблемы развития коммерческого розничного сектора фармацевтического рынка России. Установлено, что за последние 5 лет возрастали расходы населения в сопоставимых ценах на приобретение ЛП за счет собственных средств, что привело к увеличению доли расходов на медикаменты и медицинское оборудование в потребительских расходах домашних хозяйств.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, коммерческий розничный сектор, расходы населения на приобретение лекарственных препаратов.*

Коммерческий розничный сектор (КРС) фармацевтического рынка занимал в 2015 г. 69,6% [1] от его общего объема, т.е. лекарственные препараты (ЛП) в России приобретались, в первую очередь, за счет собственных средств населения [2].

На рис. 1 представлена динамика приобретения ЛП за счет средств населения в расчете на душу населения в России в текущих и сопоставимых ценах в 2011-2015 г.г.

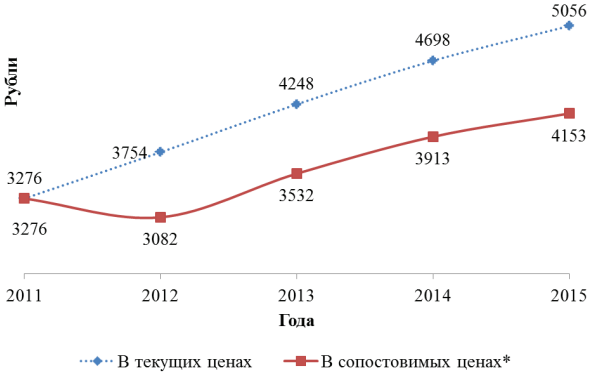



Рисунок 1. Динамика продаж лекарственных препаратов на душу населения в России в текущих и сопоставимых ценах в 2011-2015 гг.
* Показатели в сопоставимых ценах получены путём деления показателя в текущих ценах на официальный индекс потребительских цен на медикаменты
Источник: составлено по данным [1].

Как следует из данных, приведенных на рис. 1, в текущих ценах приобретение ЛП на душу населения увеличилось с 3276 руб. в 2011 г. до 5056 руб. в 2015 г., т.е. на 54,3%, в сопоставимых ценах этот показатель увеличился на 26,8%. Это в свою очередь привело к росту доли расходов на медикаменты и медицинское оборудование в потребительских расходах домашних хозяйств. Так по данным Росстата этот показатель в 2010-2011 гг. составлял 1,8%, в 2012 – 1,9%, в 2013-2014 гг. – 2,0%, а в 2015 г. – 2,1%.

Данные таблицы 1 показывают, что введенное в 2010 г. государственное регулирование цен на жизненно необходимые и важнейшие ЛП обеспечило снижение цен на медикаменты в 2010 г. и стабилизировало их в 2011-2012 г.г. (индекс цен на медикаменты практически совпадал с уровнем инфляции), но с 2013 года показатель индекса цен на медикаменты превышает индекс потребительских цен в целом, а также на продовольственные и непродовольственные товары.

Таблица 1.

Индексы потребительских цен в 2010-2015 гг.

| Года / Показатель | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Индекс потребительских цен | 108,8 | 106,1 | 106,6 | 106,5 | 111,4 | 112,9 |
| Индекс потребительских цен на непродовольственные товары | 105 | 106,7 | 105,2 | 104,5 | 108,1 | 113,7 |
| Индекс потребительских цен на продовольственные товары | 112,9 | 103,9 | 107,5 | 107,3 | 115,4 | 114,0 |
| Индекс потребительских цен на медикаменты | 98,11 | 106,3 | 106,27 | 108,56 | 113,13 | 119,6 |

Источник: данные Росстата

В КРС фармацевтического рынка России имеет место устойчивая тенденция к изменению структуры продаж по ценовым диапазонам в сторону более дорогих ЛП (табл. 2). Так, если в 2010 году в структуре розничного товарооборота на долю ЛП с ценой ниже 50 руб. приходилось 11,9% товарооборота, то в 2015 – только 6,5%. Доля ЛП с ценой от 50 до 150 руб. уменьшилась за тот же период с 28,5% до 15,4%. в тоже время доля ЛП более высоких ценовых диапазонов неуклонно увеличивалось: в диапазоне от 300 до 500 руб. она увеличилась с 15,0% до 18,5%, в диапазоне более 500 рублей – с 17,5% до 30,8%.

Одной из главных причин удорожания ЛП можно считать изменение валютного курса [3], поскольку доля импортных ЛП в коммерческом роз-

ничном секторе крайне высока (рис. 2). В 2015 году доля импортных ЛП в денежном выражении составила 73,9%. Так коэффициент парной корреляции между курсом доллара и индексом цен на медикаменты, рассчитанный за период с 2011 по 2015 г. составил 0,97.

Таблица 2.

Динамика структуры стоимостных продаж ЛП в КРС по ценовым сегментам (%)

| Года / Ценовые диапазоны | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| менее 50 руб. | 11,9 | 10,4 | 8,8 | 7,8 | 6,7 | 6,5 |
| от 50 до 150 руб. | 28,5 | 25,8 | 24,3 | 22,0 | 19,3 | 15,4 |
| от 150 до 300 руб. | 27,2 | 28,1 | 29,2 | 29,2 | 29,4 | 28,9 |
| от 300 до 500 руб. | 15,0 | 15,6 | 15,7 | 19,6 | 18,6 | 18,5 |
| более 500 руб. | 17,5 | 20,1 | 22,0 | 24,4 | 26,6 | 30,8 |

Источник: составлено по данным [1].




Рисунок 2. Доли импортных и отечественных ЛП в общем стоимостном объеме товарооборота коммерческого розничного сектора фармацевтического рынка России (%).
Источник: составлено по данным [1].

Данные рис. 2 свидетельствуют об устойчивой импортозависимости КРС фармацевтического рынка России. За период с 2010 по 2015 гг. доля отечественных ЛП на нём не превышала максимальный показатель 2015 г. – 73,9%.

Таким образом, обобщая результаты анализа состояния невозмещаемого (за счет средств населения) сектора лекарственного обеспечения,

можно сделать вывод о том, что за последние 5 лет возрастали расходы населения в сопоставимых ценах на приобретение ЛП за счет собственных средств, что привело к увеличению доли расходов на медикаменты и медицинское оборудование в потребительских расходах домашних хозяйств и снизилась доступность амбулаторного медикаментозного лечения для россиян, а импортозависимость КРС фармацевтического рынка России оставалась устойчивой.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аналитические отчеты [Электронный ресурс] / DSM group. – Режим доступа: URL: http://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/ (дата обращения: 18.09.2016), свободный. – Яз. рус.

2. Лин А.А., Соколова С.В., Терехов М.Е. Фармацевтический рынок: коммерческий розничный сектор // Проблемы современной экономики. – 2013; № 3 (47):378-382.

3. Павлушков И.В., Лин А.А., Румянцева М.С. Валютный курс и импортозависимость российского фармацевтического рынка // Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 10-11 ноября 2015 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2015. – С. 338-341.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИМЕДРОЛА В ВОЛОСАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ЩЕЛОЧНОГО И ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗОВ.

**Слустовская Ю.В., Кашеутова В.С., Стрелова О.Ю.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Россия**

Моделируется ситуация длительного употребления вещества основного характера на примере димедрола с целью его определения в шерсти лабораторных животных разной природной окраски, также проведение сравнительной характеристика эффективности методов щелочного гидролиза волос с использованием 2 М раствора калия гидроксида и ферментативного гидролиза с использованием протеолитических ферментов.

***Ключевые слова:*** *волосы; наркотические средства; психотропные вещества; химико-токсикологический анализ; пробоподготовка; щелочной гидролиз; ферментативный гидролиз, димедрол.*

Одной из основных целей химико-токсикологических исследований биологического материала человека является установление круга лиц, имеющих контакт с наркотическим средством или психотропным веществом. При этом некоторых случаях подразумевается не только установление факта употребления или пассивного контакта с ним, но выяснение таких данных, как продолжительность, периодичность и интенсивность его употребления.

В судебно-химических и химико-токсикологических лабораториях в качестве объектов исследования используются: моча, кровь, слюна, потовые выделение, ногти и волосы. Такие классические и чаще всего используемые биообъекты как, моча и кровь, обычно дают отрицательные результаты спустя 1–3 суток, в отдельных случаях спустя неделю или несколько более. В связи с этим в последнее время увеличивается интерес как судебной, так и клинической токсикологии к обнаружению веществ в образцах волос. В предыдущей статье мы определяли в волосах производное барбитуровой кислоты, вещество кислотного характера, с использованием двух методов изолирования: кислотного и ферментативного гидролизов [1,2].

В настоящее время моделируется ситуация длительного употребления вещества основного характера на примере димедрола на животных, имеющих разную природную окраску шерсти, с последующим определением дифенгидрамина с использованием щелочного и ферментативного гидролизов.

Основным и наиболее важным в анализе токсикологических веществ является этап изолирования ксенобиотиков из биологического объекта. Главной трудностью исследования волос является правильный подбор условий пробоподготовки для более полного извлечения токсикантов из внутренней части волоса. В соответствии со строением и спецификой образцов волос большинство исследователей выделяют несколько стадий пробоподготовки: отмывка (деконтаминация), извлечение веществ из образцов волос, очистка полученных гидролизатов. Все описываемые в литературе методы изолирования токсикантов можно разделить на несколько групп: экстракция органическим растворителем; экстракция органическими растворителями при пониженных температурах; термическое разложение объектов; щелочной гидролиз или кислотный гидролиз, с последующей жидкость-жидкостной экстракцией смесью растворителей; извлечение метанолом или подкисленным метанолом в ультразвуковой бане; ферментный гидролиз [3,4,5].

В предыдущей работе нами было дана сравнительная характеристика методов кислотного и ферментативного гидролизов на примере производных барбитуровой кислоты[1,2].

Целью данной работы стала разработка методологических подходов к анализу волос как объектов химико-токсикологического исследования на примере обнаружения веществ основного характера.

Для моделирования ситуации длительного употребления лекарственного средства димедрола нами были использованы три белые беспородные морские свинки самцы средней массой 450 г, две черные морские свинки самцы средней массой 500 г и два кролика. Морские свинки перорально получали раствор димедрола в воде в количестве 100 млг/кг массы тела, что в перерасчете соответствует суточной дозе человека. Кроликам вводили внутривенно димедрол в изотоническим растворе натрия хлорида в количестве 100 млг/кг веса животного.

Забор шерсти производили по истечению 28 дней эксперимента. Шерсть срезали хирургическими ножницами максимально близко к коже. Масса полученных навесок шерсти от морских свинок составила от 1,582 до 3,534 г, от кроликов до 25,0 г.

Полученные навески шерсти очищались от внешних загрязнений водой очищенной и метанолом, высушивали при комнатной температуре, измельчали ножницами, затем в шаровой мельнице в течении 10 мин. Выполняли щелочной гидролиз: к навескам добавляли 4 мл 2 М раствора калия гидроксида и гидролизовали при 370С в течение 12 ч. Извлечение проводили методом жидкость-жидкостной экстракцией при pH= 8-9 среды. Экстрагировали хлороформом порциями по 3 мл 3 раза. Полученные вытяжки объединяли и выпаривали досуха. Сухой остаток растворяли в 500 мкл комплексного растворителя, состоящего из дихлорметана, дихлорэтана, гептана, изопропилового спирта и исследовали методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием.

Параллельно выполняли ферментативный гидролиз с использованием протеолитических ферментов: химопсин, трипсин, химотрипсин, папаин. К навескам добавляли 4 мл раствора ферментов в буферной смеси со значением pH = 7,4 и термостатировали при 370С в течение 3 ч, 6 ч и 9 ч. Извлечение проводили методом жидкость-жидкостной экстракцией при pH= 8-9 среды. Экстрагировали хлороформом порциями по 3 мл 3 раза. Полученные вытяжки объединяли и выпаривали досуха. Сухой остаток растворяли в 500 мкл комплексного растворителя, состоящего из дихлорметана, дихлорэтана, гептана, изопропилового спирта и исследовали методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием.

Анализ выполняли на хроматографе Agilent 7890 A/5977 MSD, колонка HP – 5ms (30 м х 0.25 мм х 0.25 мкм). Условия анализа: газ-носитель гелий, скорость потока через колонку 0,8 мл/мин, температура испарителя 260 0С, температура интерфейса МС детектора 290 0С, температура колонки программируемая: начальная – 80 0С в течение 0,4 мин, нагре-

вание со скоростью 500С/мин до 100 0С, далее 20 0С/мин до 300 0С с выдержкой при конечной температуре 5 мин. Режим сканирования: по полному ионному току (SCAN) в диапазоне масс m\z 44-550 а.е.м.

На хроматограммах извлечений из исследуемых проб шерсти подопытных животных после гидролиза 2 М раствором калия гидроксида были получены пики небольшой интенсивности с временем удерживания 8,13 мин.

На хроматограммах извлечений из исследуемых проб шерсти после ферментативного гидролиза наблюдались пики вещества большей интенсивностью по сравнению с пиками димедрола после проведения щелочного гидролиза со временем удерживания 8,13 мин. На масс-спектре отмечался пик молекулярного иона 255, базовые и осколочные пики 58, 73, 165, что совпадает с библиотечными спектрами и соответствует основанию димедрола – дифенгидрамину.

В ходе эксперимента были получены следующие результаты: извлечения после ферментативного гидролиза содержали меньше сопутствующих веществ по сравнению с гидролизатами после щелочного гидролиза. Предварительная оценка количественного содержания димедрола в черной шерсти морских свинок не превышало содержание его в белой шерсти. Планируется продолжить эксперимент и провести валидацию разработанной методики.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Слустовская Ю.В, Стрелова О.Ю., Крысько М.В. Применение метода кислотного гидролиза для изолирования производных барбитуровой кислоты из волос. //Сборник тезисов VI Международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения – 2015» Санкт-Петербург, 2015.

2. Слустовская Ю.В., Крысько М. В., Стрелова О. Ю. Определение производных барбитуровой кислоты в волосах с использованием методики кислотного и ферментативного гидролиза.//Сборник материалов конференции “Молодая фармация – потенциал будущего” 25-26 апреля– 2016.

3. Симонов Е.А., Изотов Б.Н., Фесенко А.В. Наркотики: методы анализа на коже, в её придатках и выделениях. – М.: «Анахарсис», 2000. – 130 с.

4. Савчук С.А., Идентификация наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях и волосах методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием // Информационное письмо. – М., 2014. – 42 с.

5. Савчук С.А., Изотов Б.Н. Идентификация синтетических каннабимиметиков, наркотических, психоактивных веществ и их метаболитов в моче, в волосах и ногтях методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием // Информационное письмо. – М., 2014. – 147 с.

# АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ РОССИЙСКОГО РЫНКА ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Стапель Е.Р.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведен анализ структуры российского рынка дерматологических лекарственных препаратов, в том числе по его различным сегментам. Установлено, что рынок дерматологических лекарственных препаратов имеет значительную дифференциацию по объёмам продаж, ценам и степени конкурентности, является импортозависимым.

***Ключевые слова**: фармацевтический рынок, фармацевтический маркетинг, рынок дерматологических лекарственных препаратов, импортозависимость.*

В настоящее время наблюдается тенденция к росту распространенности кожных заболеваний в России [1], что способствует увеличению ассортимента и объема рынка дерматологических лекарственных препаратов (ЛП). Так, объем коммерческого рынка дерматологических ЛП в 2015 г. увеличился на 12,94% по сравнению с 2014 г. и составил 34,9 млрд. руб., в натуральном выражении – 410 млн. упаковок (уп.). Средняя цена упаковки дерматологического ЛП в коммерческом розничном секторе 2015 г. по сравнению с 2014 г. увеличилась на 11,84% и составила 85 руб.

Таблица 1.

Характеристика сегментов коммерческого рынка дерматологических препаратов России в 2015 г.

| Сегменты* | Кол-во торговых наименований | Объем продаж (млн. руб.) | Объем продаж (тыс. упаковок) | Средневзвешенная цена упаковки (руб.) | Индекс Герфиндаля** | Доля импортных лекарств, % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Противогрибковые препараты для лечения заболеваний кожи | 62 | 8 954,7 | 39 971,4 | 224 | 0,1702 | 92,02 |
| Препараты со смягчающим и защитным действием | 15 | 529,1 | 16 930,2 | 31 | 0,1598 | 15,84 |

| Сегменты* | Кол-во торговых наименований | Объем продаж (млн. руб.) | Объем продаж (тыс. упаковок) | Средневзвешенная цена упаковки (руб.) | Индекс Герфиндаля** | Доля импортных лекарств, % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Препараты для лечения ран и язв | 18 | 3 109,3 | 10 860,3 | 286 | 0,2933 | 96,92 |
| Препараты для лечения зуда, в т.ч. антигистаминные и анестетики | 4 | 417,8 | 15 998,2 | 26 | 0,1474 | 58,14 |
| Препараты для лечения псориаза | 9 | 158,1 | 441,8 | 358 | 0,7819 | 93,03 |
| Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи | 54 | 4 756,9 | 49 319,7 | 96 | 0,1271 | 54,77 |
| Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии | 64 | 5 805,5 | 34 874,3 | 166 | 0,1674 | 72,73 |
| Антисептики и дезинфицирующие средства | 62 | 7 497,4 | 233 495,2 | 32 | 0,1255 | 16,23 |
| Препараты для лечения угревой сыпи | 21 | 1 979,9 | 4 789,2 | 413 | 0,1346 | 88,35 |
| Прочие препараты для лечения заболеваний кожи | 21 | 1 667,0 | 3 287,9 | 507 | 0,2376 | 68,04 |

Источник: рассчитано по данным информационной базы IMS Health

* Сегментация рынка дерматологических препаратов проведена в соответствии с анатомической терапевтической и химической классификационной системой (АТХ классификация) ВОЗ.

** Индекс Герфиндаля представляет собой сумму квадратов долей продаж компаний производителей в общем объеме реализации.

Как следует из данных таблицы 1, по количеству позиций торговых наименований лидируют дерматологические лекарственные препараты следующих сегментов: глюкокортикостероиды, применяемые в дерматологии (64 позиции), противогрибковые препараты для лечения заболеваний кожи (62 позиции), антисептики и дезинфицирующие средства (62 позиции). Наибольший объем реализации в стоимостном выражении приходится на сегменты: противогрибковые препараты для лечения заболеваний кожи – 8954,7 млн. руб., антисептики и дезинфицирующие средства – 7497,4 млн. руб., глюкокортикостероиды, применяемые в дерматологии – 5805,5 млн. руб. По натуральным показателям наибольшая доля реализации приходится на группы: антисептики и дезинфицирующие средства – 233,5 млн. уп., антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи – 49,3 млн. уп., противогрибковые препараты для лечения заболеваний кожи – 40,0 млн. уп. Наименьший объем реализации в стоимостном выражении приходится на сегмент – препараты для лечения псориаза (158,1 млн. руб.). Самая высокая средняя цена упаковки в 2015 г. наблюдалась в сегменте прочих препаратов для лечения заболеваний кожи, она составила 507 руб., далее в сегменте препаратов для лечения угревой сыпи средняя цена составила 413 руб. На третьем месте сегмент препаратов для лечения псориаза, в котором средняя цена упаковки в 2015 г. составила 358 руб. Самая низкая средняя цена упаковки в 2015 г. наблюдалась в сегменте препараты для лечения зуда, в т.ч. антигистаминные и анестетики – 26 руб. В соответствии с индексом Герфиндаля наиболее конкурентными сегментами на рынке дерматологических лекарственных препаратов в 2015 г. являлся антисептики и дезинфицирующие средства (0,1255) и антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи (0,1271). К наиболее монополизированному сегменту относятся препараты для лечения псориаза (0,7819). Наиболее импортозависимыми являются сегменты: препараты для лечения ран и язв (97%), препараты для лечения псориаза (93%) и противогрибковые препараты для лечения заболеваний кожи (92%). Наименьшая импортозависимость наблюдается у препаратов со смягчающим и защитным действием (16%) и в сегменте антисептики и дезинфицирующие средства (16%).

Как следует из данных таблицы 2, отечественные дерматологические лекарственные препараты в основном занимают нишу в диапазоне менее 150 руб. за упаковку (85,8%), наименьшие доли приходятся на диапазоны от 500 руб. до 1000 руб. 1,3% и более 1000 руб. 1,0%. Импортные препараты на 57,1% занимают ценовой диапазон от 150 руб. до 500 руб., далее на 15,8% от 500 руб. до 1000 руб. и 9% более 1000 руб., что

обусловлено более высокой ценой импортных лекарств по сравнению с отечественными. Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее конкурентными являются низкие ценовые сегменты (менее 150 руб. – индекс Герфиндаля составляет 0,0923, от 150 до 500 руб. – 0,1196, от 500 руб. до 1000 руб. – 0,1756), а сегмент наиболее дорогостоящих ЛП (более 1000 рублей) является наиболее монополизированным (индекс Герфиндаля – 0,4379) и именно на нём преобладают импортные ЛП. Эти данные согласуются с выводом о том, что в коммерческом розничном секторе фармацевтического рынка «отечественные производители занимают рынок относительно низких ценовых диапазонов с высокой конкуренцией по сравнению с иностранными компаниями» [2].

Таблица 2.

Доли реализации дерматологических препаратов в розничных ценах по ценовым диапазонам в России в 2015 г. (%)

| Ценовые диапазоны | Доля в стоимостном выражении (%) | | | Индекс Герфиндаля |
|---|---|---|---|---|
| | Все ЛП | Отечественные ЛП | Импортные ЛП | |
| менее 150 руб. | 65,4 | 85,8 | 18,1 | 0,0923 |
| от 150 руб. до 500 руб. | 25,6 | 11,9 | 57,1 | 0,1196 |
| от 500 руб. до 1000 руб. | 5,6 | 1,3 | 15,8 | 0,1756 |
| более 1000 руб. | 3,4 | 1,0 | 9,0 | 0,4379 |

Источник: рассчитано по данным информационной базы IMS Health

Таким образом, в результате исследования установлено, что рынок дерматологических лекарственных препаратов имеет значительную дифференциацию по объёмам продаж, ценам и степени конкурентности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А.А., Мелехина Л.Е., Кубанов А.А., Богданова Е.В. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации в 2013 году // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014; № 3:16-36.

2. Лин А.А., Соколова С.В., Терехов М.Е. Фармацевтический рынок: коммерческий розничный сектор // Проблемы современной экономики. – 2013; № 3 (47):381.

# ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ МЕТАЛЛОВ И ИХ СОЕДИНЕНИЙ

**[1]Степин С.Г., [2]Дикусар Е.А., [3]Журба В.А.**
**[1]Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь**
**[2]Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси Минск, Республика Беларусь**
**[3]Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины Витебск, Республика Беларусь**

Синтезированы потенциальные лекарственные средства: мелкодисперсное серебро, полиакрилат серебра, полиакрилат меди, комплексы солей меди с производными бензимидазола, соли изоксазол и изотиазолкарбоновых кислот, сложные эфиры диоксима 1,11-диацетилферроцена, соли ферроцендикарбоновых кислот, оксид цинка, оксид железа (III), комплекс нитрата лантана с триэтиленгликолем и исследована их бактерицидная и фунгицидная активность.

***Ключевые слова:*** *серебро, полиакрилат серебра, полиакрилат меди, бензимидазол, изоксазол, изотиазол, ферроцен, оксид цинка, оксид железа, нитрат лантана, бактерицидная активность,фунгицидная активность.*

Металлы и их соединения используются в медицине с древнейших времен. Нитрат серебра использовали еще в XVII веке. В начале XX века начали использовать колларгол и протаргол. В настоящее время в медицине используются следующие серебросодержащие лекарственные средства, обладающие бактерицидной активностью: сиалор, повиаргол, аргакрил, сульфодиазинат серебра [1]. Медь является важным микроэлементом регулирующим окислительно-восстановительные и нейроэндокринные процессы. Она входит в состав ферментов, участвующих в иммунных реакциях, перекисном окислении липидов, в формировании соединительной ткани и кроветворении. Соединения меди обладают вяжущим, бактериостатическим, антимикотическим действием [2].

Из соединений цинка применение находит оксид, который оказывает вяжущее, подсушивающее и дезинфицирующее действие при кожных заболеваниях [2]. Уникальным железосодержащим лекарственным средством является феракрил сочетающий кровеостанавливающее действие с антибактериальным, регенерирующим и местноанестезирующим свой-

ствами [3]. Соединения лантана являются перспективными лекарственными средствами. Фосренол (карбонат лантана) используется для лечения гиперфосфатемии, комплекс нитрата лантана с триэтиленгликолем (гликолан) является эффективным бактерицидным, ранозаживляющим, регенерирующим, обезболивающим средством.

Производные изоксазола используются для лечения заболеваний центральной нервной системы, как противоопухолевые агенты, анальгетики, анестетики, миорелаксанты, антибиотики. Производные изотиазола проявляют противовирусную, противораковую, антибиотическую активность, являются эффективными иммунодепрессантами, противовоспалительными и противотромбозными лекарственными средствами [4]. Перспективно получение металлосодержащих производных данных гетероциклов.

Целью работы является синтез и исследование бактерицидной и фунгицидной активности потенциальных лекарственных средств содержащих серебро, медь, железо, цинк и лантан.

Мелкодисперсное серебро получено фотокаталитическим методом, полиакрилат серебра – взаимодействием полиакриловой кислоты с неорганическими соединениями серебра, полиакрилат меди – взаимодействием полиакриловой кислоты с неорганическими соединениями меди, оксид цинка – синтезирован реакцией растворимых солей цинка с раствором цинката натрия, оксид железа (III) взаимодействием раствора нитрата железа с раствором аммиака.

Сложные эфиры диоксима 1,11-диацетилферроцена получены ацилированием диоксима 1,11-диацетилферроцена хлорангидридами кислот. Соли ферроцендикарбоновых кислот – обменной реакцией их натриевых солей с неорганическими солями металлов. Аналогичным образом синтезированы соли 5-фенилизоксазол-3-карбоновой, 5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоновой и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислот.

Комплексы солей меди с 2-[3-алкокси-4-(гидрокси, алкокси, ацилокси) фенил]-1*H*-бензимидазолами получены кипячением хлорида, сульфата или ацетата меди (II) с соответствующими бензимидазолами в метаноле.

Комплекс нитрата лантана синтезирован по оригинальной методике исключающей применение токсичных растворителей.

Ряд полученных соединений модифицировали обработкой ультразвуком, ультрафиолетовым излучением и СВЧ-излучением. Для испытаний использовали образцы растворов, дисперсий или бинты с нанесенными лекарственными средствами.

Известные методики синтеза лекарственных средств на основе мелкодисперсного серебра и его соединений имеют ряд недостатков. Колларгол и протаргол имеют низкую стабильность и могут храниться непро-

должительное время. Технология синтеза повиаргола включает стадии взаимодействия нитрата серебра со спиртом в среде поливинилпирролидона, обработку пероксидом водорода и распылительную сушку. Продукт представляет смесь мелкодисперсного серебра и оксида серебра и может содержать примесь нитрат анионов. Аргакрил получают полимеризацией акриловой кислоты, очисткой полиакриловой кислоты ионнообменной хроматографией, взаимодействием полиакриловой кислоты с нитратом серебра и очисткой продукта при помощи диализа.

Предложенные нами потенциальные лекарственные средства получаются по более простой технологии по сравнению с известными. Мелкодисперсное серебро получено одностадийным фотокаталитическим синтезом, акрилаты серебра и меди получены кипячением водных растворов сшитой полиакриловой кислоты с оксидами или карбонатами металлов и не требовали дополнительной очистки. Для придания бактерицидных свойств бинтам можно проводить синтез мелкодисперсного серебра, оксида цинка и оксида железа непосредственно на поверхности бинтов.

Мелкодисперсное серебро, полиакрилат серебра, полиакрилат меди и оксид цинка и оксид железа (III) проявили бактерицидную активность в отношении кишечной палочки *Escherichia coli*, сальмонеллы *Salmonella Enteritidis*, эпидермального стафилококка *Staphylococcus epidermidis*, сенной палочки *Bacillus subtilis*. Установлено, что СВЧ-обработка увеличивает бактерицидную активность образцов. Наиболее высокая активность наблюдалась у бинтов, обработанных мелкодисперсным серебром.

Обнаружена бактерицидная активность у солей изоксазолкарбоновых и тиазолкарбоновых кислот.

Медные комплексы производных бензимидазола проявили чрезвычайно высокую фунгицидную активность против штаммов *Alternnaria alternata, Aspergillus niger, Botritis cinerea, Fusarium oxysporum, Monilia sp., Mucor sp., Penicillum lividum.*

Сложные эфиры диоксима 1,1[1]-диацетилферроцена проявили высокую фунгицидную активность, полностью ингибируя рост мицелия штаммов грибов *Alternaria alternate, Fusarium oxysporum, Mucor sp., penicillum lividum.*

Особый интерес вызывает ранозаживляющее действие комплекса нитрата лантана с триэтиленгликолем. По данным российских ученых комплекс имеет низкую токсичность, хорошую проницаемость в ткани, отсутствие раздражающего действия. Действие комплекса объясняется повышением фагоцитарной активности лейкоцитов крови и антимикробной активностью лантана. При лечении ожогов фаза воспаления продолжается не более 5 суток, сроки заживления ран не превышают 10 суток. Наблюдается значительное снижение микробной обсемененности раневых поверх-

ностей, уменьшение воспалительных реакций, сокращение сроков воспалительного процесса и полного заживления ран. Кроме этого комплекс рекомендуют для профилактики обморожений, обветриваний, обработки гнойничковых повреждений кожи, трещин ступней, ран и ссадин, лечения лучевых повреждений кожи, гигиенической очистки кожи, защиты кожи от воздействия токсичных химикатов и агрессивных сред.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Благитко Е.М., Бурмистров В.А., Колесников А.П. и соавт. Серебро в медицине. – Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. М.: ООО Издательство Новая Волна, Издатель С. Б. Дивов, 2001. – Т. 1. – 540 с.; Т. 2. – 608 с.

2. Юшков Г.Г., Бенеманский В.В., Гущина А.Г. и соавт. К токсикологии хирургической губки «Феракрил». //Токсикологический вестник. – 2008; №6: 20-Поткин В.И., Петкевич С.К., Клецков А.В. и соавт. Функционально замещенные изоксазолы и изотиазолы в синтезе биоактивных соединений и катализаторов реакций кросс-сочетания. // Наука – инновационному развитию общества: материалы 2-й Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 23 января 2014 г. / Нац. акад. наук Беларуси; редкол.: В.Г. Гусаков [и др.]. Минск: Беларуская навука, 2014. С. 194-213.

## РАЗРАБОТКА СТАНДАРТНОЙ ОПЕРАЦИОННОЙ ПРОЦЕДУРЫ «АНАЛИЗ ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ И ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ» ДЛЯ РЕЦЕПТУРНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ОТДЕЛА АПТЕКИ

**Стрелков С.В., Подушкин В.Ю.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В статье описан алгоритм создания стандартной операционной процедуры для провизора-аналитика рецептурно-производственного отдела (РПО) аптеки.

***Ключевые слова:*** *стандартная операционная процедура, вода очищенная, вода для инъекций.*

Стандартная операционная процедура (СОП) – это внутренний документ организации, содержащий детальное описание стадий процедуры (способа или процесса), указания и пошаговые действия, которым необходимо следовать, чтобы выполнить ту или иную работу. СОП, как важ-

ный компонент системы качества, создаются с соблюдением требований законодательства, регулирующего фармацевтическую деятельность. Они делают процесс работы и его результаты последовательными, согласованными, предсказуемыми и воспроизводимыми. При помощи СОП достигается четкое распределение задач по компетенции, обеспечение качества и логической последовательности действий. Также они полезны для обучения нового персонала, являются справочником для проверки на соответствие, предоставляют возможность четко работать персоналу в отсутствии руководства.

Для стандартизации работ в аптеке необходимо провести анализ всех основных операций и процессов, после чего составить стандартные операционные процедуры для каждой операции. Как правило, в первую очередь СОП создаются для тех критических процессов, для которых вероятность возникновения ошибок максимальна.

Рассмотрим на конкретном примере внедрение одной из ключевых процедур в работе провизора-аналитика РПО аптеки – анализа воды очищенной и воды для инъекций. Для начала необходимо определить область применения документа, указать его предназначение, а затем уже переходить к описанию алгоритма работы.

Первый раздел СОП – это предназначение и область применения. Здесь необходимо детально указать, какой персонал, какие подразделения обязаны использовать данный документ в работе. Раздел может быть представлен в следующем виде.

*Предназначение, область применения.* Настоящая стандартная операционная процедура определяет порядок анализа воды очищенной и воды для инъекций, а также форму отчетности. Положения, изложенные в данной методике, являются обязательными для провизора-аналитика.

Следующий раздел – общие положения. Здесь приводится информация о процедуре, о ее взаимосвязи с другими процессами.

*Общие положения.* В соответствии с действующей нормативной документацией качеству воды очищенной и воды для инъекций уделяется особое внимание, так как ее использование при изготовлении лекарственных препаратов, для подготовки к работе, а также использование в качестве растворителя в проводимых анализах в работе провизора-аналитика напрямую влияет на производимый продукт и результаты испытаний.

Далее указываются определения и сокращения, принятые в документе.

Прописывается ответственность персонала: провизор-аналитик осуществляет отбор проб, своевременное и четкое заполнение документов, а также всех операций по проведению химических анализов, соответствующих расчетов, а также оформлению отчетности.

Затем описываются материалы, оборудование, приборы, реактивы, лабораторная посуда, а также указываются заполняемые формы, которые должны быть оформлены после выполнения процедуры (этикетка статуса воды очищенной и воды для инъекций, журнал регистрации результатов контроля воды очищенной, воды для инъекций).

*Порядок выполнения методики.* Степень детализации зависит от квалификации работающего персонала: чем выше квалификация, тем меньше подробностей, и наоборот. Но необходимо учитывать текучесть кадров, и возможность применения данного документа для обучения новых сотрудников. Поэтому информация данного раздела излагается детально, подробно и пошагово.

Вода очищенная и вода для инъекций ежедневно подвергаются анализу на содержание примесей [3, 4]. Вода очищенная анализируется на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция, а также после обработки трубопровода – на отсутствие восстанавливающих веществ. Вода, предназначенная для изготовления стерильных растворов, анализируется на отсутствие хлоридов, сульфатов, солей кальция, восстанавливающих веществ, солей аммония и углерода диоксида в соответствии с требованиями действующей Государственной Фармакопеи. Вода очищенная и вода для инъекций должны ежеквартально подвергаться полному качественному и количественному анализу в территориальной контрольно-аналитической лаборатории. А также пробы воды очищенной и воды для инъекций предоставляются на анализ в микробиологическую лабораторию.

Отбор проб и их предоставление на анализ в сторонние лаборатории, а также получение результатов анализа осуществляет провизор-аналитик.

*Порядок отбора проб.* Провизор-аналитик отбирает пробы ежедневно из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу – на каждом рабочем месте, в количестве достаточном для анализа.

*Определение pH.* Допустимые пределы: от 5,0 до 7,0. Для анализа использовать универсальную лакмусовую индикаторную бумагу. Полоску индикаторной бумаги обмакнуть в исследуемый раствор, положить на белую непромокаемую подложку и быстро сравнить окраску полоски с эталонной шкалой.

*Хлориды.* Нормативное значение: примесь недопустимая. Налить в пробирку 10 мл воды очищенной. Добавить 0,5 мл разведенной азотной кислоты, 0,5 мл раствора нитрата серебра. Через 5 минут не должно быть опалесценции.

*Сульфаты.* Нормативное значение: примесь недопустимая. Налить в пробирку 10 мл воды очищенной. Прибавить 0,5 мл разведенной хлористоводородной кислоты, 1 мл раствора бария хлорида. Через 10 минут не должно быть помутнения.

*Соли кальция*. Нормативное значение: примесь недопустимая. Налить в пробирку 10 мл воды очищенной. Прибавить 1 мл раствора аммония хлорида, 1 мл раствора аммиака, 1 мл аммония оксалата перемешать и оставить на 10 минут. Через 10 минут не должно быть помутнения.

*Восстанавливающие вещества.* Нормативное значение: примесь недопустимая. 100 мл воды довести до кипения. Прибавить 2 мл разведенной серной кислоты, 1-2 капли 0,1 моль/л раствора перманганата калия и кипятить 10 минут. Розовая окраска воды должна сохраниться.

*Диоксид углерода.* Нормативное значение: примесь недопустимая. Смешать воду с равным объемом известковой воды в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде. Не должно быть помутнения в течение 1 часа. Приготовление известковой воды: смешать 1 часть оксида кальция и 5 частей воды, полученную массу перенести в банку для реактивов и добавить 15 частей воды, сильно взболтать и оставить на 5 часов. Затем слить воду, а к остатку добавить 50 частей холодной воды, взболтать и оставить в прохладном месте на несколько дней. Перед использованием известковую воду слить с осадка и профильтровать, а к осадку вновь прибавить холодную воду до первоначального объема. Хранить над осадком гидроокиси кальция в склянках, наполненных доверху, тщательно закупоренных, в прохладном месте.

*Аммиак.* Нормативное значение: допустимая примесь. Налить в пробирку 10 мл воды очищенной. Прибавить 0,15 мл реактива Несслера, перемешать. Через 5 минут вода должна остаться бесцветной, или допускается едва заметное, слегка желтоватое окрашивание [1,2].

*Обработка результатов анализа.* Провизор-аналитик заполняет журнал регистрации результатов контроля воды очищенной, воды для инъекций, оформляет этикетки статуса воды очищенной и воды для инъекций и наклеивает ее рядом с точкой отбора или на баллон. При результатах анализа воды очищенной и воды для инъекций, не соответствующих ФС, получают новую воду очищенную и воду для инъекций и вновь проводят анализ.

В последующих двух разделах СОП указываются требования безопасности в процессе выполнения методики, а также нормативная база, которая была использована при создании данной СОП.

Приложения к СОП (последний раздел) содержат формы этикеток статуса воды очищенной и воды для инъекций, журнала регистрации результатов контроля воды очищенной, воды для инъекций, рабочую инструкцию (кратко изложенные ключевые моменты анализа). Рабочая инструкция размещается непосредственно на рабочем месте провизора-аналитика РПО аптеки.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издания. Том 1. – М., 2015. – ФС.2.2.0020.15. «Вода очищенная».

2. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издания. Том 1. – М., 2015. – ФС.2.2.0019.15. «Вода для инъекций».

3. Приказ МЗ РФ от 16.07.1997 г. № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптечных организациях (аптеках)». – М., 32 с.

4. Приказ МЗ РФ от 26.10.2015 г. №751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». – М., 107 с.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЕ β–АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ КАРДИОПУЛЬМОНАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

**Сырцова М.А., Ворончихин П.А., Оковитый С.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В работе рассмотрена возможность применения β-адреноблокаторов при сочетанной кардиопульмональной патологии на фоне стандартной двукомпонентной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы.

***Ключевые слова:*** *β-адреноблокаторы, бронхиальная астма, кардиопульмонарная патология.*

В настоящее время продолжается дискуссия о возможности применения у пациентов с БА и сердечно-сосудистой патологией βАБ, так как с одной стороны они являются препаратами первого ряда в терапии ряда заболеваний сердца [ Packer M. et al., 2002], а с другой стороны их применение может нести определенные риски у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися бронхоспазмом, например таких как БА, ХОБЛ [Morales D.R. et al., 2011;Dickey B.F. et al., 2010]. Так, βАБ могут вызвать выраженный бронхоспазм, особенно при первом применении. Существует ряд работ, в которых показано, что применение неселективных βАБ у пациентов с легким и умеренным течением БА при однократном введении приводит к снижению ОФВ1, но в то же время, при их длительном введении изменение функции внешнего дыхания не происходит. В исследованиях Short P.M. было показано, что однократное введение неселективного βАБ пропранолола в дозах 10 и 20 мг пациентам с ОФВ1

ниже 80 %, а также при длительном введении в течение 8 недель (титруя суточную дозу до 80 мг), не приводит к изменению функции внешнего дыхания и потере контроля над заболеванием [Short P.M. et al., 2013].

Тем не менее, несмотря на создание кардиоселективных βАБ, например имеющих высокую селективность бисопролола или метопролола (соотношение селективности β1/β2АР соответственно 1:75 и 1:7,3), использование этих препаратов все же ограниченно, так как при повышении дозы происходит снижение их селективности и повышается риск бронхоспазма. Используя модель кардиопульмональной патологии мы исследовали действие базисной комбинированной ингаляционной терапии (будесонид + сальбутамол) в сочетании с пероральным применением карведилола или бисопролола на функции миокарда и морфологические признаки воспаления в легких.

Установлено, что сочетанная терапия с бисопрололом более эффективно восстанавливала работу сердца в постинфарктный период, чем комбинация с карведилолом. Несмотря на то, что карведилол помимо действия на β1АР сердца, обладает также вазодилатирующим эффектом за счет блокады αАР сосудов и антиоксидантым действием, на данной модели он оказался менее эффективным, чем бисопролол. Возможно, это связано с более медленным развитием эффекта карведилола по сравнению с бисопрололом, обусловленным более низкой биодоступностью препарата и меньшей селективностью в отношении β1АР [Оковитый С.В. и др, 2009].

При комбинировании базисной терапии с βАБ, число эозинофильных гранулоцитов и тучных клеток в перибронхиальном и периваскурном пространствах значительно снижалось, в том числе по сравнению с группой, получающей комбинированную ингаляционную терапию глюкокортикоидом и βАМ. Это подтверждает данные других исследований, показавших, что βАБ могут проявлять определенное противовоспалительное действие, реализуемое, вероятно, через β2АР, Th2-лимфоциты или тучные клетки. Другим возможным механизмом действия βАБ может быть связано в предотвращении десенситизации β2-адренорецепторов, развивающейся при постоянном применении βАМ.

Полученные результаты показывают перспективность дальнейших исследований по применению βАБ при сочетанной кардиопульмональной патологии на фоне стандартной двукомпонентной противовоспалительной терапии БА, так как при таком сочетании βАБ способствуют повышению противовоспалительного эффекта базисной терапии и уменьшают выраженность нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results

of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. // Circulation. – 2002. – V. 106. – P. 2194-2199.

2. Morales D.R., Guthrie B., Lipworth B.J., Donnan P.T., Jackson C. Prescribing β-AR antagonists in asthma: an observational study // J. Thorax. – 2011. – Vol. 66, № 6. - P.502-507.

3. Dickey B.F., Walker J.K., Hanania N.A., Bond R.A. Beta-adrenoraceptor inverse agonists in asthma // Curr. Opin. Pharmacol. J. – 2010. – Vol.10, № 3. – P. 254-259.

4. Short P.M., Williamson P.A., Anderson W.J., Lipworth B.J. Randomized placebo-controlled trial to evaluate chronic dosing effects of propranolol in asthma// Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. –Vol. 187(12). – P. 1308-1314.

5. Оковитый С.В., Гайворонский В.В., Куликов А.Н., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология. Избранные лекции/ ГЭОТАР-МЕДИА. 2009. С. 608.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА АМИДОВ АМИНОКАРБОНИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ПОМОЩЬЮ ГИДРОКСАМОВОЙ РЕАКЦИИ

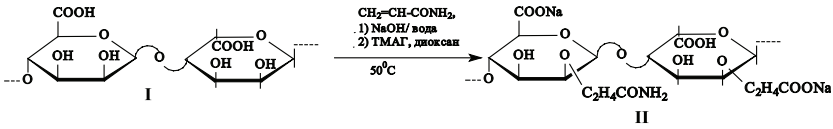
**Тарадейко Т.И., Кутькина Д.Н., Иозеп А.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

При поведении реакции альгиновой кислоты с акриламидом получены производные поликислоты, содержащие аминокарбонил- и карбоксиэтильные группы, разработана методика количественного определения амидных групп с помощью гидроксамовой реакци.

***Ключевые слова:*** *альгиновая кислота, амид аминокарбонилальгиновой кислоты, гидроксамовая реакция.*

Альгиновая кислота и ее соли обладают иммуномодулирующим, противоопухолевым, противовоспалительным, регенерирующим, противовирусным, антимикробным действием и представляют большой интерес при конструировании малотоксичных полимерных лекарств [1]. Однако низкая растворимость альгиновой кислоты в воде и водных кислотах затрудняет синтез, стандартизацию и биологические испытания ее производных. Для изменения растворимости и реакционной активности природных полисахаридов широко используются процессы карбоксиалкилирования. Для альгиновой кислоты разработаны методики карбоксиметилирования и сульфатирования [2-3], однако процессы карбоксиэтилирования данного полисахарида не изучались. Поэтому синтез и иссле-

дование химических свойств карбоксиэтилированной альгиновой кислоты и ее производных имеют теоретическое и практическое значение.

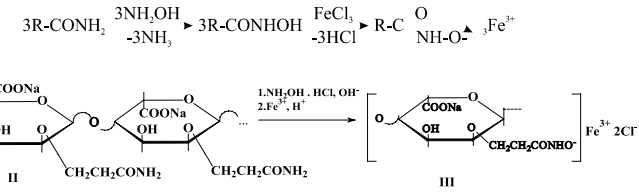



Альгиновую кислоту (I) алкилировали избытком акриламида в водной щелочи при 40оС 5 часов. После окончания выдержки реакционную массу подкисляли уксусной кислотой, продукт реакции (II) осаждали этанолом, фильтровали и сушили в вакууме. При этом процесс алкилирования альгиновой кислоты сопровождался гидролизом амидных групп до карбоновых кислот. Чтобы избежать гидролиза аминокарбонилэтильных производных полисахарида, реакцию с акриламидом проводили в среде диоксана в присутствии четвертичных аммонийных оснований. Для удаления катализатора использовали колонку с катионитом КУ-2-8, полученный раствор упаривали и продукт выделяли, как описано ранее. В полученных образцах количество карбоксиэтильных групп не превышает 4 % от общей степени замещения.

Полученные образцы характеризовали степенью аминокарбонилэтилирования $C_{акэ}$ (число амидных групп, приходящихся на монозвено полисахарида), степенью карбоксиэтилирования $C_{кэ}$ (число карбоксиэтильных групп), а также определяли общую степень замещения $C_{общ} = C_{акэ} + C_{кэ}$. Относительная погрешность в определении степеней замещения $C_{кэ}$ и $C_{акэ}$ не превышает 5 $_{отн}$%.

При определении степени аминокарбонилэтилирования амидов карбоксиэтилальгиновой кислоты возникают определенные трудности, связанные с длительностью и трудоемкостью метода, основанного на элементном определении процентного содержания азота в образце. Поэтому нашей задачей была разработка более удобного метода анализа и стандартизации амидов, одним из которых является спектрофотометрический метод.

Предложенная нами методика определения амидных групп в полисахаридах основана на цветной гидроксамовой реакции, которая часто применяется в анализе низкомолекулярных ацильных соединений:



Скорость превращения амидов полисахаридкарбоновых кислот в гидроксамовые кислоты, интенсивность и максимум поглощения окрашенных комплексов последних с железом зависят от строения ацильного радикала. Так, комплекс гидроксамовой кислоты, полученный из амида карбоксиэтилальгиновой кислоты, поглощает при 480 нм, а из эфира карбоксиметилальгиновой кислоты – при 490 нм.

Анализ амида карбоксиэтилальгиновой кислоты реализуется в два этапа. В ходе первого образуется гидроксамовая кислота, а на втором этапе – комплекс гидроксамовой кислоты с железом (III). Для определения амидных групп очень важно, чтобы все они превратились в гидразидные, а на этот процесс влияют различные факторы.

Для определения условий анализа амидов аминокарбонилальгиновой кислоты была изучена зависимость интенсивности окраски комплексов гидроксамовых кислот, полученных из них, от температуры и времени реакции. Результаты представлены на рис. 1.

Оказалось, что скорость взаимодействия амидов с гидроксиламином сильно зависит от температуры реакции. Так, при комнатной температуре степень превращения амидных групп в гидразидные с течением времени увеличивается незначительно. Повышение температуры выше $60^0$C нежелательно, так как это приводит к побочным реакциям: отщепление аминокарбонилэтильных групп и гидролиз исходных амидов. При температуре $55^0$C оптическая плотность окрашенных комплексов достигает максимума через 20 минут, в дальнейшем несколько уменьшается. При $50^0$C максимум достигается через 30 минут и далее практически не меняется, а при $45^0$C оптическая плотность выходит на прямую лишь через 40 минут. На основании полученных результатов были определены условия анализа: температура $50^0$C, время 40 мин.

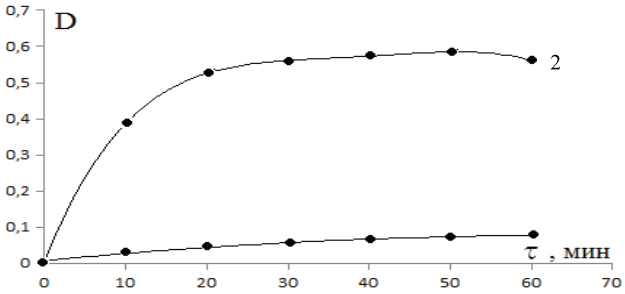



Рисунок 1. Зависимость интенсивности окраски комплексов АКЭАК с Fe(III) от времени (мин) взаимодействия со щелочным раствором гидроксиламина при температуре $20^0$C (1) и $50^0$C (2).

При соблюдении подобранных условий построен калибровочный график ($v_{ам. гр.}$ = 0.02316*D, $R^2$=0.9964), из которого следует, что исследуемые растворы подчиняются закону разбавлений Бугера-Ламберта-Бера (рис. 2). При этом использовали образцы амидов карбоксиэтилальгиновой кислоты с известным содержанием амидных групп, которое рассчитывали по результатам определения азота в образцах по Несслеру.

Результаты анализа некоторых образцов амидов аминокарбонилальгиновой кислоты, полученных по данной методике и данные анализа процентного содержания азота приведены в таблице 1, из которой видно, что относительная погрешность нового метода находится в пределах 5%, что является допустимым.

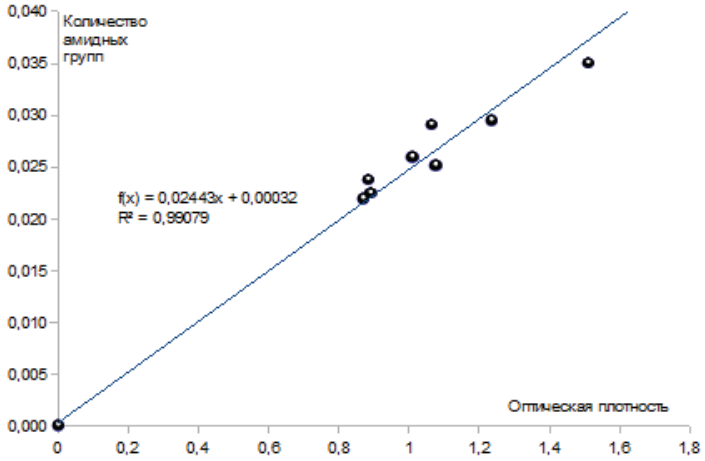



Рисунок 2. Калибровочный график зависимости оптической плотности от числа амидных групп в альгиновой кислоте.

Таблица 1.

Результаты спектрофотометрического анализа некоторых образцов амидов

| $C_{АКЭ}$ (анализ процентного содержания азота), моль/моль | $C_{АКЭ}$ (гидроксамовая реакция) моль/моль | Доверительный интервал | Относительная погрешность, % |
|---|---|---|---|
| 0,55 | 0,56 | 0,555±0,006 | 0,90 |
| 0,83 | 0,85 | 0,840±0,013 | 1,19 |
| 0,90 | 0,87 | 0,885±0,019 | 1,69 |
| 0,94 | 0,93 | 0,935±0,006 | 0,53 |

| $C_{АКЭ}$ (анализ процентного содержания азота), моль/моль | $C_{АКЭ}$ (гидроксамовая реакция) моль/моль | Доверительный интервал | Относительная погрешность, % |
|---|---|---|---|
| 1,06 | 1,05 | 1,055±0,006 | 0,47 |
| 1,37 | 1,30 | 1,335±0,045 | 2,62 |

Таким образом, разработанную нами методику анализа можно использовать для количественного определения амидных групп в полисахариде, при этом время, затраченное на анализ образца, сокращается более, чем в 10 раз (с 24 до 2 часов).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Методы химии углеводов / под ред. Н.К. Кочеткова. – М. : Мир, 1967. – 512 с.

2. Усов А.И. Альгиновые кислоты и альгинаты: методы анализа, определения состава и установления строения / А.И. Усов. – Успехи химии. – 1999. – Т. 68(11): 1051-1052.

3. Саут, Р. Основы альгологии / Р. Саут, А. Уиттик. – М. : Мир, 1990. – С. 103, 447.

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПЛЕНОЧНОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ДВУХ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

**Терентьева О.А., Флисюк Е.В., Шадрин А.А., Крамаренко П.С.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведены исследования растворов пленкообразующих полимеров, по полученным данным разработан состав пленкообразующей суспензии для двухслойных таблеток с двумя активными фармацевтическими субстанциями.

***Ключевые слова:*** *двухслойные таблетки, пленочное покрытие, ГПМЦ, ГПЦ, ПВС, вязкость, плотность, поверхностное натяжение, смачиваемость.*

Объектами исследования являются двухслойные таблетки, содержащие в качестве действующих веществ рамиприл и лерканидипин,

предназначенные для лечения артериальной гипертензии, и пленкообразующие композиции, содержащие различные виды полимеров в трех концентрациях. Исследования на стабильность субстанций показали, что рамиприл и лерканидипин чувствительны к воздействию влаги и света [1]. Соответственно, после процесса таблетирования готовая двухслойная таблетка нуждается в покрытии, которое будет защищать активные фармацевтические субстанции (АФС) от неблагоприятного воздействия окружающих факторов, таких как свет и влажность. Наиболее перспективным видом покрытия является пленочная оболочка.

Целью данного исследования являлась разработка состава пленочного покрытия для двухслойных таблеток, содержащих две активные фармацевтические субстанции.

На выбор технологического режима нанесения оболочки оказывают влияние свойства пленкообразующей суспензии, которая представляет собой термодинамически устойчивую однородную молекулярно-дисперсную смесь полимера и низкомолекулярной жидкости.

Механизм образования пленочной оболочки зачастую рассматривается как совокупность последовательных стадий: образование капель раствора полимера; миграция капель; соударение, смачивание и слияние капель покрывающего раствора на поверхности таблетки; высушивание капель; распределение пленки по поверхности таблетки [2].

Свойства растворов полимеров напрямую влияют на размер образующихся капель в процессе нанесения пленки на таблетки. При использовании растворов полимеров больших концентраций с высокой вязкостью, плотностью и поверхностным натяжением происходит образование капель большого размера. Эти параметры могут влиять на все стадии процесса нанесения пленочной оболочки.

Для анализа пленкообразующих суспензий были выбраны три пленкообразующие смеси на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) (Vivacoat PC, “JRS”, Германия), ГПМЦ и гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ) (Vivacoat PC, “JRS”, Германия) и поливинилового спирта (ПВС) (Opadry II 85 F, “Colorcon”, Англия).

Пленкообразующие водные суспензии на основе ГПМЦ и ГПМЦ с ГПЦ готовили в концентрациях 10%, 13% и 15%, на основе ПВС – 17%, 20% и 23%. Далее проводили изучение физико-технологических свойств полученных суспензий пленкообразующих композиций.

Вязкость суспензий пленкообразующих композиций влияет на размер образующихся при распылении капель. Она зависит от вида полимера, его строения, молекулярной массы, температуры, скорости сдвига, наличия и свойств вспомогательных веществ и представляет собой

достаточно большую величину. Вязкость пленкообразующих суспензий исследовали на вискозиметре Brookfield DV-II+ по методике, описанной в ГОСТе [3]. По полученным данным были построены гистограммы (рис. 1) и обнаружена зависимость увеличения вязкости от концентрации полимера.

Поверхностное натяжение пленкообразующих суспензий влияет на процесс образования пленки. Влияние оно оказывает как на стадию образования капель, так и на соударение, смачивание и слияние капель раствора на поверхности таблетки.

Ранее было выявлено влияние изменения поверхностного натяжения раствора на изменение адгезии капель на поверхности таблетки [4].

Поверхностное натяжение исследуемых суспензий измеряли методом отрыва кольца на тензиометре Дю Нуи. Полученные данные изображены в виде гистограмм (рис. 2). По полученным данным можно сделать вывод, что концентрация полимера несущественно влияет на поверхностное натяжение раствора.

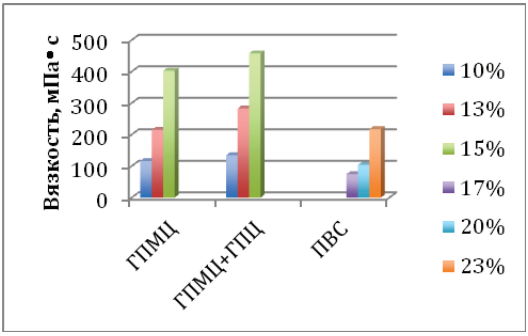



Рисунок 1. Влияние концентрации полимера на вязкость суспензии.

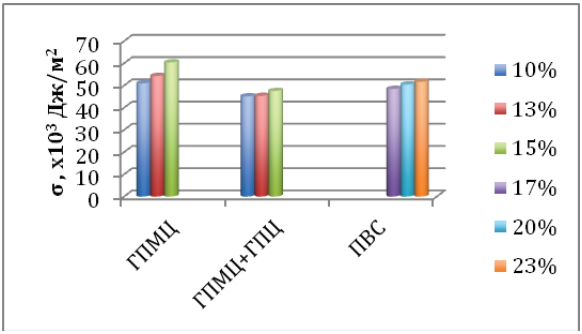



Рисунок 2. Поверхностное натяжение суспензий
в зависимости от концентрации полимера.

Плотность растворов-пленкообразователей оказывает влияние на размер образующихся капель при распылении. Измерение плотности растворов проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII с помощью пикнометра [5]. По полученным данным были построены гистограммы (рис. 3).

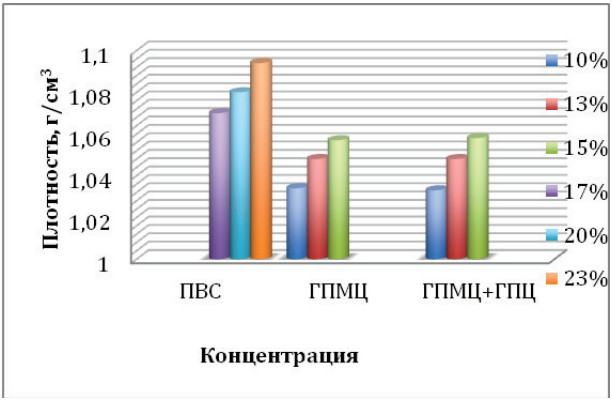



Рисунок 3. Влияние концентрации полимеров на плотность пленкообразующих суспензий.

Анализ результатов показал, что с увеличением концентрации полимера в суспензии незначительно увеличивается и плотность. Что в свою очередь будет влиять на средний размер распыляемых капель. Наилучшим вариантом можно рассматривать суспензии на основе ГПМЦ, так как их плотность близка плотности воды.

Изучение смачиваемости таблеток необходимо для определения характера поверхности. Если поверхность гидрофильная, то таблетки хорошо поглощают воду в процессе покрытия, что приведет к распадаемости таблеток. Смачиваемость определяли методом растекающейся капли по углу смачивания. Так как рассматриваемые таблетки являются двухслойными, то необходимо было изучить смачиваемость каждой стороны. Для этого брали ядра с одним действующим веществом (рамиприлом или лерканидипином) и проводили испытание. По полученным данным определяли работу адгезии.

Анализ полученных данных показал, что и сторона таблетки, содержащая рамиприл, и сторона таблетки с лерканидипином обладают гидрофильной поверхностью. Работа адгезии для всех концентраций и типов полимеров получилась соизмеримой.

На основании полученных данных по физико-химическим свойствам пленкообразующих композиций был выбран состав, содержащий в качестве полимеров ГПМЦ и ГПЦ, в 13%-ной рабочей концентрации.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Шадрин А.А., Флисюк Е.В. Разработка технологии двухслойных таблеток, покрытых оболочкой, на основе фармацевтических субстанций – карбоновой кислоты и эфира карбоновой кислоты. Исследование совместимости субстанций // Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – С. 535-539.

2. Kibbe A.H. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., American Pharmaceutical Association. – Washington, DC., 2000. – P. 401.

3. ГОСТ 25271-93. Пластмассы. Смолы жидкие, эмульсии или дисперсии. Определение кажущейся вязкости по Брукфильду. – М.: Издательство стандартов, 1994. – С. 5-6.

4. Felton L.A. Characterization of coating systems // PharmSciTech. – 2007; 8(4):112.

5. Государственная фармакопея Российской федерации. XIII изд. Т. I – М.: ФЭМБ, 2015.

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ИЗ ВЯЗКОЙ НЕКРИСТАЛЛИЗУЮЩЕЙСЯ СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ СОЛЕЙ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ С ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛОМ

**Терентьева О.А., Флисюк Е.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведен обзор некоторых технологических приемов по получению твердой лекарственной формы из некристаллизующейся субстанции, обладающей высокой вязкостью, на основе солей органических кислот с диэтиламиноэтанолом, обладающей нейропротекторным действием.

***Ключевые слова:*** *твердая лекарственная форма, твердые дисперсные системы, сушка на инертных телах, микрокапсулирование.*

На кафедре органической химии Санкт-Петербургской Государственной Химико-Фармацевтической Академии было синтезировано вещество на основе солей органических кислот с диэтиламиноэтанолом (ДЭАЭ), которое обладает антиастеническим, ноотропным и актопротекторным действием. Кроме того является малотоксичным, а по эффективности

сравнимо с используемыми на практике отдельно взятыми ноотропными, противогипоксическими и актопротекторными препаратами. Все это делает возможным предположить, что субстанция на основе органических кислот с ДЭАЭ может быть использована в медицине [1].

Рассматриваемая субстанция представляет собой вязкую некристаллизующуюся жидкость светло-желтого цвета. Так как субстанция обладает аморфной структурой, то для получения твердой лекарственной формы было предложено использовать различные носители с целью получения би- или поликомпонентной системы с последующим прессованием. Для осуществления этой цели могут быть предложены следующие методы.

***Получение твердых дисперсных систем***

Твердые дисперсные системы (ТДС) – это многокомпонентные системы, состоящие из лекарственного вещества (ЛВ) и матрицы (носителя), которые представляют собой либо высокодиспергированную твердую фазу ЛВ, либо твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с веществом матрицы [2].

Так как рассматриваемая субстанция находится в аморфной молекулярной форме, нас будут интересовать именно твердые растворы.

Применение ТДС в фармацевтической технологии оправдано, так как можно добиться: оптимизации высвобождения ЛВ из лекарственной формы (ЛФ), а следовательно, и усиления фармакологического действия ЛВ; создания лекарственных препаратов (ЛП) пролонгированного действия и ЛФ с контролируемым высвобождением ЛВ; обеспечения направленного транспорта ЛВ к органу-мишени; уменьшения побочных явлений за счет снижения дозировки действующего вещества [3].

Одним из способов получения ТДС является использование органических растворителей, которые после растворения ЛВ удаляются. Для удаления растворителя можно использовать конвективную, распылительную или лиофильную сушку, а также сушку под вакуумом.

В качестве матрицы используются полиэтиленоксиды (ПЭО), поливинилпирролидон (ПВП), в качестве растворителей – этиловый спирт, метиловый спирт, хлороформ, смесь ацетонитрила с этиловым спиртом.

Метод сплавления заключается в сплавлении компонентов ТДС с последующим застыванием на охлажденной поверхности. Полученную твердую массу охлаждают до комнатной температуры, измельчают и просеивают.

Данный метод не рекомендуется применять для термолабильных субстанций и полимеров-носителей.

В качестве носителей могут использоваться ПЭО, кислота сукциновая, сорбитол, мочевина, моннитол, ПВП, полилактид, полигликолид, полилактидгликолид и др.

В фармацевтической практике используется метод смешения аморфного ЛВ с агентами, стабилизирующими данное аморфное состояние, например, ПВП, поливиниловым спиртом (ПВС), производными ПЭО, циклодекстринами, производными целлюлозы и пр. После сплавления смесь остужается до комнатной температуры, измельчается и просеивается.

Влажное гранулирование является одним из наиболее часто используемых технологических приемов. Проводится в аппарате псевдоожиженного слоя. Он является наиболее перспективным, так как позволяет организовать высокопроизводительный технологический процесс за счет совмещения операций получения ТДС, смешения компонентов, гранулирования и сушки [2].

При выборе метода получения ТДС следует учитывать свойства ЛВ и вводимых вспомогательных веществ, свойства носителя, а также условия проведения технологического процесса.

***Микрокапсулирование***

Перспективным методом получения твердых лекарственных форм является микрокапсулирование. Микрокапсулы – это капсулы размером от 1 до 2000 мкм, состоящие зачастую из полимерной оболочки и содержащие твердые или жидкие ЛВ [4].

Использование микрокапсул в фармацевтической технологии имеет ряд преимуществ: возможность уменьшения реакционной способности ЛВ; увеличение сроков годности лабильных ЛВ; снижение токсичности ЛВ; возможность создания ЛП пролонгированного действия; создание частиц заданного размера.

ЛВ в процессе микрокапсулирования может быть включено в оболочку или в ядро микрокапсулы. Водорастворимая субстанция должна быть заключена в гидрофобную оболочку, чтобы предотвратить постепенное растворение микрокапсул. Скорость высвобождения в таком случае будет зависеть от толщины оболочки, размера микрокапсулы, количества и размеров пор, растворимости ЛВ во внешней среде.

Для создания гидрофобных оболочек могут быть использованы пектины, альгинаты, агар, желатин, альбумин, казеин, хитозан, шеллак, производные целлюлозы, ПВС, полиамиды, полигликолиды, твердые растительные масла, воски и т.д.

Методы получения микрокапсул немногочисленны и включают в себя следующие группы: физико-химические, химические и физические методы, представленные в таблице 1.

Многообразие способов получения микрокапсул и явные преимущества данного метода делают его использование перспективным в фармацевтической технологии.

Таблица 1.

Методы инкапсуляции, применяемые в фармацевтическом производстве

| Физические методы | Химические методы | Физико-химические методы |
|---|---|---|
| Суспензионное сшивание<br>Конденсация паров<br>Напыление в псевдоожиженном слое<br>Дисковое вращение<br>Метод пропитки | Эмульсионная полимеризация | Коацервация<br>Удаление растворителя<br>Экстракционное замещение<br>Высушивание распылением |

***Сушка на инертных телах***

Микронизация ЛВ на инертном носителе методом сушки в псевдоожиженном слое состоит из трех последовательных стадий: растворение ЛВ в растворителе; смешение раствора ЛВ со вспомогательными веществами; сушка полученной суспензии на инертных телах при подаче в сушилку горячего воздуха.

В качестве носителя используются инертные частицы . В процессе сушки суспензия ЛВ обволакивает движущиеся частицы инертного вещества и постепенно в течение процесса высыхает и измельчается. Таким образом, по окончании процесса, можно получить тонкодисперсный порошок с ЛВ.

В качестве носителей могут применяться Aerosil 300, Neusilin US2, маннитол.

Рассмотренные технологические методы находят применение в современной фармацевтической практике для получения высокоэффективных, безопасных и высококачественных лекарственных препаратов и могут быть применены для создания твердой лекарственной формы, содержащей в качестве активной фармацевтической субстанции соли органических кислот с ДЭАЭ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Нейропротекторное средство на основе бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата : пат. 2588365 Рос. Федерация : МПК A61K 31/221, A61K 31/194, A61P 25/00 / С.В. Оковитый, Е.Б. Шустов, В.Ц. Болотова, И.А. Титович; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России. – №2015118789/15; заявл. 19.05.2015 ; опубл.27.06.2016, Бюл. № 18. – 8 с.

2. Теслев А.А. К вопросу применения твёрдых дисперсных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2014; №2: 32-35.

3. Флисюк Е.В., Налимов С.П., Ефимова Л.С., Минина С.А. Нанесение покрытий мелкодисперсным материалом на поверхность гранул в кипящем слое// Хим.-фарм. Журнал. –1999; №9: 1126-1128.

4. Краснюк И.И. Повышение биодоступности лекарственных форм с применением твердых дисперсий: автореф. дисс. …д. фарм. н.: 14.04.01, 14.04.02 – М.,2010. – 48 с.

5. Электронный ресурс: Степанова Э.Ф., Ким М.Е., Мурзагулова К.Б., Евсеева С.Б. Микрокапсулы: перспективы использования в современной фармацевтической пратике // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5.; URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14927 (дата обращения: 02.10.2016).

## К ВОПРОСУ ПОВЫШЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ МАЛОРАСТВОРИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

**Терентьева О.А., Теслев А.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Рассмотрены некоторые из физических, химических, физико-химических и технологических способов повышения биологической доступности малорастворимых лекарственных веществ.

***Ключевые слова:*** *биологическая доступность, растворимость, солюбилизация, твёрдые дисперсные системы, липосомы.*

Повышение биологической доступности лекарственных веществ (ЛВ) является одной из приоритетных задач фармацевтической разработки, поскольку она часто представляет собой существенный фактор, определяющий терапевтический эффект лекарственного средства (ЛС). Для достижения этой цели применяются физические, химические, физико-химические и технологические методы.

**Физические методы,** как правило, основаны на принципе аморфизации и/или уменьшения размеров частиц ЛВ. Одним из наиболее перспективных методов является получение твёрдых дисперсных систем (ТДС). В большинстве случаев для этих целей применяют методы удаления растворителя, экструзии и совместной микронизации. Он применяется для ЛВ, обладающих низкой смачиваемостью и прочной кристаллической структурой [1].

Носителями в ТДС обычно выступают полиэтиленоксиды (ПЭО), β-циклодекстрин, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза [2].

**Химические методы** направлены на изменение структуры ЛВ. В качестве вспомогательных веществ используются вещества кислотного и основного характера, в т.ч. аминокислоты, буферные растворы. К методу повышения растворимости можно отнести получение эфиров ЛВ и их солевых форм.

**Физико-химические методы** представляют собой обширную группу приёмов по увеличению растворимости ЛВ. К ним относится солюбилизация, в процессе которой за счёт применения поверхностно-активных веществ (солюбилизаторов) происходит снижение химического потенциала молекулы ЛВ в растворе. В качестве ПАВ в фармацевтической промышленности распространено применение натрия додецилсульфат, поливинилацетата, эфиров ПЭО-300 и ПЭО-400, N-алкилпроизводных аминокислот, имидазолинов.

Механизм солюбилизации может включать комплексообразование за счёт нековалентных связей, уменьшающее химический потенциал в молекуле [3]. Так, использование циклодекстринов часто позволяет повысить растворимость и стабильность ЛВ.

Изменение кислотности среды приводит к ионизации молекул ЛВ, за счёт чего увеличивается растворимость гидрофобных веществ.

Растворимость ЛВ, молекулы которых не имеют групп, способных к ионизации, можно повысить, используя косольвенты (1,2-пропиленгликоль, спирт этиловый, ПЭО-400, диметилацетамид).

В некоторых случаях увеличение растворимости в воде ЛВ обусловливается добавлением значительного количества гидрофилизирующего агента и его солюбилизацией. роль таких агентов могут играть ионные органические соли [4].

Введение в состав ЛС липофильных веществ в настоящее время представляет большой научный и практический интерес, вследствие их способности к солюбилизации малорастворимых ЛВ.

К **технологическим приёмам** можно отнести**,** например, эмульгирование. Данная технология позволяют защитить ЛВ от ферментативной и химической деградации в тонком кишечнике. Однако химическая нестабильность продукта, полученного таким способом, при длительном хранении является существенным недостатком данного метода, который можно преодолеть применением сухих эмульсий.

Перспективными методами повышения растворимости в последние годы являются сокристаллизация и использование технологии сверх-

критических флюидов (СКФ) [1]. Препараты, полученные методом сокристаллизации, более стабильны, обладают большей растворимостью и степенью абсорбции. К безопасными сокристаллизатам относят сахарин, кислоту уксусную и никотинамид.

Растворение ЛВ в СКФ с последующей перекристаллизацией способствует увеличению растворимости за счёт значительного уменьшения размера его частиц. В качестве СКФ применяют углерода диоксид, аммиак, фторметан, трифторметан и другие органические и неорганические соединения.

В фармацевтической промышленности наибольшее применение находят следующие технологии СКФ: RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions), GAS (Gas Anti-Solvent), SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids).

Кроме того, СКФ используются в качестве растворителей при получении микро- и наносистем.

В ряд методов, используемых для улучшения растворимости гидрофобных веществ, входит также создание различных систем доставки, таких как липосомы, мицеллы и наносистемы.

С развитием фармацевтической технологии разрабатываются новые виды наноструктур с различными ЛВ (нанокристаллы, наноэмульсии, нанопорошки и пр.) [5]. Экспериментально установлено, что наноразмерные частицы полностью абсорбируются через кишечный эпителий, в частности, через пейеровые бляшки [6].

Использование липосом за счёт их строения (природных и синтетических фосфолипидов) позволяет создать лекарственные формы гидрофильного или липофильного характера. Несмотря на их меньшую стабильность по сравнению с микрочастицами и циклодекстринами, они рассматриваются как более безопасный и перспективный способ доставки ЛВ [5].

Биологическую доступность некоторых малорастворимых ЛВ можно повысить увеличением времени пребывания их в желудке. Для этих целей применяются флотирующие системы. В лекарственную форму вводят вещества-носители (полистирол, рисовый и кукурузный крахмалы), которые обеспечивают «плавающее» состояние ЛВ на поверхности желудочного сока вследствие меньшей плотности.

В общем случае для улучшения терапевтического эффекта лекарственного препарата необходимо достигнуть максимальной биодоступности ЛВ и обеспечить его доставку к органу-мишени. Для этого применяются указанные химические, физические, физико-химические и технологические методы.

Практика показывает, что для увеличения биологической доступности малорастворимых ЛВ приходится использовать комбинацию описанных методов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Санарова Е.В., Ланцова А.В., Оборотова Н.А. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ // Российский биотерапевтический журнал. – 2014; 13(3): 101-108.

2. Теслев А.А., Вайнштейн В.А. Влияние гранулирующих составов на высвобождение 4-(3-оксо-3-этоксипропанамидо) бензойной кислоты из таблеток // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015; 30(10 (207)):206-210.

3. Алексеев К.В., Тихонова Н.В., Блынская Е.В. и др. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ // Вестник новых медицинских технологий. – 2012; XIX(4): 43-47.

4. Kansara H., Panola R., Dr. Amul Mishra. Techniques used to Enhance Bioavailability of BCS Class II Drugs: A Review // International Journal Drug Development and Research. – 2015; 7(1):82-93.

5. Ипатова О.М., Торховская Т.И., Медведева Н.В. и др. Биодоступность пероральных лекарственных форм и способы ее повышения // Биомедицинская химия. – 2010; 56(1):101-119.

6. Алексеев К.В., Тихонова Н.В., Блынская Е.В. и др. Технология повышения абсорбции лекарственных веществ пептидной и протеиновой природы при оральном применении // Вестник новых медицинских технологий. – 2011; XVIII(4): 123-127.

## ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ КИРКАЗОНА ЛОМОНОСОВИДНОГО

**Тернинко И.И., Суина И.О., Бурцева Е.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Дана оценка перспективности фармакогностического изучения сырья кирказона ломоносовидного. Критический анализ литературных данных свидетельствует о широком распространение и значительных запасах, большом опыте применения кирказона ломоносовидного в народной медицине и недостаточной фитохимической изученности, что создает предпосылки для планирования фармакогностических исследований.

***Ключевые слова**: кирказон ломоносовидный, фитохимическое изучение, аристолохиевые кислоты, нефропатия.*

На данный момент возрастает применение фитотерапевтических средств в комплексной терапии заболеваний различных нозологических групп, ведь в век синтетических лекарственных средств появилась потребность в препаратах с хорошей переносимостью, минимумом побочных эффектов, возможностью применения долговременными курсами в различных возрастных группах и с целью профилактики. Фитопрепараты за счет природных соединений не являются ксенобиотиками и к ним человек эволюционно приспособлен. Поэтому поиск новых источников фитосубстанций, изучение их химического и фармакологического профиля является решением одной из важнейших задач фармацевтической науки – создание лекарственных средств. В связи с этим актуальным является фитохимическое изучение нефармакопейных растений отечественной флоры, используемых в народной медицине.

В этой связи кирказон ломоносовидный (*Aristolochia clematitis* L.) растение из семейства кирказоновых (*Aristolochiaceae)* – является перспективным для комплексного фитохимического изучения. Он имеет достаточную сырьевую базу – ареал произрастания дикорастущего кирказона охватывает черноземную полосу РФ. Растет преимущественно на известковой почве, в лиственных лесах, заливных лугах и оврагах, обрывистых берегах водоемов и в зарослях кустарников. Любит рыхлые, богатые перегноем влажные почвы и влажный воздух. Не переносит повышенную влажность почвы и затопления высокими грунтовыми водами.

Среди семейства кирказоновых (*Aristolochiaceae*) доминируют тропические и субтропические растения и только несколько видов доходят до умеренных широт. Встречаются они на всех континентах, кроме Австралии. По данным The Plant List [1] род *Aristolochia* включает более 600 видов. На территории РФ род кирказона представлен несколькими видами, среди которых превалирует К. ломоносовидный [2].

Кирказон ломоносовидный (*Aristolochia clematitis*) – многолетнее травянистое растение высотой до 80-100 см, с неприятным запахом. Корневище ветвистое, одревесневшее, которое постепенно переходит в прямостоячий, неразветвленный стебель. Листья очередные, цельные, треугольно–сердцевидные с пальчатым жилкованием. По краям мелкозубчатые, крупные, на длинных черешках, снизу сизые. Цветки выходят из пазушных листьев одиночно или пучками по 2-8 от мелких желтых до крупных красно-коричневых, со светлым сетчатым рисунком или пятнистые. Цветок простой, вздутый у основания, переходящий в длинную, иногда изогнутую трубку, которая заканчивается длинным языковидным или широкояйцевидным выростом. Плод – шаровидная или грушевидная висящая коробочка. Семена крупные, плоские. Цветет в мае-июле. Созревает в августе – сентябре [3]. Лекарственным сырьем кирказона ломоносовидного служит надземная часть растения и корни.

По данным литературы химический состав кирказона достаточно разнообразен. Главными действующими веществами считают аристолохиевую и нораристолохиевую кислоты (0,2-0,3 %). Эти ароматические соединения считаются капиллярными ядами. Также растение содержит алкалоиды аристолохин и магнофлорин, смолы, горечи и дубильные вещества, сапонины, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды, лигнины (сезамин), стероиды, каротин. Свежие листья и корневища имеют камфорный, имбирный или скипидарный запах за счет содержания эфирного масла [4], в состав которого входит: камфора, борнилацетат, α-терпинеол и фурфурол. Однако данные о химическом составе кирказона разрознены и не носят системного характера.

Высоко ценил кирказон Авиценна. Свидетельство о лечении кирказоном находим и в "Врачебной книге" чешского ученого Яна Черни, изданной в 1517 году. В Болгарии до настоящего времени его используют в научной медицине для ускорения заживления ран [3].

Кирказон применяется в отечественной народной медицине при повышенной возбудимости, начальной стадии гипертонической болезни, туберкулезе легких, заболеваниях ЖКТ и опорно-двигательного аппарата, общем истощении организма и эпилепсии. Аристолохин, который содержится в кирказоне, увеличивает амплитуду сердечных сокращений, возбуждает дыхательный центр, оказывает диуретическое и желчегонное действие, расширяет периферические кровеносные сосуды [5]. Надземную часть кирказона иногда применяют при простудных заболеваниях, гриппе, малярии, в качестве потогонного и противовоспалительного средства. Широко известно применение данного растения в лечении гинекологических заболеваний: миомы, кисты, полипов, эндометриоза, фибромиомы, эрозии. Водные, спиртовые и эфирные вытяжки из травы и корней кирказона ломоносовидного обладают противомикробным действием. Их применяют при гнойных воспалениях, кожном зуде, опрелостях, язвах, фурункулах, маститах, пиодермии, дерматомикозе, золотухе в виде компрессов, ванн и обтираний.

Препараты кирказона (субстанция-настойка гомеопатическая матричная, таблетки покрытые оболочкой (125 мг, 250 мг), Россия, «Вектор ГНЦ вирусологии и биотехнологии» и «Ременс» – капли для приема внутрь, Австрия, «Bittner Richard GmbH») эффективны при повышенном артериальном давлении, назначаются при простудных заболеваниях в качестве потогонного и противовоспалительного средства, способствуют адаптации организма к тяжелым климато-географическим условиям за счет активации функций ЦНС. Это объясняет их применение при неврастении, физической и психической усталости в качестве стресспротекторного средства [4].

Обращает внимание специфическое токсическое действие кирказона, которое проявляется в развитии геморрагического нефрита и при длительном применении может вызвать злокачественные новообразования.

Была выдвинута гипотеза о том, что кирказон является причиной развития Балканской нефропатии (эндемического заболевания, которое приводит к гиалинозу клубочков и нефроциррозу) [6]. В этой связи БАДы на основе кирказона на территории РФ запрещены. Аристолохиевая кислота признана сильным почечным и сосудистым токсином и канцерогеном. Однако механизм токсического действия на ткани почек изучен не полностью.

Таким образом, учитывая значительные сырьевые запасы кирказона ломоносовидного, достаточный опыт применения его в народной медицине в сочетании со специфическим токсическим профилем, отсутствие данных комплексных исследований по изучению химического состава растительного сырья данное растение можно рассматривать как перспективное для фармакогностического исследования с целью дальнейшего изучения фармакологической активности и возможности его комплексной переработки.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. The Plant List: aristolochia // Aristolochia. Version 1.1. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.theplantlist.org/tpl1.1

2. Губанов И. А. и др. Иллюстрированный определитель растений Средней России. В 3 т. – М.: Т-во науч. изд. КМК, Ин-т технолог. иссл., 2003. – Т. 2. Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные). – 665 с.

3. Мазнев Н.И. Энциклопедия лекарственных растений. – 3-е изд., Испр. и доп. – М .: Мартин, 2004. – 496 с.

4. ГринМед. Альтернативная и народная медицина. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.greenmed.ru/cat/280

5. Ахмедов Р. Б. Растения – твои друзья и недруги. – Уфа: Китап, 2006. – 313 с.

6. Debelle F.D., Vanherweghem J.L., Nortier J.L. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem // Kidney Int. – 2008; 74 (2): 158-169.

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГИДРОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИИ В ТРАВЕ *NEPETA CATARIA* L.

**Тернинко И.И., Нгуен Тхи Хай Иен**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В извлечениях из травы котовника кошачьего методом БХ И ТСХ идентифицированы кофейная, хлорогеновая и розмариновая кислоты.

Подтверждено, что розмариновая кислота является маркерным соединением для подсемейства *Nepetoideae*. Установлено, что пятна ГКК более выражены в водно-спиртовых извлечениях, а метод БХ является предпочтительнее, так как дает возможность идентифицировать большее количество соединений. Полученные результаты создают перспективы для дальнейшего изучения травы котовника с целью его стандартизации и введения в официнальную медицину.

***Ключевые слова:*** *котовник кошачий, гидроксикоричные кислоты, ТСХ, БХ.*

Гидроксикоричные кислоты (ГКК) (кофейная, хлорогеновая, феруловая, п-кумаровая, синаповая, розмариновая и др.) – группа биологически активных веществ с широким спектром фармакологического действия, которые являются наиболее распространенными представителями группы фенолкарбоновых кислот в высших растениях. Они проявляют выраженные антиоксидантные и антирадикальные свойства в тестах *in vitro*, умеренную бактериостатическую активность, обладают противовоспалительным, гепатопротекторным (хлорогеновая, кофейная, феруловая кислоты) и иммунотропным (хлорогеновая, кофейная кислоты), желчегонным, противогрибковым, радиопротекторным (феруловая кислота); противовирусным, противовоспалительным и антикомплементарным действиями (розмариновая кислота) [1, 2].

В настоящее время в российской нормативной документации на лекарственное растительное сырье (ЛРС) и фитопрепараты ГКК, как основное действующее вещество, которое используется в качестве параметра стандартизации, упоминаются редко (только в ФС на эхинацею и артишок). Для ВР 2009, USP 30, JP 15 характерно большее количество видов ЛРС, в которых нормируется содержание ГКК (трава и корни эхинацеи, листья артишока, листья ясеня обыкновенного, цветки белокудренника черного, листья крапивы двудомной, листья розмарина лекарственного, листья мелисы лекарственной, корневища и корни шалфея лекарственного) [2]. Это говорит о переспективности изучения компонентного состава ГКК, как маркерных соединений ЛРС, с целью использования этого параметра в качестве показателя подлинности сырья и фитопрепаратов.

*Nepeta cataria* L. (котовник кошачий) – травянистое многолетнее растение из семейства Яснотковых *(Lamiaceae*), широко распространенное в различных климато-географических зонах в т.ч. на территории РФ. Культивируется в странах Западной Европы, США, СНГ как эфиромасличное растение. В зарубежной литературе [4] описано содержание розмариновой кислоты и других ГКК в траве *Nepeta cataria* (0,6 – 1,5 мг/кг). ГКК (в частности, производные кофейной кислоты) в извлечениях из травы котовника

оказывают в эксперименте выраженную иммуностимулирующюю активность [5]. Lee и соавт. установлено, что розмариновая кислота является одним из основных антиоксидантных соединений *Nepeta cataria* L. [3].

Учитывая вышесказанное, актуальной является идентификация гидроксикоричных кислот в извлечении из травы *Nepeta cataria* L. **Целью работы** было с использованием хроматографических методов анализа провести идентификацию ГКК в различных извлечениях (водных, спиртовых, нативных и очищенных) из травы котовника.

**Материалы и методы.** Объектом настоящего исследования служили образцы травы котовника кошачьего, заготовленные на территории Алтая в августе 2016 г. Поставщик – ООО «Беловодье», Московской области, г. Дзержинский.

Исследование проводили в водных, водно-спиртовых (экстрагент – 40% спирт этиловый) извлечениях из ЛРС (1:4) нативных и очищенных (последовательная обработка хлороформом и гексаном, концентрирование под вакуумом с последующим вымораживанием при t 8-10 ºС) и этилацетатной фракции извлечений .

Качественный состав ГКК изучали методом тонкослойной (ТСХ) и бумажной хроматографии (БХ). В качестве сорбента в БХ использовали бумагу «Filtrak» No 12, в ТСХ-анализе – пластинки «Sorbfil» (ПТСХ-П-В-УФ). Развитие хроматограмм проводили в подвижных фазах в качестве которых были выбраны системы растворителей: А- н-бутанол – ледяная уксусная кислота – вода (БУВ 4:1:2) и Б –кислота уксусная 2%. Идентификацию ГКК на хроматограммах проводили в УФ свете (365 нм) до и после обработки их специфическими хромогенными реактивами (пары аммиака и 3% раствор железа (III) хлорида) в сравнении со значениями факторов удерживания (Rf) соответствующих стандартных образцов (СО) (0,1 % водные растворы ГКК: кофейная, хлорогеновая, феруловая, п-кумаровая, синаповая и розмариновая).

**Результаты исследований и их обсуждение.** В процессе работы нами была подобрана оптимальная хроматографическая система для ТСХ-анализа. Так, при сравнении параметров ТСХ-идентификации (разделение пятен, значения Rf в диапазоне 0,2-0,8) в системах А и Б, лучшие характеристики показала система А, поэтому она была выбрана нами для идентификации ГКК. Оптимальный объем наносимых проб для извлечений и СО составил 2 мкл / 5 мкл (ТСХ) и 5 мкл / 10 мкл (БХ) соответственно.

Результаты хроматографического разделения ГКК в извлечениях котовника кошачего представлены в таблицах 1 и 2. Установлено, что пятна ГКК лучше выражены (имеют определенную описываемую форму и более высокую степень флуоресценции) в водно-спиртовых извлечениях.

Таблица 1.

Хроматографическая характеристика ГКК при анализе методом БХ

| СО и извлечение | Окраска зон адсорбции | | | Значение Rf |
|---|---|---|---|---|
| | УФ-свет | Пары аммиака, УФ-свет | 3 % р-р железа (III) хлорида | |
| Кофейная к-та | ярко-голубая | ярко-голубая | сине-зеленая | **0,82 А**<br>**0,24 Б** |
| Хлорогеновая к-та | бледно-голубая | зеленоватая | зеленоватая | **0,62 А**<br>**0,49 Б** |
| Феруловая к-та | голубая | темно- голубая | оранжевая | 0,89 А<br>0,28 Б |
| п-Кумаровая к-та | — | — | желто-оранжевая | 0,92 А<br>0,53 Б |
| Синаповая к-та | бирюзовая | ярко-бирюзовая | розовая | 0,83 А<br>0,47 Б |
| Розмариновая к-та | голубая | голубовато-зеленая | серо-зеленая | **0,86 А**<br>**0,44 Б** |
| Извлечение | бледно-голубая | ярко-голубая | сине-зеленая | 0,81 А<br>0,24 Б |
| | голубая | голубовато-зеленая | серо-зеленая | 0,86 А<br>0,43 Б |
| | бледно-голубая | зеленоватая | зеленоватая | 0,63 А<br>0,48 Б |

По результатам БХ в извлечениях из травы котовника кошачего было установлено наличие трех контрастных зон адсорбции, которые по значаниям параметров удерживания и окраске в сравнении со СО идентифицированы нами как кофейная, хлорогеновая и розмариновая кислоты.

Таблица 2.

Хроматографическая характеристика ГКК при анализе методом ТСХ в системе БУВ

| СО и извлечение | Окраска зон адсорбции | | | Значение Rf |
|---|---|---|---|---|
| | УФ-свет | Пары аммиака, УФ-свет | 21,25 мм | |
| Кофейная к-та | ярко-голубая | ярко-голубая | изумрудно-зеленая | 0,84 |
| Хлорогеновая к-та | коричневая | коричневая | зеленоватая | **0,58**; 0,32 |
| Феруловая к-та | бледно-коричневая | бледно-коричневая | коричневая | 0,80 |

| СО и извлечение | Окраска зон адсорбции | | | Значение Rf |
|---|---|---|---|---|
| | УФ-свет | Пары аммиака, УФ-свет | 21,25 мм | |
| п-Кумаровая к-та | бледно-коричневая | бледно-коричневая | желто-оранжевая | 0,90 |
| Синаповая к-та | ярко-голубая | ярко-голубая | розовая | 0,87 |
| Розмариновая к-та | коричневая | коричневая | серо-зеленая | **0,74** |
| Извлечение | коричневая | коричневая | зеленоватая | 0,57 |
| | коричневая | коричневая | серо-зеленая | 0,74 |

В результате ТСХ-анализа в извлечениях из травы котовника нами было идентифицировано хлорогеновую и розмариновую кислоты.

Следует отметить, что при анализе методом ТСХ СО хлорогеновой кислоты имел 2 четких зоны адсорбции, что свидетельствует о идентификации ее изомерной формы – неохлорогеновой кислоты. Учитывая, что помимо пятен ГКК в извлечениях из травы котовника было отмечено наличие еще 5 пятен фенольной природы, которые имели желтую флуоресценцию (предположительно флавоноиды) со значениями Rf 0,2-0,6, идентифицировать неохлорогеновую кислоту в данном диапазоне значений параметров удерживания невозможно.

**Выводы.** В извлечениях из травы котовника кошачьего методом БХ И ТСХ идентифицированы кофейная, хлорогеновая и розмариновая кислоты. Причем, подтвержден тезис о том, что розмариновая кислота является маркерным соединением для подсемейства *Nepetoideae*. Установлено, что пятна ГКК лучше выражены в водно-спиртовых извлечениях, а метод БХ является более предпочтительным, так как дает возможность идентифицировать большее количество соединений. Полученные результаты создают перспективы для дальнейшего изучения травы котовника с целью его стандартизации и введения в официнальную медицину.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Марчишин С.М., Козачок С.С. Определение гидроксикоричных кислот в антиаллергическом сборе методом ВЭЖХ [Электронный ресурс] // Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание. – 2013; 4. – Режим доступа : http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.

2. Медведев Ю. В. Исследование содержания фенолокислот в лекарственном и пищевом растительном сырье методом ВЭЖХ: дисс. на соиска-

ние ученой степени канд. фармац. наук по специальности 14.04.02. – Москва, 2010. – 144 с.

3. Lee, S.Y. et al. Rosmarinic Acid Production from Transformed Root Cultures of Nepeta Cataria L. // Scientific Research and Essays.- 2010; 5: 1122-1126.

4. Modnicki, D.; Tokar, M.; Klimek, B. Flavonoids and phenolic acids of *Nepeta cataria* L. var. *citriodora* (Becker) Balb. (Lamiaceae) // Acta Pol Pharm, Drug Res. – 2007; 64 (3): 247-252.

5. Prescott T.A.K. et al. Direct inhibition of calcineurin by caffeoyl phenylethanoid glycosides from *Teucrium chamaedrys* and *Nepeta cataria* // Journal of ethnopharmacology. – 2011; 137(3): 1306-1310.

## ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АМИНОЭТАНОЛА НА ПОВЕДЕНИЕ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ НОРМОБАРИЧЕСОЙ ГИПОКСИИ

**Титович И.А., Болотова В.Ц.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В исследовании изучено влияние нового соединения аминоэтанола с бутандиовой и транс-этилен-1,2-дикарбоновой кислотами при курсовом пероральном введении (10 мг/кг) на фоне длитеной интемиттриующей нормобарической гипоксии. У животных оценивали ориентировочно-исследовательское поведение. По активности производное аминоэтанола превосходило действие цитофлавина (130 мг/кг)

***Ключевые слова:*** *приподнятый кретообразный лабиринт, длительная интермиттриующая норобарическая гипоксия, ФДЭС, цитофлавин.*

Гипоксия является сложным функционально-метаболическим нарушением, в основе которой лежит снижение доставки и утилизации кислорода в клетках организма, что может быть обусловлено нарушением функционирования дыхательной и сердечно-сосудистой систем, транспорта крови, митохондриальной дисфункцией [1].

Целью исследования явилось изучение влияния нового соединения аминоэтанола с бутандиовой и транс-этилен-1,2-дикарбоновой кислотами (ФДЭС) на поведение лабораторных животных в условиях воздействия длительной интермиттирующей гипоксической гипоксии.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены на 45 белых беспородных мышах самцах весом 25-30 г, полученных из питомника РАМН «Рапполово» (г. Санкт-Петербург). Лабораторные животные были рандомизированы по группам в соответствии с задачами эксперимента. Опытные и контрольные группы мышей были уравнены по массе, поведению, условиям кормления и содержания.

**Объект исследования.** В качестве объекта исследования было выбрано соединение аминоэтанола с бутандиовой и транс-этилен-1,2-дикарбоновой кислотами в дозе 10 мг/кг. Референсным препаратом был выбран цитофлавин в дозе 130 мг/кг (по янтарной кислоте), сукцинатсодержащий антигипоксант (ООО «НТФФ Полисан», Россия), который хорошо изучен в качестве антигипоксического средства. Животные контрольной группы получали очищенную воду в эквиобъемных количествах.

Модель длительной интермиттирующей нормобарической гипоксии (ДИНГ).

Моделирование ДИНГ проводили в гипоксикамере «БИО-НОВА-204» (ООО «НТО Био-Нова», Россия) объемом 75 литров со скоростью подачи 6% (по кислороду) гипоксической газовой смеси 5 л/мин. Животных помещали в камеру ежедневно в течение 2-х недель. Содержание кислорода в камере контролировали с помощью газоанализатора серии ПКГ-4 (ЗАО «ЭКСИС», РФ)

Оценку влияния длительной нормобарической гипоксии на поведение мышей проводили с использованием общепринятого теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) «ООО НПК «Открытая наука», Россия). В тесте «ПКЛ» животное помещали на центральную площадку и включали секундомер. Длительность эксперимента составила 3 минуты. Фиксировали время нахождения в открытом и закрытом рукавах, на центральной площадке, латентное время первого захода в открытый рукав. [2].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа и методов вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** В тесте «ПКЛ» установлено, что в контрольной группе после воздействия ДИНГ происходило достоверное снижение времени нахождения в открытом рукаве и на центральной площадке в 4,5 и 2,4 раза, а время нахождения в закрытом рукаве и латентный период первого захода в открытый рукав и увеличились в 1,6 и 4,9 раза по сравнению с исходными данными.

Группе крыс, которым вводили ФДЭС время нахождения в открытом рукаве и на центральной площадке снизилось в 1,3 и 1,4 раза, что достоверно превосходило контрольную и группу цитофлавина. Время нахождения в закрытом рукаве и латентный период первого захода в открытый рукав повысились в 1,3 и 2,1 раза соответственно. В группе животных,

получавших цитофлавин также происходило достоверное снижение времени нахождения в открытом рукаве и на центральной площадке в 3 и 2,5 раза соответственно по сравнению с исходными данными, одновременно, происходило увеличение времени нахождения в закрытом рукаве и латентный период первого захода в открытый рукав в 1,4 и 2,5 раза (таб. 1).

Таблица 1.

Влияние ФДЭС на поведение лабораторных животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»

| Группа | Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Время нахождения в открытом рукаве, сек | Время нахождения в закрытом рукаве, сек | Время нахождения на центральной площадке, сек | Латентный период первого захода в открытый рукав, сек |
| | Исходный уровень | | | |
| Контрольная | 52,20±4,39 | 101,83±4,3 | 25,95±2,79 | 24,91±3,99 |
| ФДЭС | 55,68±4,57 | 99,75±5,12 | 24,56±2,27 | 22,56±5,96 |
| Цитофлавин | 50,46±3,59 | 105,27±3,55 | 24,26±2,32 | 31,4±9,57 |
| Через 2 недели | | | | |
| Контрольная | 11,73±4,16[1] | 157,32±4,55[1] | 10,94±1,13[1] | 122,70±14,61[1] |
| ФДЭС | 41±3,5[1,2] | 131,36±8,25[1,2] | 16,81±2,80[1,2] | 48,72±8,71[1,2] |
| Цитофлавин | 16,67±5,25[1] | 146,44±3,55[1,2] | 9,55±2,26[1] | 79,77±24,59[1,2] |

Примечание: 1 – достроенные отличия от соответствующего исходного показателя ($p<0,05$);

2 – достоверные отличия от соответствующего показателя контрольной группы ($p<0,05$)

Возможно, входящий в состав препарата диэтиламиноэтанол (DEAE), подобно диметиламиноэтанолу, является прекурсором холина, лимитирующего субстрата при синтезе ацетилхолина – одного из ведущих нейротрансмиттеров, вовлеченных в процесс обучения и запоминания. Субстратно DEAE обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран. Стимулирует холинергическую нейротрансмиссию, улучшает пластичность нейрональных мембран. Обладает антиоксидантным действием. В результате повышается концентрация внимания, запоминание и способность к воспроизведению полученной информации, оптимизируются познавательные и поведенческие реакции.

Бутандиовая и транс-этилен-1,2-дикарбоновая кислоты реализуют свои эффекты через специфические орфанные рецепторы (SUCNR1,

HCA2) на глиальных клетках, а также повышают устойчивость нейронов к гипоксии через метаболические пути, в первую очередь, энергопродуцирующие. Кроме того, бутандиовая и транс-этилен-1,2-дикарбоновая кислоты способствуют восполнению фонда сукцината и фумарата соответственно в цикле Кребса и увеличению образования АТФ в клетках.

В реализации антигипоксической активности нового соединения производного аминоэтанола существенную и достоверную роль играют как анионная часть (кислотный остаток), так и эфирное производное аминоэтанола и дикарбоновые кислоты, что было показано ранее для соединений сходной структуры[3].

**Выводы:**

1. В тесте «ПКЛ» наибольшую фармакологическую активность проявил ФДЭС (10 мг/кг), действие которого характеризуется уменьшением тревожности, при одновременном повышении ориентировочно-исследовательского поведения;

2. ФДЭС (10 мг/кг) превосходил действие цитофлавина (130 мг/кг).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянова Л. Д. Современные представления о биоэнергетических механизмах адаптации к гипоксии // Hyp Med J.- 2002;10(3-4): 30-43.

2. Alicia A. Walf and Cheryl A. Frye The use of the elevated plus maze as an assay of anxietyrelated behavior in rodents Nature Protocols 2. – P. 322-328 (2007).

3. Шустов Е.Б., Каркищенко В.Н., Семёнов Х.Х., Оковитый С.В., Болотова В.Ц., Юсковец В.Н. Поиск закономерностей, определяющих антигипоксическую активность соединений с ноотропным и нейропротекторным действием // Биомедицина. – 2015; 1: 18-23.

## БАКТЕРИОЦИНОПОДОБНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИРОДНОЙ АССОЦИАЦИИ «ТИБЕТСКИЙ РИС»

**Тихомирова О.М., Самойлова М.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Из нативного раствора, полученного при культивировании природной микробной ассоциации «Тибетский рис» на молочно-сахарной среде, выделена фракция веществ пептидной природы, которые ингибировали

жизнедеятельность тест-штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

***Ключевые слова**: микробные ассоциации, «Тибетский рис», антибактериальное действие, бактериоциноподобные вещества, Lactobacillus.*

Традиционные ферментированные продукты, при получении которых используются ассоциации микроорганизмов, представляют интерес в качестве потенциальных лечебно-профилактических средств с широким спектром биологической активности. Особое внимание привлекают кисломолочные продукты (йогурт, кефир, айран, кумыс, тан и другие), в состав заквасок при получении которых входят лактобациллы и другие молочнокислые бактерии (МКБ). МКБ, выделенные из ферментированных продуктов, отличаются высокой антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Антимикробные метаболиты этих бактерий разнообразны по химической природе и могут быть представлены как низкомолекулярными веществами (органические кислоты, пероксид водорода, диацетил, рейтерин и другие), так и соединениями с более высокой молекулярной массой, прежде всего бактериоцинами [1].

Естественно возникшая ассоциация микроорганизмов «Тибетский рис» (ТР) используется в народной медицине для получения ферментированного напитка, обладающего антимикробным, иммуномодулирующим, противовоспалительным, общеукрепляющим действием. В составе этой ассоциации преобладают палочковидные МКБ, идентифицированные как представители различных видов рода *Lactobacillus* [2]. В симбиозе с ними находятся кокковидные МКБ, а также уксуснокислые бактерии и дрожжи нескольких видов. Нативный раствор, полученный при культивировании ТР на молочно-сахарной среде, содержит метаболиты микробов-ассоциантов, ингибирующие жизнедеятельность как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Наиболее выражена антимикробная активность нативного раствора, полученного через 3 сут культивирования. Очевидно, что существенный вклад в антибактериальное действие вносят органические кислоты. Однако для многих МКБ описана способность синтезировать бактериоцины – антимикробные вещества пептидной природы [1, 3]. Можно было предположить, что к синтезу пептидных факторов антагонизма способны как минимум несколько из ассоциантов. Считается, что выделение индивидуальных пептидов МКБ в большинстве случаев нерационально в связи с их нестабильностью в чистом виде; кроме того, установлено, что антимикробные пептиды в смесях могут усиливать действие друг друга (синергический эффект) [3]. В связи с этим интерес представляло выделение и исследование биологической активности суммы веществ пептидной природы, продуцируемых ассоциацией ТР.

Целью данного исследования было получение и исследование антимикробного действия пептидной фракции нативного раствора, полученного при культивировании ТР на молочно-сахарной среде.

Культивирование микробной ассоциации ТР проводили при температуре 22±2°С в течение 3 сут. Для получения нативного раствора культуральную жидкость центрифугировали при 8000 об/мин в течение 30 мин. Нативный раствор упаривали под вакуумом в 5 раз и выделяли пептидную фракцию осаждением сульфатом аммония в течение 3–4 суток при температуре 0–4 °С [4, 5]. Выпавший осадок отделяли центрифугированием и перерастворяли в стерильной очищенной воде. Для определения химической природы выделенных веществ часть полученного раствора обрабатывали протеолитическими ферментами (проназа Е, химотрипсин) или подвергали автоклавированию (119–121 °С, 15 мин) [4]. Первичную оценку антимикробной активности полученной фракции (исходной, а также обработанной ферментами и после автоклавирования) проводили методом диффузии в агар, определение цидного или статического действия выделенных веществ – метод серийных разведений. В качестве тест-микроорганизмов использовали тест-штаммы *Staphylococcus aureus* АТСС 6538, *Escherichia coli* АТСС 25922, *Pseudomonas aeruginosa* АТСС 9027.

Обработка нативного раствора сульфатом аммония позволила получили фракцию, содержащую вещества пептидной природы, что было подтверждено качественными реакциями [5]. Выход этой фракции на 3 сут культивирования ТР составил 0,16±0,02 г/л.

Методом диффузии в агар было показано, что компоненты нативной исследуемой фракции ингибируют жизнедеятельность всех трех тест-штаммов бактерий, из них в наибольшей степени – *S. aureus*. Минимальная ингибирующая концентрация суммарной пептидной фракции, определенная методом серийных разведений, составила 5 мг/мл, при этом в данной концентрации действие в отношении *S. aureus* и *P. aeruginosa* оказалось бактерицидным, а в отношении *E. coli* – бактериостатическим. Обработка протеолитическими ферментами и автоклавирование приводили к полной потере антимикробного действия, что свидетельствует о выделении микробами-ассоциантами ТР в нативный раствор бактериоциноподобных веществ.

Бактериоцины МКБ представляют практический интерес как безопасные нетоксичные соединения, перспективные для использования в качестве компонентов антимикробных препаратов в медицине, пищевой промышленности, животноводстве. Поиск новых продуцентов бактериоцинов среди микроорганизмов, обладающих пробиотическими свойствами, является одним из активно развивающихся направлений исследований в микробиологии [3].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в процессе своей жизнедеятельности микроорганизмы-ассоцианты ТР образуют бактериоциноподобные вещества пептидной природы, ингибирующие некоторые условно-патогенные бактерии. Необходимо более детальное изучение их химической структуры, физико-химических характеристик и особенностей антимикробного действия, а также выделение конкретных ассоциантов – продуцентов наиболее активных ингибиторов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Fermented foods and beverages of the world / Eds. J. P. Tamang, K. Kailasapathy. – Boca Raton etc.: CRC Press, 2010. – 434 pp.

2. Ларина, О. Г. Микробиология природной ассоциации «Тибетский рис»: дис. … канд. биол. наук : 03.00.07 / Ларина Ольга Геннадьевна. – СПб., 2000. – 180 с.

3. Ansari A. Bacteriocin from LAB for medical and health applications // Beneficial microorganisms in medical and health applications / Ed. M.T. Liong. Springer Int. Publ. –2015: 199-221.

4. Ocaña V.S., Pesce de Ruiz Holgado A. A., Nader-Macias M. E. Characterization of a bacteriocin-like substance produced by a vaginal lactobacillus salivarius strain // Appl. Environ. Microbiol. – 1999; 65: 5631-5635.

5. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика.– М.: Мир, 1991. – 544 с.

## ВНЕДРЕНИЕ СИСТЕМЫ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ ПРОЕКТОВ В РАМКАХ РАЗВИТИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

**Тихонова Ю.А.**
**Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации,**
**Москва, Российская Федерация**

Обоснование необходимости разработки и внедрения качественной системы экспертной оценки инновационных фармацевтических проектов с использованием возможностей и кадровых резервов действующих отраслевых научных и учебных заведений.

***Ключевые слова**: инновационная деятельность в фармации, фармацевтические инновации, экспертная оценка фармацевтических проектов, инновационные лекарственные средства, кадровый потенциал ВУЗов.*

Развитие инновационного потенциала современной фармацевтической индустрии играет ключевую роль в повышении продолжительности жизни населения и улучшении ее качества. Инновации влияют на структуру общественного производства, на институциональные экономические механизмы, на социальную стабильность, на окружающую среду, на интенсивность международного технического сотрудничества, на уровень национальной безопасности и, в целом – на конкурентоспособность национальной экономики в системе мирового хозяйства [1].

Основные направления инновационной деятельности в фармации – поиск, разработка, производство и внедрение в лечебную практику множества новых и качественных лекарственных средств, использование которых позволит сэкономить средства как больного, так и бюджета – за счет уменьшения числа визитов к врачу, частоты госпитализации, длительности стационарного лечения, временной нетрудоспособности, инвалидности и пр. Помимо этого, выбор и внедрение новых производственных технологий, основанных на новейших научных открытиях – малооперационных, ресурсосберегающих и безотходных, позволит повысить производительность труда и увеличить экономические показатели производства, увеличить прибыль хозяйствующих субъектов путем лучшего удовлетворения рыночного спроса и снижения производственных издержек по сравнению с конкурентами [2].

Со стороны государственного бюджета повышение эффективности затрат на стимулирование комплексных инновационных проектов можно осуществлять путем увеличения масштабов производства, организации научного сопровождения и контроля деятельности фармацевтических предприятий, системного решения вопросов подготовки и привлечения персонала, уменьшения инвестиционных рисков, повышения качества подготовки и оценки инвестиционных проектов и ускорения сроков их реализации. Разработка и внедрение качественной системы экспертной оценки проектов сделает государственное участие еще более оправданным – так как предварительная оценка эффективности вложений в реализацию конкретных проектов гораздо эффективнее прямых бюджетных затрат на обеспечение деятельности организации [3]. Одной из основных задач такой оценки будет определение инновационного и научно-технического уровня проекта, а также реальной возможности и сроков его выполнения.

Реализация экспертных функций будет возможна исключительно силами высокопрофессиональных специалистов, способных адекватно и качественно оценить предлагаемые проекты и выявить, насколько цели и задачи

проекта совпадают с рыночной и инновационной целями и стратегиями развития, а также дать обоснованные рекомендации по внесению изменений в действующие стандарты лечения и внедрению новых стандартов лечения с учетом использования инновационных лекарственных средств. Для решения этой задачи целесообразно использование возможностей и кадровых резервов отраслевых НИИ и вузов, которые были бы максимально приближены к практике и реализовывали академические разработки – их кадровый потенциал и использование целостной системы подготовки квалифицированных научных кадров ведется с учетом реальных производственных потребностей и прогрессивных тенденций развития мировой науки.

Организация подобного экспертного научного центра на базе действующих отраслевых научных и учебных заведений позволит дополнительно использовать существующий научный потенциал отрасли, а местная локализация научных, учебных, лечебных комплексов – осуществить значительную экономию финансовых, временных и трудовых ресурсов, что будет способствовать производству лекарственных препаратов с наибольшей долей добавленной стоимости в конечной продукции.

Направленное использование результатов подобной экспертной оценки будет способствовать решению важной научно-практической проблемы повышения эффективности инвестиций в инновационные проекты. Развитие медицинских и фармацевтических инноваций при поддержке научных разработок и интеграции всех направлений позволит обеспечить замкнутый контролируемый цикл решений в области медицинской помощи и предложить рынку новые продукты и услуги высокого качества.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тихонова Ю.А. Разработка новых препаратов и внедрение новейших технологий в медицине и фармации как обязательные условия повышения качества жизни населения мегаполиса. Материалы конференции «Совершенствование подготовки фармацевтических кадров для развития московского мегаполиса (ММП). Морально-нравственные и патриотические основы перехода к новой цивилизации» М., 2014. – С. 78-80.

2. Тихонова Ю.А. Разработка и внедрение инновационных лекарственных средств как обязательное условие развития отечественной фармацевтической промышленности. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Развитие систем фармацевтического обеспечения нужд российского здравоохранения», М., 2012. – С. 201-204.

3. Лопатин П.В., Тихонова Ю.А. Методика оценки инновационных фармацевтических проектов. Материалы международной конференции «Стратегия развития мегаполиса (некоторые аспекты) – взгляд в 2014 год», М., 2012. – С. 270-274.

# НОВЫЕ МЕРЫ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОДДЕРЖКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В РОССИИ

**Трофимова Е.О., Ясинская Л.Е.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведен анализ мер государственной финансовой поддержки отечественной фармацевтической промышленности, введенных в действие в 2015-2016 гг., в рамках реализуемых государственных программ.

***Ключевые слова:*** *фармацевтическая промышленность, государственные программы, меры государственной поддержки, субсидии, инвестиции, Фонд развития промышленности, комплексные инвестиционные проекты, специальные инвестиционные контракты.*

В 2015 г. впервые были получены принципиальные изменения в структуре российского фармацевтического рынка, сопровождавшиеся значительным увеличением доли препаратов отечественного производства (с 24% до 27% по сравнению с 2014 г.) [1]. В 2015 г. фармацевтическое производство оказалось в числе немногих отраслей промышленности, показавших положительную динамику (согласно Росстату, индекс фармацевтического производства составил 108,9%, общий индекс промышленного производства – 96,6%). Во многом этот результат был получен за счет предпринятых мер государственной поддержки отрасли в рамках реализации стратегии «Фарма 2020» [2].

Развивающийся экономический кризис актуализировал необходимость развития в России несырьевых отраслей производства с высокой добавленной стоимостью. Правительством были предприняты меры по ограничению доступа на рынок товаров иностранного производства, конкурирующих с отечественной продукцией. На фармацевтическом рынке принципиальным изменением регуляторной среды явилось введение правила «третий лишний», создавшего особые условия в системе госзакупок для локализованных препаратов. Расширены были также инструменты финансовой поддержки отрасли в рамках государственных программ РФ «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 годы» и «Развитие промышленности и повышение ее конкурентоспособности».

В рамках отраслевой госпрограммы постановлениями правительства от 01.10.2015 г. №1047 и №1045 утверждены правила предоставления субсидий из федерального бюджета по организации производства фармацевтических субстанций из перечня ЖНВЛП и клинических исследова-

ний лекарственных средств по приоритетным направлениям – онкология, регенеративные технологии, аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания, эндокринные заболевания, в т.ч. диабет, туберкулез, ВИЧ, вирусный гепатит (для МНН, еще не зарегистрированных отечественными компаниями). Субсидированию подлежат фактические затраты, относящие к периоду не ранее 1 января 2015 г., в размере не более 50% (в общей сумме не более 200 млн. руб.). В проектах по организации производства субстанций субсидии распространяются на платежи по договорам лизинга, расходы на услуги сторонних организаций по пусконаладочным работам в отношении закупленного оборудования, затратам на приобретение расходных материалов и реактивов для отработки технологии производства. В проектах по клиническим испытаниям субсидируются затраты на приобретение сырья, расходных материалов для наработки образцов, на приобретение препаратов сравнения, на оплату услуг по проведению лабораторных, клинико-диагностических исследований, обработке полученных клинических данных, транспортировке клинических образцов, на страховые взносы по страхованию жизни и здоровья пациентов, участвующих в клинических исследованиях. Предоставление субсидий рассчитаны на среднесрочные результаты – введение в оборот субстанций и исследуемых лекарственных препаратов в течение трех лет.

Постановлением правительства РФ от 30.12.2015 г. №1503 установлены правила предоставления еще одного вида целевых для фармацевтической отрасли субсидий – на возмещение фактических затрат по проектам разработки схожих по фармакотерапевтическому действию и улучшенных аналогов инновационных лекарственных препаратов (с аналогичным механизмом действия на биомишень, имеющие превосходящие характеристики по критериям эффективности и/или безопасности). Данные меры направлены на инновационное развитие фармацевтической отрасли. Субсидии предоставляются в размере 50% по затратам, связанным с комплексом доклинических и клинических испытаний. На эти цели в федеральном бюджете в 2016 г. предусмотрено 1117,8 млн. руб. Для конкретизации целей по субсидированию НИОКР приказом Минпромторга от 19.05.2016 г. №1605/308н был определен перечень биомишеней, который должен стать ориентиром для системного развития фармацевтической промышленности.

Предприятиям фармацевтической и медицинской промышленности в настоящее время, наряду с другими приоритетными отраслями производства, доступны также следующие меры финансового стимулирования в рамках госпрограммы «Развитие промышленности и повышение ее конкурентоспособности»: субсидирование затрат на уплату процентов по кредитам на пополнение оборотных средств и финансирование текущей

производственной деятельности; субсидирование процентной ставки по кредитам, привлекаемым для реализации комплексных инвестиционных проектов (КИП); субсидирование затрат на проведение НИОКР в рамках реализации КИП; программа поддержки проектного финансирования (программа государственных гарантий); предоставление займов Фондом развития промышленности на финансирование проектов по внедрению передовых технологий, созданию новых продуктов и импортозамещающих производств (проекты развития); предоставление займов на финансирование лизинговых сделок по контрактам на покупку оборудования.

Порядок получения предприятиями субсидий на уплату части процентов по кредитам, полученным в российских кредитных организациях и во Внешэкономбанке в 2014-2016 гг. (на срок не менее 3-х лет) на реализацию КИП утвержден постановлением правительства от 03.01.2014 г. № 3. Стоимость проектов – от 150 млн. руб. до 5 млрд. руб., ввод производственных мощностей в эксплуатацию – не ранее 1 января 2014 г. Кредитные средства должны составлять не более 80% от стоимости проекта. Субсидии предоставляются при условии внесения Минпромторгом инвестиционного проекта в перечень КИП по приоритетным направлениям гражданской промышленности. В настоящее время Минпромторгом утверждено 8 КИП, связанных с фармацевтическим производством, с общим объемом инвестиций более 14 млрд. руб.

Программа поддержки инвестиционных проектов, реализуемых на основе проектного финансирования, утверждена постановлением правительства от 11 октября 2014 года №1044. Суть программы заключается в предоставлении обеспечения в форме государственных гарантий РФ по льготным кредитам (предел процентной ставки – ключевая ставка ЦБ +2,5%). Программа распространяется на проекты стоимостью от 1 до 20 млрд. руб. в приоритетных секторах экономики. Доля заемного финансирования, привлекаемая от уполномоченных банков, не может составлять более 80%. В настоящее время оказана поддержка двум проектам из фармацевтической отрасли – компаний ЗАО «Р-Фарм» (общий объем инвестиций 19,7 млрд. руб., кредиты «Внешэкономбанка» 14,6 млрд. руб. на 7-8 лет) и ООО Нанолек (общий объем инвестиций 6,1 млрд. руб., кредит «Сбербанка» – 822 млн. руб. на 7,5 лет). Общий объем предоставленных государственных гарантий по этим проектам составляет около 4 млрд. руб.

В 2015 г. Фонд развития промышленности начал предоставлять займы для реализации проектов, направленных на развитие экспортного потенциала и импортозамещения. В 2015 г. бюджет фонда составил 20 млрд. руб., в 2016 г. фонд должен получить из федерального бюджета еще 20 млрд. руб. В настоящее время займы фондом предоставляются под 5% годовых сроком на 7 лет. За 2015 г. и первое полугодие 2016 г. было профи-

нансировано 19 проектов медицинской и биофармацевтической промышленности. Объем субсидий составил 5 650 млн. рублей, что соответствует более 34% от общего объема инвестиций (16 260 млрд. руб.).

В 2015 г. были также предприняты шаги в направлении создания еще одного нефинансового механизма государственного стимулирования инвестиций – специальных инвестиционных контрактов (СПИК). Постановлением правительства РФ от 16.07.2015 № 708 определен порядок заключения СПИК для отдельных отраслей промышленности. В соответствии со СПИК инвестор создает, модернизирует или осваивает промышленное производство на территории России, а государство обязуется предоставить ему меры стимулирования и обеспечить стабильные условия ведения бизнеса. Контракт заключается сроком до 10 лет (равен сроку выхода проекта на проектную операционную прибыль, увеличенному на 5 лет), инвестиции в проект – в размере не менее 750 млн. руб.

Таким образом, в 2015 г. был введен в действие целый ряд новых механизмов стимуляции инвестиционной деятельности и новых разработок, рассчитанных на получение результатов в среднесрочной и долгосрочной перспективе. В связи с этим в обозримом будущем следует ожидать опережающего развития фармацевтической промышленности по отношению к другим отраслям промышленного производства в России.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ишмухаметов А.А., Трофимова Е.О., Новиков А.И. и др. Российский фармацевтический рынок: Итоги 2015 года. – Ремедиум, 2016. – С. 56-99.

2. Широкова И. Инвестиции в импортозамещение// Ремедиум. – 2016;5: 14-22.

## КРАТКИЙ ОБЗОР РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИБУПРОФЕНА И МЕЛОКСИКАМА

**Филиппова Н.И.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Препараты ибупрофена и мелоксикама широко применяются в клинической практике при лечении различных заболеваний (остеоартроз, ревматоидный артрит и др.). Они широко представлены на российском фармацевтическом рынке различными торговыми наименованиями, однако

при проведении обзора была выявлена недостаточность твердых лекарственных форм пролонгированного действия для обоих наименований.

***Ключевые слова:*** *НПВП, ибупрофен, мелоксикам, торговые наименования, пролонгированные лекарственные формы.*

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одна из самых широко применяемых групп лекарств для лечения таких заболеваний, как артрит и остеоартроз. Основная функция этих препаратов – уменьшение уровня воспаления в суставах, а также снижение болезненных симптомов. Ибупрофен и мелоксикам относятся к группе НПВП и являются препаратами выбора при лечении таких заболеваний. [1]

Ибупрофен обладает болеутоляющим и жаропонижающим действием [2]. Механизм действия и профиль безопасности ибупрофена хорошо изучены, его эффективность клинически доказана, в связи с чем данный препарат входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), утверждённый распоряжением Правительства Российской Федерации от 26.12.2015 № 2724-р [3].

Мелоксикам обладает противовоспалительным, жаропонижающим, анальгетическим действием. Механизм действия мелоксикама – ингибирование синтеза простагландинов в результате избирательного подавления ферментативной активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Несмотря на высокую клиническую эффективность, НПВП могут вызывать достаточно серьезные нежелательные явления, в первую очередь эрозивные процессы в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): пищеводе, желудке, кишечнике. Долгосрочный приём или приём больших доз НПВП может также привести к развитию язвы желудка, которая формируется вследствие блокировки фермента ЦОГ.

Блокировка ЦОГ способствует ингибированию выработки простагландинов, являющихся связующим звеном при воспалении. Однако простагландины также действуют как защитники оболочки желудка, посредством участия в выработке слизи стенками желудка, которая и защищает их от воздействия желудочного сока.

Многие препараты группы НПВП являются безрецептурными, что делает их легкодоступными для пациентов. Из-за широкого распространения таких препаратов среди населения, риск НПВП вызвать язву желудка так же велик, как и другие основные причины таких повреждений (например, бактерия Helicobacter pylori). Одним из потенциальных осложнений язвенной болезни, является последующее возникновение кровотечений. НПВП также могут оказывать эффект несвертываемости крови, что будет способствовать возникновению кровотечений. [4]

Одним из вариантов снижения раздражающего воздействия НПВП на слизистую оболочку ЖКТ и предотвращения развития язв и эрозий, является использование пролонгированных лекарственных форм, обеспечивающих равномерное высвобождение. Такие лекарственные формы (ЛФ) также позволяют снизить количество приёмов препарата.

Ибупрофен и мелоксикам широко представлены на фармацевтическом рынке России различными торговыми наименованиями [5] (см. табл. 1).

Таблица 1.

Торговые наименования твердых лекарственных форм ибупрофена и мелоксикама на российском фармацевтическом рынке

| МНН – Ибупрофен | | МНН – Мелоксикам | |
|---|---|---|---|
| Торговое наименование | Производитель | Торговое наименование | Производитель |
| ЛФ – таблетки | | ЛФ – таблетки | |
| Пентабуфен Ибупрофен + Кодеин + Кофеин + Метамизол натрия + Фенобарбитал | ЗАО "Московская фармацевтическая фабрика" | Мелоксикам | ЗАО "Медисорб" |
| ЛФ – таблетки покрытые пленочной оболочкой | | Мелоксикам | ЗАО "Канонфарма продакшн" |
| Ибупрофен | ОАО "Московское производственное химико-фармацевтическое объединение им. Н.А.Семашко" | Мелоксикам | ОАО "Ирбитский химфармзавод" |
| Ибупрофен | АО "Татхимфармпрепараты" | Мелоксикам | ЗАО АЛСИ Фарма |
| Ибупрофен | ОАО "Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез" | Мелоксикам | ООО "Озон" |
| Ибупрофен | ОАО "Биосинтез" | Мелоксикам | ЗАО Алтайвитамины |
| Ибупрофен | ПАО "Валента Фарм" | Мелоксикам | ЗАО Вертекс |
| Ибупрофен | ОАО "Марбиофарм" | Мелоксикам – Авексима | ОАО "Авексима" |

| МНН – Ибупрофен | | МНН – Мелоксикам | |
|---|---|---|---|
| Торговое наименование | Производитель | Торговое наименование | Производитель |
| Ибупрофен Сандоз® | ЗАО «Сандоз» | Мелоксикам-Прана | ООО Пранафарм |
| АртроКам | ООО "НПП Камелия" | Мелоксикам-СЗ | ЗАО "Северная звезда" |
| Бурана | ООО "Орион Фарма" | Мелоксикам Штада | ОАО "Нижфарм" |
| Некст® Ибупрофен+ Парацетамол | ПАО "Фармстандарт | Матарен | |
| ЛФ – таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой | | Амелотекс | ЗАО "ФармФирма "Сотекс |
| Бруфен СР | ООО "Эбботт Лэбораториз" (Германия) | Артрозан | ОАО Фармстандарт-Лексредства |
| Нурофен Период | Бутс Хелскэр Интернешнл (Великобритания) | Би-ксикам | ОАО"Верофарм" |
| | | Лем | ЗАО «ФП «Оболенское» |
| | | Медсикам® | ООО "Фармактив" |
| | | Мирлокс® | ООО Гедеон Рихтер |
| | | Мовасин | ООО "Биоком-Технология" |
| | | Оксикамокс | ЗАО «Сандоз» |

Особый интерес для пролонгированного высвобождения представляют твёрдые лекарственные формы. В таблице 1 представлены торговые наименования ибупрофена и мелоксикама в виде твёрдых лекарственных форм, выпускаемые на территории России. Мелоксикам представлен на российском фармацевтическом рынке 20 торговыми наименованиями в виде таблеток непокрытых оболочкой. Ибупрофен представлен в виде таблеток, таблеток покрытых плёночной оболочкой, шипучих таблеток, диспергируемых таблеток. Также представлены таблетки и капсулы ибупрофена пролонгированного действия: таблетки пролонгированного действия – Бруфен СР (ООО "Эбботт Лэбораториз", Германия), Нурофен Период (Бутс Хелскэр Интернешнл, Великобритания) и капсулы пролонгированного действия – Солпафлекс (ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Консьюмер Хелскер», Великобритания).

Заметим, что препараты ибупрофена пролонгированного действия не являются отечественными, а препараты мелокскама с пролонгированным действием на рынке не представлены. Ибупрофен в таблетках в основном выпускается в дозировках 200 мг и 400 мг, однако встречаются также и другие дозировки, например 60 мг в препаратах для педиатрической практики. Мелоксикам в таблетках выпускается в дозировках 7,5 мг и 15 мг. Однако, такая относительно низкая дозировка препарата не уменьшает риска возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Препараты для лечения заболеваний суставов (ревматоидный артрит, остеоартрит, болевые синдромы при остеоартрозах и радикулитах и пр.) в основном назначаются для курсового приёма. Риск негативного воздействия на ЖКТ при таком способе лечения возрастает. Разрабатываемые ЛФ ибупрофена и мелоксикама в виде таблеток с пролонгированным высвобождением, на основе полимеров (гидроксипропилметилцеллюлоза, Карбопол Ультрез 21 и др.) позволят снизить нежелательное воздействие на слизистую оболочку ЖКТ за счёт достижения равномерного высвобождения в заданный период времени (до 4 ч.).

Обзор рынка лекарственных форм ибупрофена и мелоксикама показал, что разработка таблеток с пролонгированным высвобождением на их основе является актуальной, так как на данный момент на рынке не представлено препаратов мелоксикама с пролонгированным действием, а представленные препараты ибупрофена являются иностранными. Таким образом, разработка лекарственных форм ибупрофена и мелоксикама с пролонгированным высвобождением является актуальной также и с точки зрения концепции импортозамещения в рамках программы ФАРМА 2020. Таблетки с пролонгированным высвобождением, позволят снизить нежелательное воздействие на слизистую оболочку ЖКТ за счёт достижения равномерного высвобождения в заданный период времени (до 4 ч.).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Балабанова Р. М. Ревматоидный артрит: диагностика, лечение // Врач. – 2012; 5:6-9.

2. Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б., Антипова Е. К. Ибупрофен: безопасность и эффективность применения в широкой клинической практике // Терапевтический архив – 2013; 3: 118 – 124.

3. Российская газета; [Эл. ресурс] – [2012] – Режим доступа: https://rg.ru/2016/01/04/perechen-site-dok.html, свободный – Загл. с экрана.

4. Журавлева М.В. Актуальные вопросы применения НПВС. // Фарматека. – 2011;№9(21): 33-38.

5. Государственный реестр лекарственных средств; [Эл. ресурс] – [2016] – Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/, свободный – Загл. с экрана.

# АНАЛИЗ КЛЮЧЕВЫХ ПАРАМЕТРОВ РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В РАМКАХ СЕГМЕНТА АПТЕЧНОЙ КОСМЕТИКИ

**Фитисова А.И., Немятых О.Д.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Проведен анализ ключевых показателей российского рынка в сегменте аптечной косметики, отмечены векторы развития. Выявлено, что надежность и доверие к российским маркам обуславливают увеличение спроса даже в период снижения реальных доходов населения.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, аптечная косметика, объем продаж.*

Эффективная работа с сегментом аптечной косметики сегодня является одним из ключевых элементов увеличения конкурентоспособности аптеки. На протяжении последнего десятилетия доля препаратов для ухода за кожей и ее производными в общей структуре ассортимента аптеки приобретает стойкую тенденцию к расширению, что, прежде всего, обусловлено особенностями их позиционирования с формированием имиджа «фармацевтической косметики», реализующей способность к предупреждению и коррекции различных дерматологических патологий на фоне приемлемого профиля безопасности. Так, на сегодняшний день, 1/5 (14,4 млрд. евро) косметического рынка Европейского Союза представлена исключительно аптечными продажами. При этом в отдельных странах аптечная косметика составляет 4-5% товарооборота [1, 2].

*Целью работы* было проанализировать в сравнительном аспекте центральные показатели, характеризующие состояние российского фармацевтического рынка в рамках сегмента аптечной косметики.

Анализ проводился путем использования вторичной информации, в т.ч. данных аналитической компании DSM Group.

Установлено, что в России доля аптечных продаж в сегменте аптечной косметики в 2015 году составила 4% и 31% от объема продаж парафармацевтических товаров, что соответствует 147 млн. упаковок продукции на общую сумму 25 млрд. руб., соответственно. Стоит отметить, что за последние пять лет на российском рынке зарегистрировано увеличение средневзвешенной цены на 78,9% [3].

В спектре рассматриваемой проблемы нельзя обойти вниманием общее влияние российской экономики, оказывающей негативное воздействие на темп роста продаж (сокращение спроса в 2015 г. на 0,9% в стоимостном

объеме и на 20,2% в натуральных величинах в сравнении с аналогичными данными, полученными за 2014 г.) [4]. Однако, доля отечественной косметики в период с 2010 г. по 2015 г. выросла на 15% в натуральных показателях и на 10% – в стоимостных, что указывает на лояльность покупателя [3]. Так, продажи бренда Librederm позволили отечественной марке стать одним из лидеров на российском рынке аптечной косметики.

Важно подчеркнуть, что российские косметические компании сегодня контролируют около 30% внутреннего рынка [5]. При этом присутствие лидеров мировой косметической отрасли, обладающих наибольшей рыночной стоимостью (L'Oreal, Pierre Fabre, Johnson's), демонстрирует стратегическую привлекательность быстро развивающегося сегмента для глобальных производителей [6, 7].

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что средства для базового ухода за кожей являются основным направлением расширения российского аптечного ассортимента в сегменте косметики [8, 9]. При этом в структуре продаж в стоимостном объеме за 2015 год превалируют средства, представленные торговыми марками Vichy (34%), La Roshe-Posay (21%), Bioderma (7%), Uriage (5%), Avene (7%), Lierac (4%), Ducray (2%), Filorga (2%). Стоит отметить, что отечественная марка Librederm охватывает 12% структуры продаж. При этом «универсальная косметика», занимает 77% в стоимостном объеме продаж продукции данного сегмента, косметика для детей – 8%, косметические средства для среднего возраста (более 25 лет) – 9%, продукция anti-age – 4%, средства для юношеского возраста – 1%, средства для мужчин – 1% [3].

Таким образом, обобщая все вышеизложенное, есть основания заключить, что в условиях экономического кризиса для российского рынка аптечной косметики характерно смещение в сторону национальной продукции. При этом сегмент демонстрирует перспективность и привлекательность для мировых лидеров косметической промышленности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Фитисова А.И., Немятых О.Д., Наркевич И.А., Дрозд М., Евтушенко Е.Н. Ключевые регуляторные аспекты функционирования мирового фармацевтического рынка в сегменте косметических средств // Фармация. – 2016; 4(65): 6-10.

2. Nemyatyh O.D., Makhmudzanova K.S., Fitisova A.I. Peculiarities regulatory the handing of cosmetics in the pharmaceutical sector // Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2015. – С. 155-156.

3. Фармацевтический рынок России. Итоги 2015 года: аналитический отчет. – М.: ЗАО Группа «ДСМ», 2016. – 124 с.

4. Российский фармацевтический рынок: итоги 2015 года. Специальное издание. – М.: Ремедиум, 2016. – С. 196-200.

5. Александрова К.Ю., Руденко О.Н. Финансовая стратегия развития парфюмерно-косметической промышленности // Современные научные исследования и инновации. 2016. № 2 [Электронный ресурс]. URL: http://web.snauka.ru/issues/2016/02/62897 (дата обращения 15.09.2016).

6. Немятых О.Д., Фитисова А.И Пути формирования единого подхода в регулировании обращения косметической продукции на международном // Сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». – СПб, 10-11 ноября 2015 г. – С. 320-321.

7. Широкова И. Факторы роста и прогнозы развития российского рынка дермокосметики // Ремедиум. – 2012;11: 22-27.

8. Фитисова А.И., Немятых О.Д. Организационные аспекты государственного регулирования обращения аптечной косметики в Российской // Материалы III научно-практической интернет-конференции с международным участием «Товароведческий анализ товаров ограниченного аптечного ассортимента». – Харьков, 15 апреля 2016 г. – С. 56-58.

9. Фитисова А.И., Немятых О.Д. Сравнительный анализ моделей регуляторной политики европейского и российского рынков в сегменте косметических // Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». – СПб, 25-26 апреля 2016 г. – С. 875-878.

## КЛАССИФИКАЦИЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РАМКАХ АНАЛИЗА РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

**Халимова А.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Представлены различные классификации биотехнологических лекарственных препаратов, которые могут быть использованы в рамках анализ данного сегмента фармацевтического рынка. Даны определения некоторым классам соединений, таким как коагулянты, цитокины и моноклональные антитела.

***Ключевые слова:*** *биотехнология, российский фармацевтический рынок, биотехнологические лекарственные препараты.*

Биотехнология как наука и как промышленная отрасль развивается быстрыми темпами, поэтому расширяется не только ее номенклатура (то есть появляются новые лекарственные вещества), но и ассортимент биотехнологических лекарственных препаратов (ЛП) за счет появления новых лекарственных форм и способов доставки действующих веществ. В связи с этим для проведения объективного анализа рынка лекарственных препаратов биотехнологического происхождения требуется использование классификации данной категории лекарств. Одним из вариантов решения данной задачи является использование классификации, предложенной международной консалтинговой компанией Frost&Sullivan [1], в соответствии с которой биотехнологические лекарственные препараты подразделяются на цитокины (интерфероны, эритропоэтины), гормоны, коагулянты ( в том числе факторы свертывания крови), ингибиторы протеинкиназ, моноклональные антитела, вакцины, антибиотики и бактериофаги.

К антибиотикам относятся продукты обмена любых организмов, способные избирательно убивать или подавлять рост и развитие микроорганизмов [2]. Цитокины представляют собой разнородную группу белков, с небольшой молекулярной массой, которые участвуют в межклеточной передаче сигналов, преимущественно иммунной системы. К ним относятся интерфероны, интерлейкины и колониестимулирующие факторы, среди которых наиболее изучен эритропоэтин. Моноклональные антитела – это антитела, вырабатываемые иммунными клетками, произошедшие из одного клеточного клона. Производятся с помощью гибридомной технологии, в которой продуцентом является клетка гибрид, состоящая из нормальной клетки (лимфоидной), способной к синтезу иммуноглобулинов, и опухолевой клетки, способной к бесконечному делению. Биотехнологическим путем получают гормоны пептидной и стероидной структуры. Гормоны пептидной природы – соматропин (гормон роста), соматостатин (используется при лечении опухолевых заболеваний) и инсулин (снижает содержание глюкозы в крови). Инсулин бывает быстрый и медленный; получить его можно четырьмя методами – полусинтетическим (используется инсулин свиньи и синтезированный кусочек человеческого инсулина, соединяют химическим путем), биоинженерным способом (культивация рекомбинантной E.coli, которая синтезирует проинсулин), из природного сырья (поджелудочные железы коров и свиней, однако, их инсулин незначительно отличается от человеческого и поэтому вызывает иммунный ответ) и синтетическим методом путем химического синтеза. Гормоны стероидной природы получают с помощью биотрансформации полупродуктов, в основном, природных стеринов или стероидов. Коагулянты крови, они же гемостатики, делят на две группы – прямого и непрямого действия. Факторы свертывания крови относятся к первой группе, в большинстве представлены белками, но есть и другие вещества

(например, ионы кальция). Биотехнологическим путем получают фактор свертывания крови VIII и IX. Вакцины известны довольно давно, но с биотехнологической точки зрения интерес возник в связи с возможностью создания безопасных, невирулентных вакцин, которые создают полноценный иммунитет. К ним относят вакцины, полученные из штаммов микроорганизмов с делегированными (вырезанными) участками ДНК, которые отвечали за вирулентность, и ДНК-вакцины, состоящие из молекул ДНК или ее кусочков. Эти кусочки встраиваются в клетки человека и запускается синтез иммунных белков.

В некоторых источниках для анализа рынка биотехнологических лекарственных препаратов рекомендуется их классифицировать на три группы по типу использования [3]:

1. Лекарственные препараты – аминокислоты и препараты на их основе, антибиотики, ферменты, коферменты, крове- и плазмозаменители, гормоны стероидные и полипептидные, алкалоиды.

2. Средства для профилактики – вакцины, анатоксины, иммуномодуляторы, интерфероны, сыворотки и нормофлоры.

3. Диагностические средства – диагностикумы ферментные и иммунные, препараты на основе моноклональных антител и иммобилизованных клеток.

В данной классификации интерфероны являются эндогенными иммуномодуляторами, а анатоксины – одним из видов вакцин, что делает их выделение в отдельные подгруппы нецелесообразным.

Еще одним возможным вариантом классификации биотехнологических лекарственных препаратов является их деление на белковые молекулы (составляют большую часть всех получаемых веществ, в эту группу входят: моноклональные антитела, аминокислоты, пептидные гормоны (инсулин вообще занимает почти треть от всех производимых биотехнологических лекарственных препаратов), ферменты, частично коферменты (так как могут содержать атомы металлов в активном центре), факторы свертывания крови, цитокины)) и вещества небелковой природы – нуклеиновые кислоты, алкалоиды, антибиотики, вакцины, гормоны стероидные.

Существует классификация биотехнологических лекарственных препаратов, подразделяющая их в зависимости от технологии их производства. Есть вещества, которые получают только методами биотехнологии и есть те, которые получают комбинированием различных методов. «Чистыми» биотехнологическими продуктами можно назвать моноклональные антитела, так как их полностью производят клетки-продуценты, некоторые антибиотики, ферменты, гликозиды женьшеня (панаксозиды), алкалоиды раувольфии змеиной [4]. Во многих же технологических цепочках биообъекты занимают одно или несколько звеньев, причем в данном случае возможны два варианта. В первом из них сначала получают

полупродукт с помощью биообъекта, который затем подвергают химической модификации, что характерно, например, для полусинтетических антибиотиков. Другой вариант состоит в том, что живые организмы сами проводят биотранформацию молекулы, например, при синтезе стероидных гормонов – из гидрокортизона в преднизолон или при синтезе цианкобаламина из 5,6-диметилбензимидазола.

В настоящее время существует большое разнообразие классификаций биотехнологических лекарственных препаратов, подразделяющих их на различные группы. При этом важной исследовательской задачей является разработка классификации лекарств биотехнологического происхождения, которая была бы оптимальной с точки зрения проведения анализа данного сегмента фармацевтического рынка.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Обзор рынка биотехнологий в России и оценка перспектив его развития [Электронный ресурс] // Frost&Sullivan. – 2014. – 69 с.

2. Загоскина Н.В., Назаренко Л.В., Калашникова Е.А., Живухина Е.А. Биотехнология: теория и практика: учебное пособие для ВУЗов / под ред. Н.В. Загоскиной, Л.В. Назаренко. – М.: Оникс, 2009. – 496 с.

3. Катлинский, А.В., Сазыкин Ю.О., Орехов С.Н., Чакалева И.И. Курс лекций по биотехнологии [Электронный ресурс] // Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. – Москва, 2005. – 152 с.

4. Каухова И.Е., Марченко А.Л. Биотехнология растительных тканей: методическое пособие к лабораторным работам. – СПб.: СПХФА, 2003. – 64 с.

## АНАЛИЗ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОБРАЗОВ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ В РЕКЛАМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Хузин Д.Р.**
**Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация**

В данной статье проанализированы правовые нормы и материалы судебной практики по использованию образов медицинских и фармацевтических работников в рекламе лекарственных средств.

***Ключевые слова:*** *реклама, лекарственные средства, образы медицинских и фармацевтических работников.*

Согласно Федеральному закону от 13.03.2006 № 38-ФЗ «О рекламе», реклама – это информация, распространенная любым способом, в любой форме и с использованием любых средств, адресованная неопределенному кругу лиц и направленная на привлечение внимания к объекту рекламирования, формирование или поддержание интереса к нему и его продвижение на рынке.

Реклама лекарственных средств является одним из основных методов, способствующих увеличению их продаж [1]. Однако, несмотря на наличие в Федеральном законе от 13.03.2006 № 38-ФЗ «О рекламе» отдельной статьи, посвященной рекламе лекарственных средств, в данном нормативном правовом акте не рассмотрены некоторые аспекты, играющую важную роль в рекламировании лекарственных средств.

Целью данного исследования является анализ правовых аспектов использования в рекламе лекарственных средств образов медицинских и фармацевтических работников.

Согласно пункту 4 части 5 статьи 5 Федерального закона от 13.03.2006 № 38-ФЗ «О рекламе», в рекламе не допускается использование образов медицинских и фармацевтических работников, за исключением такого использования в рекламе медицинских услуг, средств личной гигиены, в рекламе, потребителями которой являются исключительно медицинские и фармацевтические работники, в рекламе, распространяемой в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, в рекламе, размещенной в печатных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников.

Таким образом, использование образов медицинских и фармацевтических работников в рекламе лекарственных средств допускается только в случаях, если:

1) потребителями такой рекламы являются исключительно медицинские и фармацевтические работники;

2) такая реклама распространяется в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий;

3) такая реклама размещается в печатных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников.

Таким образом, несмотря на то, что целевой аудиторией рекламы лекарственных средств являются посетители аптек [2], реклама лекарственных средств, использующая образ(ы) медицинских и/или фармацевтических работников, может быть направлена только на непосредственно медицинских и/или фармацевтических работников. При этом не имеет значения, отпускается данное лекарственное средство по рецепту или без рецепта.

При этом необходимо отметить, что данная правовая норма не содержит каких-либо запретов на остальное содержание рекламной информации. Очевидно, что поскольку единственно разрешенной целевой аудиторией для рекламы лекарственных средств, использующей образ(ы) медицинских и/или фармацевтических работников, являются специалисты здравоохранения, то в такой рекламе может быть использована любая информация, направленная на привлечение внимания к рекламируемым лекарственным средствам, формирование или поддержание интереса к ним и их продвижение на рынке, в том числе и информация о применяемых методах контроля качества при производстве данных лекарственных средств [3].

В то же время ни Федеральный закон от 13.03.2006 № 38-ФЗ «О рекламе», ни остальные подзаконные нормативные правовые акты не устанавливают, что именно можно считать использованием в рекламе образов медицинских и фармацевтических работников.

Так, в рамках административного производства Управлением Федеральной антимонопольной службы по Республике Коми, в соответствии с пунктом 35 Правил рассмотрения антимонопольным органом дел, возбужденных по признакам нарушения законодательства Российской Федерации о рекламе, в связи с необходимостью получения заключения специалистов по рассматриваемым обстоятельствам дела был направлен запрос в Федеральную антимонопольную службу России. В ответ на запрос заместителем руководителя Федеральной антимонопольной службы России дан ответ, в котором сообщается, что визуальным использованием образов медицинских и фармацевтических работников в рекламе является изображение в рекламе данных лиц (включая неизвестных или вымышленных), в том числе демонстрация частей тела, силуэтов и тому подобное [4].

Таким образом, реклама лекарственных средств, содержащая вышеуказанные визуальные использования образов лиц, которые не могут быть разграничены с образами медицинских и/или фармацевтических работников (включая неизвестных или вымышленных), может быть признана рекламой, в которой используются образы медицинских и/или фармацевтических работников. Следовательно, если в отношении такой рекламы не были соблюдены обязательные требования, установленные Федеральным законом от 13.03.2006 № 38-ФЗ «О рекламе» и приведенные выше, данная реклама с большой долей вероятности будет признана ненадлежащей, т.е. нарушающей требования данного Федерального закона.

Необходимо отметить, что нарушение установленных законодательством требований к рекламе лекарственных средств образует состав административного правонарушения, предусмотренного частью 5 статьи 14.3 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях, и влечет наложение административного штрафа на граждан в раз-

мере от 2 000 до 2 500 рублей; на должностных лиц – от 10 000 до 20 000 рублей; на юридических лиц – от 200 000 до 500 000 рублей.

Заключение. По результатам проведенного исследования можно сделать ряд выводов:

1. Реклама лекарственных средств, использующая образ(ы) медицинских и/или фармацевтических работников, может быть направлена только на непосредственно медицинских и/или фармацевтических работников. При этом не имеет значения, отпускается данное лекарственное средство по рецепту или без рецепта.

2. Реклама лекарственных средств, содержащая образы лиц, которые не могут быть разграничены с образами медицинских и/или фармацевтических работников (включая неизвестных или вымышленных), может быть признана рекламой, в которой используются образы медицинских и/или фармацевтических работников.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ибрагимова Г.Я., Реклама и выкладка лекарственных препаратов. Правовое регулирование // Новая аптека. – 2015; № 1-4: 45-49.

2. Ибрагимова Г.Я., Гайсаров А.Х. Особенности восприятия рекламы. Социологическое исследование // Новая аптека. – 2015; № 1-3: 13-18.

3. Гайсаров А.Х. Использование информации о применяемых методах контроля лекарственных средств в рекламе // Современные направления развития медицины 2014: сборн. ст. Международной научно-практической конф. – Брянск., 2014. – С. 240-245.

4. Постановление Второго арбитражного апелляционного суда от 19.10.2015 № 02АП-7122/2015 по делу № А29-8796/2014.

## ВЛИЯНИЕ НОВОГО КАРБОНИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО ХИНАЗОЛИНА НА ФОРМИРОВАНИЕ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ

**Цибизова А.А.[1], Самотруева М.А.[1], Озеров А.А.[2], Тюренков И.Н.[2]**
**[1]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация**
**[2]ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Российская Федерация**

Изучено влияние нового производного хиназолина под лабораторным шифром «VMA1304» на формирование реакций гиперчувствительности за-

медленного типа и прямой гемагглютинации, отражающих соответственно активность клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Установлено, что исследуемое соединение оказывает стимулирующее влияние на показатели клеточного и гуморального звена первичного иммунного ответа.

***Ключевые слова:*** *иммунотропные свойства, производные хиназолина, реакция гиперчувствительности замедленного типа, реакция прямой гемагглютинации.*

**Введение.** Доказано, что в патогенезе заболеваний различной этиологии, как инфекционной, так и соматической, немало важную роль играют изменения иммунитета. При этом, отмечается что не только иммуносупрессия, но и гиперактивация иммунной системы могут стать причиной развития патологии [1], в связи с чем актуальной в настоящее время остается проблема создания иммунокорригирующих средств [4]. Одним из направлений поиска подобных препаратов является синтез и изучение производных пиримидина, в том числе и вновь синтезированных карбонильных производных хиназолина [2, 3]. Данные соединения, наряду со своей широкой фармакологической активностью, отличаются безопасностью, обусловленной сходством со структурой оснований нуклеиновых кислот [4].

В настоящее время научным коллективом Волгоградского государственного медицинского университета и Астраханского государственного медицинского университета проводится исследование иммунотропных свойств нового производного пиримидина 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил] хиназолин-4(3*H*)-он под лабораторным шифром «ВМА–13–04».

Целью данной работы явилось изучение влияние нового карбонильного производного хиназолина «ВМА–13–04» на формирование иммунных реакции на фоне циклофосфановой иммуносупрессии.

**Материалы и методы.** Эксперименты были проведены на мышах линии СВА обоего пола 3-4 мес. возраста. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ З 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ №199н от 01.04.2016г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Животные были разделены на группы (n=9-10): в качестве контроля I рассматривали животных, получавших эквиобъем дистиллированной воды; контролем II служили мыши, получавшие циклофосфан (в дозе 150 мг/кг, внутрибрюшинно, однократно); опытные животные получали опытные животные, которые получали внутрибрюшинно производное пиримидина «ВМА–13–04» в дозе 34 мг/кг в течение 3-х дней.

При постановке реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) животных иммунизировали подкожно эритроцитами барана (ЭБ) в дозе $2x10^7$ в 0,2 мл физиологического раствора. Разрешающую дозу антиге-

на – $1x10^8$ ЭБ в объеме 20 мкл вводили на 5 день после сенсибилизации под апоневротическую пластинку одной из задних конечностей («опытная» лапа), в контрлатеральную («контрольную» лапу) – физиологический раствор. Учет интенсивности местной реакции проводили через 24 ч, подсчитывая индекс реакции ГЗТ (ИР) по формуле: $ИР = (М_о – М_к) / М_к \times 100\%$, где $М_о$ – масса «опытной» лапы, $М_к$ – масса «контрольной» лапы.

При постановке реакции прямой гемагглютинации (РПГА) иммунизацию животных проводили однократным внутрибрюшинным введением ЭБ в дозе $5x10^8$ в 100 мкл физ.раствора. Через 7 дней после иммунизации получали сыворотку. Для инактивации комплемента сыворотку прогревали при t = 56˚С в течение 30 мин. Реакцию гемагглютинации проводили в 96-луночных планшетах. Для подавления неспецифического связывания антител реакцию ставили в 50 мкл разводящей жидкости (0,5% раствора бычьего сывороточного альбумина, приготовленного на физ.растворе), в которой последовательно двукратно разводили исследуемые сыворотки. После разведения сывороток в лунки вносили по 25 мкл 1% взвеси ЭБ. Предварительный учет результатов РПГА производили через 1 час инкубации при t = 37˚С, затем планшеты переставляли в холодильник при t + 4˚С и через 18 часов реакцию учитывали окончательно. Титр антител (наибольшее разведение сыворотки, при котором наблюдается агглютинация ЭБ) выражали в среднегеометрических показателях.

Результаты были обработаны статистически с применением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Принимали во внимание эффекты при $p<0,05$.

**Результаты и обсуждение.** Результаты изучения влияния нового карбонильного производного хиназолина «ВМА–13–04» на формирование иммунных реакции, полученные в ходе исследования, представлены в таблице.

Таблица

Влияние нового карбонильного производного хиназолина «ВМА–13–04» на показатели РГЗТ и РПГА

| Шифр соединения | Индекс РГЗТ (M±m; %) | Титр антител РПГА |
|---|---|---|
| Контроль I (вода дистиллированная) | 17,70±2,00 | 1,11±0,09 |
| Контроль II (циклофосфан) | 9,38±1,40* | 0,34±0,06* |
| «ВМА–13–04» (34 мг/кг) + циклофосфан | 23,34±2,60** | 1,38±0,16** |

*Примечание*: * – степень достоверности относительно контроля I, **– степень достоверности относительно контроля II.

При введении циклофосфана отмечалось снижение индекса РГЗТ и титра антител на 53% ($p<0,05$) и 30% ($p<0,05$) соответственно.

Введение соединения под лабораторным шифром «ВМА–13–04» привело к повышению индекса реакции ГЗТ на 48% по сравнению с контролем II ($p<0,05$) и на 31% по сравнению с контролем II. Титр антител в РПГА увеличился на 24% относительно контроля I ($p>0,05$) и в 4 раза относительно контроля II ($p<0,05$).

Таким образом, изучаемое новое карбонильное производное хиназолина «ВМА–13–04» оказывало стимулирующее влияние на показатели клеточного и гуморального звена первичного иммунного ответа, восстанавливая показатели реакций гиперчувствительности замедленного типа и прямой гемагглютинации.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Александровский, Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 256 с.

2. Цибизова А.А., Тюренков И.Н., Самотруева М.А., Озеров А.А., Глухова Е.Г. Оценка иммунотропных свойств нового производного пиримидина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013; 11: 71-72.

3. Цибизова А.А., Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Озеров А.А., Глухова Е.Г. Изучение иммунотропного действия нового производного пиримидина в аспекте «доза-эффект» // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2015; 46-47: 86-93.

4. Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренков И.Н. Фармакологическая активность производных пиримидинов // Астраханский медицинский журнал. – 2015; 1: 12-29.

5. Самотруева М.А., Овчарова А.Н., Тюренков И.Н. Иммунокорригирующие свойства фенибута // Вестник новых медицинских технологий. – 2008; 3:168-169.

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ВЫСОКОКОНЦЕТРИРОВАННЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

**Цукур А.А.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Разработана готовая фармацевтическая композиция кандидата моноклонального антитела на основе результатов исследования его физико-химической стабильности в присутствии ряда вспомогательных веществ.

***Ключевые слова:*** *Виды физико-химической стабильности моноклональных антител и способы их изучения. Разработка готовой фармацевтической композиции моноклонального антитела на основе результатов исследования его термической и коллоидной стабильности в присутствии ряда вспомогательных веществ.*

Моноклональные антитела являются биологически активными веществами, используемыми в диагностике и терапии заболеваний. Помимо специфической активности, к данным соединениям предъявляются дополнительные требования, в том числе чистота и стабильность. Содержание специфических и неспецифических примесей в препаратах антител определяется технологией их получения, однако стабильность может зависеть от нескольких факторов, таких как структуры молекулы, технологии получения, состава вспомогательных веществ, вида первичной упаковки и условий хранения. Изучение стабильности биологически активных веществ, в том числе моноклональных антител, является неотъемлемой частью процесса их разработки и производства.

Физико-химическая стабильность антител подразделяется на несколько видов: химическая (постоянство химической структуры), коллоидная (физическая, постоянство фракционного состава), термическая (устойчивость к нагреванию). Той или иной вид стабильности моноклонального антитела можно оценить с применением стрессовых условий, в ходе которых нарабатываются специфические примеси и проводится их анализ. [1]

**Экспериментальная часть.** Для оценки физико-химической стабильности кандидата в присутствии стабилизирующих агентов исследовали коллоидную и термическую стабильности.

Растворимость моноклональных антител является необходимым условием при изготовлении лекарственных средств на их основе. В настоящее время наблюдается растущий спрос на использование препаратов высококонцентрированных жидких антител для подкожного введения в связи с удобством их применения по сравнению с растворами для внутривенного введения. Именно для высококонцентрированных белков изучение коллоидной стабильности особенно важно, так как при увеличении концентрации белка в растворе усиливается их склонность к изменению фракционного состава и агрегированию.

Коллоидную стабильность белков возможно изучить с помощью ряда методов, такие как шейк-тест, замораживание, прямое концентрирование и «ПЭГ-агрегация».

Для анализа был выбран метод «ПЭГ-агрегации», который позволяет смоделировать концентрирование раствора моноклонального антитела, а также определить его стабильность при высоких концентрациях. Метод

базируется на добавлении к раствору белка инертного синтетического полимера (в данном случае полиэтиленгликоля) в разных концентрациях с последующим определением концентрации ПЭГ, при которой белок переходит в осажденное состояние. Для одного образца готовят ряд растворов из 6 – 12 лунок, в каждую из которых переносят определенный объем образца, 25 % раствора ПЭГ в соответствующем составе плацебо, а также растворы плацебо таким образом, чтобы в каждой лунке содержалось фиксированное количество белка, а также градиент концентраций ПЭГ (от 0 % до 20 %). Чем менее стабилен образец, тем при меньшей концентрации ПЭГ он будет образовывать видимые агрегаты (опалесценцию). [2]

Наравне с коллоидной стабильностью, большое значение имеет термическая стабильность белков, которую можно исследовать с помощью таких методов, как термострес и определение точки агрегации белка. В работе был выбран метод «Термострес 50°С», который позволяет осуществлять оценку склонности моноклонального антитела к деградации при продолжительном температурном воздействии, которое увеличивает скорость химических реакций и отражает поведение белка в долгосрочной перспективе при более низких температурах. [3] После прогрева определяют показатели качества раствора с помощью аналитических методов. Образование специфических примесей, то есть наличие агрегатов и фрагментов в исследуемом образце, возможно определить методом гель-фильтрационной ВЭЖХ, основанной на разделении молекул по их размерам. Кроме того, определяют соотношение кислотных, основной и щелочных фракций (кислотно-щелочной профиль) на приборе Caliper LabChip GX II.

Все виды стабильности антител оказывают комплексное влияние на биологическую стабильность, которая заключается в сохранении специфической активности антител при всех видах стресса, в том числе их производстве, хранении и транспортировке.

Повышение стабильности белка может быть достигнуто с помощью ряда методов. Наиболее применимым и приемлемым считается изменение состава окружающей среды, а именно состава вспомогательных веществ. [4]

**Результаты и их обсуждение.** На первом этапе исследование стабильности антитела проводили в двух самых распространенных для подкожного введения буферных растворах: фосфатном и ацетатном, которые были выбраны с учетом изоэлектрической точки белка, особенности введения, а также потенциальной болезненности.

Оба исследуемых буферных раствора обладают хорошими термостабилизирующими свойствами, так как прирост примесей после термострессса укладывается в требования внутренней спецификации. Однако, в ацетат-

ном составе наблюдается меньший сдвиг кислотно-щелочного профиля моноклонального антитела и меньший прирост примесей. Также ацетатный буферный раствор в большей степени обеспечивает коллоидную стабильность, чем состав на основе фосфата. В связи с этим, для дальнейшей разработки выбран 5 мМ ацетатный буферный раствор, pH 5.0.

На следующем этапе разработки проводился выбор стабилизирующего агента, выполняющего функцию осмотического агента и увеличивающий срок годности. В качестве осмотических агентов были выбраны трегалоза, маннитол, сахароза, сорбитол, пролин и хлорид натрия. Все исследуемые составы, кроме ацетатного буферного раствора с добавлением хлорида натрия, обеспечивают достаточную коллоидная стабильность моноклонального антитела. Однако наилучшая термическая стабильность наблюдается в составе с сорбитолом, так как в присутствии этого осмолитика прирост примесей и изменение профиля кислот и щелочей минимальны.

В связи с этим, для следующего этапа исследования, а именно выбора дополнительных стабилизаторов, был выбран следующий состав: 5 mM ацетатный буферный раствор с добавлением сорбитола.

Затем осуществлялся подбор стабилизирующего вспомогательного вещества, которое повышает агрегационную стабильность и обеспечивает достаточную коллоидную стабильность. В качестве вспомогательных веществ были выбраны полисорбат 80, Kolliphor P188, глицин, аргинин, метионин и эдетат натрия в различных концентрациях. При проведении исследования было выявлено, что коллоидная стабильность белка обеспечивается в составах с добавлением полисорбата 80, Kolliphor P188, глицина и метионина в различных концентрациях. Повышение агрегационной стабильности моноклонального антитела по сравнению с образцом в ацетатном буферном растворе с сорбитолом наблюдается в составах с добавлением 10 mM и 30 mM метионина, так как в данных составах прирост примесей и изменение кислотно-щелочного профиля минимальны. При этом наилучшие показатели наблюдаются в составе, содержащем 10 mM метионин.

По результатам исследования выбрана стабильная финальная композиция, состоящая из антитела-кандидата в концентрации 100 мг/мл, 5 мМ ацетатного буферного раствора с pH 5.0, 40 мг/мл сорбитола и 10 мМ метионина.

**Выводы.** В ходе исследования проведена оценка физической и коллоидной стабильности моноклонального антитела в различных составах с помощью новейших скрининговых методов.

По результатам оценки коллоидной и термической стабильности разработан стабильный состав вспомогательных веществ для активной

фармацевтической субстанции и готовой лекарственной формы высококонцентрированного препарата моноклонального антитела, включающий в себя антитело в концентрации 100 мг/мл, 5 мМ ацетатный буферный раствор с pH 5.0, сорбитол в концентрации 40 мг/мл и 10 мМ метионин.

Состав фармацевтической композиции выбран с учетом необходимости получения препарата для безболезненного подкожного введения. Данный состав обеспечивает минимальное агрегато- и фрагментообразование, а также минимальный сдвиг кислотно-щелочного профиля антитела, поэтому он является перспективным для использования в доклинических испытаниях и дальнейшей фармацевтической разработке готового лекарственного препарата.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Zhiqiang An. Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic. Copyright – 2009. – С. 677-693.2. «Молодая фармация – потенциал будущего, Санкт-Петербург, 14-15 апреля 2014 г.» – СПб.: Изд-во СПХФА. 2014.- С.603.

2. Сроки годности лекарственных средств. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том 1. Москва. 2015. ОФС.1.1.0009.15. С. 192-206.

3. Бохэк Л.К., Бадкар А.В., Лэри А.Л. Стабильный жидкий препарат антитела. Патентный поиск. 2012-2016 [Электронный ресурс] /URL: http://www.findpatent.ru/patent/251/2518278.html.

## СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4,4А- И 3,4-ДИГИДРОКСАНТОНА

**Чернов Н.М., Кошевенко А.С., Шутов Р.В., Ананьева Е.П., Яковлев И.П.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Реакция Дильса-Альдера явилась удобным подходом к синтезу неизвестных ранее 4,4а- и 3,4-дигидроксантонов. Установлены основные критерии, определяющие эффективность разработанного метода получения дигидроксантонов. Синтезированные 4,4а-производные обладают выраженным антимикробным действием в отношении *St. aureus*, причем после изомеризации 4,4а-дигидроксантонов в 3,4-производные бактерицидная активность пропадает.

***Ключевые слова:*** *реакция Дильса-Альдера, диеновый синтез, винилхромон, дигидроксантон, противомикробная активность.*

На данный момент известно большое количество полифункциональных ксантонов, найдены методы их выделения и синтеза, описаны различные виды биологической активности [1]. В то же время гораздо менее изучены синтез и свойства их частично гидрированных производных, несмотря на то, что у известных тетра- и дигидроксантонов (рис. 1) обнаружена значимая противоопухолевая и противомикробная активность [2, 3].

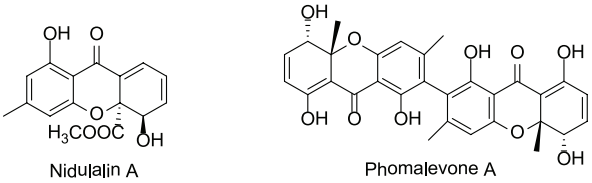



Рисунок 1. Природные 4,4а-дигидроксантоны.

Разработке методов синтеза дигидроксантонов препятствует склонность их к ароматизации и превращению таким образом в ксантоны или бензофеноны [4, 5].

Нами изучалось взаимодействие электронодефицитных диенов **1a-e** с енамином **2** (рис. 2). По мере прохождения реакции Дильса-Альдера выделяющийся пирролидин связывался карбоксильной группой с образованием устойчивых солей 4,4а-дигидроксантонов **3a-e**. Данные соли, как правило, не выделялись, и после подкисления реакционной массы соляной кислотой были выделены свободные карбоновые кислоты **4a-e**.

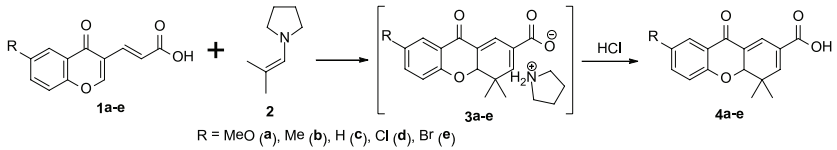



Рисунок 2. Синтез производных 4,4а-дигидроксантонов **4a-e**

Варьирование условий реакции позволило установить зависимость между структурой реагентов, временем реакции и выходами дигидроксантонов **4a-e**. Выяснено, что на скорость реакции значительно влияет заместитель в положении 6 диена: введение в диен электронодонорных заместителей (MeO, Me) приводит к резкому замедлению реакции и падению выходов дигидроксантонов. С другой стороны, введение в структуру диенов электроноакцепторных галогенов повышает скорость реакции и

выход продуктов вплоть до 70-80%. Наблюдаемая зависимость времени процесса от характера заместителя в диенах характеризует исследуемую реакцию как реакцию Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями. Затем по схеме (рис. 3) был выполнен синтез соответствующих сложных эфиров **5a-e**.

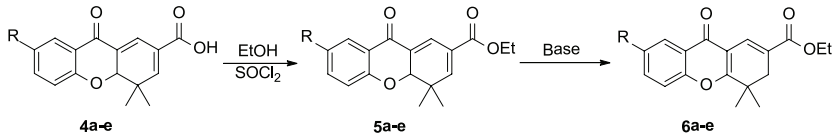



Рисунок 3. Синтез и изомеризация 4,4a-дигидроксантонов **5a-e.**

Известно, что 4,4a-дигидроксантоны способны претерпевать 1,5-сигматропную перегруппировку [4]. Нами впервые показано, что данную реакцию активируют основания: выдерживание 4,4a-дигидроксантонов **5a-e** в присутствии ди- или триэтиламина приводило с количественными выходами к 3,4-дигидропроизводным **6a-e**. Вместе с тем, при измерении температуры плавления соединений **4a-e** обнаружено, что после кратковременного расплавления данные вещества кристаллизовались, образуя соответствующие 3,4-дигидроксантоны **7a-e**. Строение полученных соединений доказано методами спектроскопии ЯМР $^{1}H$, $^{13}C$, [$^{1}H$, $^{13}C$]-HMQC, ROESY, COSY и монокристального рентгеноструктурного анализа.

Предварительные испытания соединений **4-7d** на противомикробную активность были выполнены на кафедре микробиологии СПХФА и представлены в таблице 1. Из полученных данных следует, что 4,4a-дигидроксантоны **4d** и **7d** обладают выраженным бактерицидным действием в отношении грамположительных культур *St. aureus* и *Bac. subtilis*. В то же время после их изомеризации в 3,4-дигидроксантоны **5d** и **6d**, противомикробная активность исчезает.

Таблица 1.

Противомикробная активность
некоторых синтезированных дигидроксантонов

| **Вещество** | **МИК, мкг/ мл** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ***St. aureus*** | ***Bac. subtilis*** | ***Ps. aerugenosa*** | ***C. albicans*** |
| **4d** | 1 | 0.2 | 125 | >500 |
| **5d** | 64 | 250 | 250 | 250 |
| **6d** | 250 | 250 | 250 | 250 |
| **7d** | 12 | 64 | 250 | 250 |

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Khan M.T.H., Ather A. Advances in Phytomedicine. – Amsterdam: Elsevier, 2006. – P. 236-255.

2. Trisuwan K., Rukachaisirikul V., Borwornwiriyapan K. et al. Benzopyranone, benzophenone, and xanthone derivatives from the soil fungus *Penicillium citrinum* PSU-RSPG95 // Tetrahedron Lett. – 2014; 55: 1336-1338.

3. Fujimoto H., Asai T., Kim Y.-P. et al. Nine Constituents Including Six Xanthone-Related Compounds Isolated from Two Ascomycetes, *Gelasinospora santi-florii* and *Emericella quadrilineata*, Found in a Screening Study Focused on Immunomodulatory Activity // Chem. Pharm. Bull. – 2006; 54(4): 550-553.

4. Bodwell G.J., Hawco K.M., da Silva R.P. Electron Deficient Dienes 3: Rapid Access to 2-Hydroxybenzophenones via Inverse Electron Demand Diels–Alder-Driven Domino Reactions of a Chromone-Fused Electron Deficient Diene with Enamines // Synlett. – 2003, 2: 179-182.

5. Eschenbrenner-Lux V., Küchler P., Ziegler S. et al. An Enantioselective Inverse-Electron-Demand Imino Diels–Alder Reaction // Angew. Chem. – 2014; 126: 2134-2137.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОЙ СОВМЕСТИМОСТИ ДВУХ СУБСТАНЦИЙ В ОДНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

**Шадрин А.А., Крамаренко П.С., Флисюк Е.В., Кириллова Е.Н.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В данной работе была исследована возможность создания единой комбинированной лекарственной формы, содержащей рамиприл и лерканидипин, исходя из их стабильности. В ходе работы были наработаны, поставлены на хранение и проанализированы бинарные смеси, образцы полупродуктов и готовой продукции. Был сделан вывод о необходимости использовании технологии двухслойных таблеток.

***Ключевые слова:*** *рамиприл, лерканидипин, совместимость, двухслойные таблетки.*

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения как в Российской Федерации, так и во всем мире [1]. Применение комбинированных лекарственных средств при лечении АГ усиливает органопротек-

цию, поскольку при воздействии на органы-мишени наблюдается взаимодополняющий эффект, а также нивелируются отрицательные эффекты [2].

Основной задачей любой фармацевтической разработки является получение качественного, эффективного и безопасного препарата. Поэтому при разработке комбинированных лекарственных средств одним из обязательных этапов исследования является совместимость действующих веществ между собой [3].

**Объектом исследования** данной научной работы являются двухслойные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, для лечения АГ на основе таких активных фармацевтических субстанций, как рамиприл и лерканидипин, которые относятся к классу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов кальциевых каналов (БКК) соответственно. Комбинация ИАПФ и БКК, согласно Российским рекомендациям по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК, рекомендациям Европейского общества кардиологов, рекомендациям AmSosHypert, относится к рациональным комбинациям гипотензивных препаратов.

**Цель данной работы** – исследование химической совместимости рамиприла и лерканидипина в одной твердой лекарственной форме.

Рамиприл – лекарственное вещество для лечения артериальной гипертензии, по химическому строению являющееся карбоновой кислотой и относящееся к классу пептидов (рис. 1). Субстанция рамиприла представляет собой белый или почти белый порошок, малорастворимый в воде, и хорошо растворимый в метаноле. Контролируемая примесь рамиприла, рамиприл-дикетопиперазин (или примесь D), образуется при циклизации рамиприла, а также в кислой среде при нагревании. Для уменьшения возможности образования данной примеси, необходима слабощелочная среда, однако существует также продукт щелочного гидролиза – рамиприлат (или примесь E; другая обнаруживаемая примесь). Таким образом, в готовой твердой лекарственной форме рамиприлу необходима слабощелочная среда с минимизацией влаги.

Лерканидипин – лекарственное вещество для лечения артериальной гипертензии, по химическому строению являющееся эфиром карбоновой кислоты и относящееся к классу дифенилметанов. В фармацевтике используется в виде гидрохлорида (рис. 2). Субстанция лерканидипина гидрохлорида представляет собой желтый порошок, практически нерастворимый в воде, и растворимый в метаноле. Лучшую стабильность субстанция проявляет в диапазоне pH 1-8. Также, в лерканидипине под действием света возможно протекание следующих фотохимических реакций: ароматизация дигидропиридинового кольца, формирование нитрозопроизводных и N-деалкилирование. Из этого следует, что лерканидипину требуется слабокислая среда и нежелательно воздействие света. Контролируемая примесь лерканидипина – дегидролерканидипин (или примесь D).

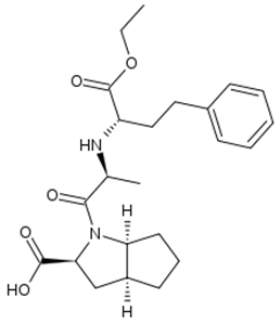


Рисунок 1.
Молекула рамиприла.

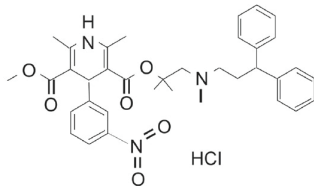


Рисунок 2. Молекула
лерканидипина гидрохлорида.

Согласно литературным данным у субстанций отсутствует взаимодействие функциональных групп, но для устойчивости и стабильности в течение всего срока годности лекарственного препарата рамиприлу и лерканидипину необходимы среды с различной кислотностью.

**Экспериментальная часть.** *Изучение совместимости в смесях.* Первый экспериментальный этап изучения совместимости комбинированного лекарственного препарата заключался в мониторинге образования идентифицированных примесей исследуемых субстанций и, возможно, новых (неидентифицированных) примесей, образующихся при их нахождении в комбинированной лекарственной форме. Для этого были заложены на хранение бинарные смеси (28 смесей) данных субстанций и вспомогательных веществ, приготовленные как в сухом виде, так и при помощи увлажнителей. Перед закладкой на хранение все увлажненные смеси были высушены и измельчены.

Часть смесей, состав которых с большей вероятностью будет использоваться в дальнейшей разработке, были проанализированы через восемь месяцев хранения при нормальных условиях.

Анализ полученных данных показал, что совместимость двух субстанций и вспомогательных компонентов, используемых при создании бинарных смесей, в одной лекарственной форме возможна. Однако, увлажнение рамиприла, а особенно, увлажнение в присутствии лерканидипина дает более высокие примеси [4].

*Изучение совместимости в таблетках.* Поскольку в ходе технологического процесса изготовления твердых лекарственных форм возможны химические взаимодействия ингредиентов, входящих в лекарственный препарат, вторым этапом исследования совместимости рамиприла и лерканидипина стало изготовление таблеток, покрытых пленочной оболоч-

кой, и анализ всех полупродуктов, полученных на каждом этапе производства: гранулятов, масс для таблетирования, таблеток-ядер. [5]

Краткая технология изготовления таблеток заключалась в следующем: гранулят лерканидипина получали на установке кипящего слоя (Midi Glatt, Германия), готовили смесь рамиприла с необходимыми вспомогательными веществами, затем объединяли полученные полупродукты, формируя тем самым единую массу для таблетирования. Далее получали таблетки-ядра на автоматическом однопуансонном таблеточном прессе (CAMBCAVI C&C600B, Китай) и покрывали пленочной оболочкой в машине для нанесения пленочного покрытия (коатере) с перфорированным барабаном (МТС-1, Китай). Помимо готового продукта – таблеток, покрытых оболочкой – были заложены на хранение полупродукты: гранулят лерканидипина, сухая смесь рамиприла, масса для таблетирования, таблетки-ядра.

Через шесть месяцев хранения при нормальных условиях были проанализированы все полупродукты и таблетки, покрытые оболочкой. Результаты анализа приведены в сводной таблице 1.

Таблица 1.

Результаты анализа образования примесей
в полупродуктах и готовых таблетках

| Примеси | Нормы | Смесь или гранулят | Масса для таблетирования | Таблетки-ядра | Таблетки покрытые оболочкой |
|---|---|---|---|---|---|
| | | При изготовлении | | | |
| Контролируемая примесь рамиприла (примесь А, рамиприла метиловый эфир) | не более 0,5 % | 0,03 % | 0,03 % | 0,05 % | 0,05 % |
| Контролируемая примесь рамиприла (примесь D) | не более 5,0 % | 0,18 % | 0,18 % | 0,37 % | 0,41 % |
| Контролируемая примесь лерканидипина (примесь D) | не более 0,3 % | 0,01 % | 0,02 % | 0,04 % | 0,04 % |
| Сумма всех примесей, в т.ч. любых единичных* | не более 6,0 % | 0,65 % | 0,71 % | 1,01 % | 1,12 % |

| Примеси | Нормы | Смесь или гранулят | Масса для таблетирования | Таблетки-ядра | Таблетки покрытые оболочкой |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Через 6 мес. хранения | | | |
| Контролируемая примесь рамиприла (примесь А, рамиприла метиловый эфир) | не более 0,5 % | 0,06 % | 0,22 % | 0,04 % | 0,84 % |
| Контролируемая примесь рамиприла (примесь D) | не более 5,0 % | 0,07 % | 0,55 % | 0,04 % | 1,25 % |
| Контролируемая примесь лерканидипина (примесь D) | не более 0,3 % | 0,13 % | 2,49 % | 0,06 % | 3,40 % |
| Сумма всех примесей, в т.ч. любых единичных* | не более 6,0 % | 0,12 % | 2,63 % | 0,06 % | 3,56 % |

* Примечание: единичные примеси в таблице не указаны, но они входят в общую сумму всех примесей

Полученные данные показывают, что при длительном хранении (не менее 2 лет) примесь рамиприла D и сумма всех примесей превысят норму (при условии, что рост примесей носит линейный характер); процесс нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра практически не влияет на накопление примесей; процесс таблетирования, наоборот, оказывает значительное влияние на накопление примесей; совместное нахождение рамиприла и леканидипина даже в массе для таблетирования тоже влияет на накопление примесей.

Измерение полупродуктов на кислотность показало, что масса для таблетирования (ее водный раствор) имеет pH равный 5,8, что говорит о слабокислой среде, т.е. условие, подходящее для лерканидипина, но неблагоприятное для рамиприла. Кроме того, остаточная влага в грануляте лерканидипина также влияет на накопление примесей. Решением данной проблемы является изготовление двухслойной таблетки, которая позволит максимально изолировать одну субстанцию от другой.

*Изучение совместимости в двухслойных таблетках.* Были наработаны и поставлены на хранение двухслойные таблетки. Технология из-

готовления, за исключением процесса таблетирования, практически не отличается от технологии однослойных таблеток. Качественный состав также не изменился, но к массе для таблетирования, содержащей рамиприл, для повышения щелочности среды был добавлен магния гидроксикарбонат (основной агент). Таким образом, ее pH стал равным 8,1.

Результаты анализа готового продукта и всех полупродуктов при изготовлении представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты анализа образования примесей
в полупродуктах и готовых двухслойных таблетках

| Примеси | Нормы | Смесь или гранулят | Масса для таблетирования | Таблетки-ядра | Таблетки покрытые оболочкой |
|---|---|---|---|---|---|
| | | При изготовлении | | | |
| Контролируемая примесь рамиприла (примесь A, рамиприла метиловый эфир) | не более 0,5 % | 0,02 % | 0,01 % | 0,04 % | 0,04 % |
| Контролируемая примесь рамиприла (примесь D) | не более 5,0 % | 0,07 % | 0,07 % | 0,14 % | 0,18 % |
| Контролируемая примесь лерканидипина (примесь D) | не более 0,3 % | 0,02 % | 0,02 % | 0,05 % | 0,06 % |
| Сумма всех примесей, в т.ч. любых единичных* | не более 6,0 % | 0,28 % | 0,34 % | 0,62 % | 0,65 % |

* Примечание: единичные примеси в таблице не указаны, но они входят в общую сумму всех примесей

Изготовление двухслойных таблеток, а также добавление основного агента к рамиприлу помогло уменьшить количество примесей при изготовлении. Однако процесс таблетирования, тем не менее, оказывает значительное влияние на рост примесей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ваулин Н.А. Комбинированная терапия артериальной гипертонии: фокус на нефиксированные комбинации // CONSILIUM MEDICUM. – 2011; 5: 74-80.

2. Кулигина Ю. Комбинированные препараты – новое слово в лечении артериальной гипертонии с сопутствующей патологией пищеварительного тракта // Фармацевтический вестник. – 2010; 10: 31.

3. Гармонизированное трехстороннее руководство ICH Q8. Vialek Knowledge book. – 2011. – С. 10-12.

4. Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 10-11 ноября 2015 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2015. – С. 490-492.

5. Молдавер Б.Л., Шерстюк Р.А., Сердюкова А.Б., Пивоварова А.С. Несовместимости лекарственных средств. – СПб: СПХФА. – 2003. – С. 45.

## ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ДВУХ СУБСТАНЦИЙ ИЗ ОДНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

**Шадрин А.А., Крамаренко П.С., Флисюк Е.В., Смехова И.Е.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

В данной работе была исследована возможность создания единой комбинированной лекарственной формы, содержащей рамиприл и лерканидипин, которая сможет обеспечить эквивалентную кинетику растворения с референтными препаратами. Обоснован выбор использования технологии двухслойных таблеток, исходя из сравнения профилей высвобождения данных активных фармацевтических субстанций

***Ключевые слова:*** *рамиприл, лерканидипин, двухслойные таблетки, кинетика растворения.*

Испытание «Растворение» является как технологическим, так и биофармацевтическим методом оценки качества лекарственных препаратов, отражающим кинетику растворения активной фармацевтической субстанции (АФС) при высвобождении ее из лекарственной формы, т.е. концентрацию вещества в растворе через определенный промежуток времени. Это испытание широко применяется для проведения сравнительных исследований лекарственных препаратов in vitro – сравнительный тест кинетики растворения (СТКР), с целью уменьшения объема исследований in vivo. СТКР проводится на стадии разработки, например, в целях подтверждения правильности выбора состава препарата и пригодности

процесса производства, что позволяет с большей вероятностью получить положительные результаты изучения биоэквивалентности in vivo [1].

Цель данной работы – проведение СТКР комбинированной лекарственной формы, содержащей две АФС (рамиприл и лерканидипин), в среде растворения для контроля качества и обоснование выбора твердой лекарственной формы в виде двухслойных таблеток.

Рамиприл и лерканидипин – лекарственные средства для лечения артериальной гипертензии. Согласно биофармацевтической классификационной системе (БКС) рамиприл относится к I классу БКС [2], а лерканидипин – к II классу БКС [2].

Выбор подходящих условий для проведения СТКР, которые способствуют постепенному и полному высвобождению АФС из лекарственной формы, был основан на рекомендациях FDA (для рамиприла) и экспериментальных данных: лерканидипин обладает низкой растворимостью и плохой смачиваемостью, поэтому в среду растворения добавили ПАВ и увеличили ее объем до 900 мл. Для определения количества действующих веществ, перешедших в среду растворения, использовали метод ВЭЖХ. Референтными препаратами при исследовании кинетики растворения являлись оригинальные препараты рамиприла (Тритаце®, Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия) и лерканидипина (Занидип®-Рекордати, Рекордати Ирландия Лтд, Ирландия).

Для сравнения профилей растворения использовался коэффициент подобия (f2), который рассчитывался по формуле:

$$f_2 = 50 \cdot \log\left[\left(1 + (1/n)\sum_{i=1}^{n}\left|R_t - T_t\right|^2\right)^{-0,5} \cdot 100\right],$$

где $T_t$ – значения растворения исследуемого ЛП, в процентах, $R_t$ – значения растворения референтного ЛП (препарата сравнения), n – число временных точек.

Кинетика растворения лекарственного вещества считается эквивалентной, если значение фактора сходимости f2 лежит в пределах от 50 до 100. [3].

Исследование сравнительной кинетики растворения проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII (ОФС.1.4.2.0014.15 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм) и Руководству по экспертизе лекарственных средств, том III.

Объект исследования – двухкомпонентный лекарственный препарат для лечения артериальной гипертензии в виде двухслойной таблетки, покрытой пленочной оболочкой [4], где каждая АФС находится в отдельном слое с собственными вспомогательными веществами. Таким образом, фактически, готовый продукт представляет собой две спрессованные вместе таблетки, покрытые сверху пленочной оболочкой.

Перед разработкой состава и технологии двухкомпонентных таблеток были изготовлены монотаблетки (содержащие одну АФС), воспроизводящие состав соответствующего оригинального препарата (референтного препарата). Было установлено, что кинетика растворения рамиприла из воспроизведенных таблеток, эквивалентна кинетике растворения Тритаце®. Однако, высвобождение лерканидипина из воспроизведенных таблеток составило менее 70 % за 45 мин. Поэтому для улучшения данного показателя в состав таблеток добавили солюбилизатор – поверхностно-активное вещество (ПАВ). Были изготовлены таблетки лерканидипина (монотаблетки), соответствующие составу референтного препарата, но с добавлением одного из ПАВ (полисорбат 80 (твин 80), натрия лаурилсульфат или полоксамер). Профили высвобождения леркандипина из таблеток, содержащих различные ПАВ, представлены на рисунке 1. Анализ значений коэффициентов подобия (таблица 1) определил использовать полоксамер для дальнейших исследований.

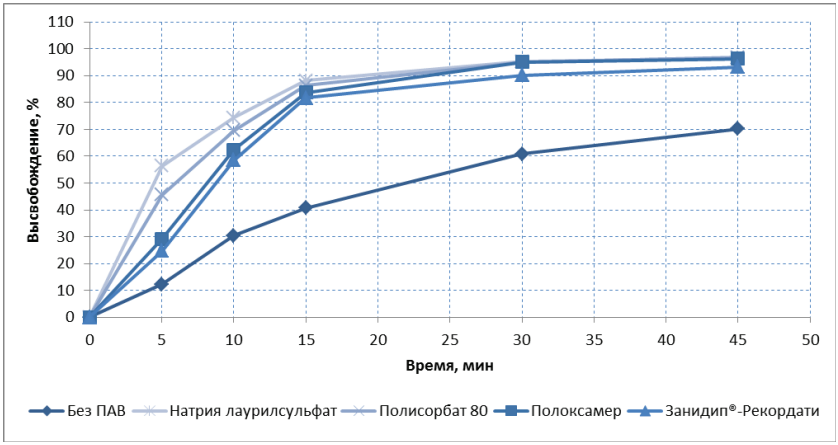



Рисунок 1. Профили высвобождения лерканидипина из референтного препарата и монотаблеток, содержащих различные ПАВ.

Таблица 1.

Значение коэффициентов подобия профилей высвобождения лерканидипина из таблеток, содержащих различные ПАВ

| ПАВ | Значение f2 | Подобие |
|---|---|---|
| Без ПАВ | 27,3 | нет |
| Натрия лаурилсульфат | 39,4 | нет |
| Полисорбат 80 | 47,7 | нет |
| Полоксамер | 70,3 | есть |

С целью обоснования выбора твердой лекарственной формы в виде двухслойных таблеток, исходя из сравнения профилей высвобождения действующих веществ, были изготовлены однослойные двухкомпонентные таблетки в двух вариациях. В первом случае (таблетка № 1) за основу был взят состав препарата Тритаце® (рамиприл), к которому добавили субстанцию лерканидипина. Готовую таблетку покрыли пленочной оболочкой. Во втором случае (таблетка № 2) за основу был взят состав препарата Занидип®-Рекордати (лерканидипин), но с полоксамером и с добавлением субстанции рамиприла. Готовую таблетку также покрыли пленочной оболочкой. Однако, несмотря на одинаковые массы и формы однослойных таблеток, различие в качественном составе повлияло на такие характеристики как: прочность на излом и распадаемость в воде, что, в свою очередь, привело к снижению высвобождения рамиприла (рис. 2) и, наоборот, повышению высвобождения лерканидипина (рис. 3).

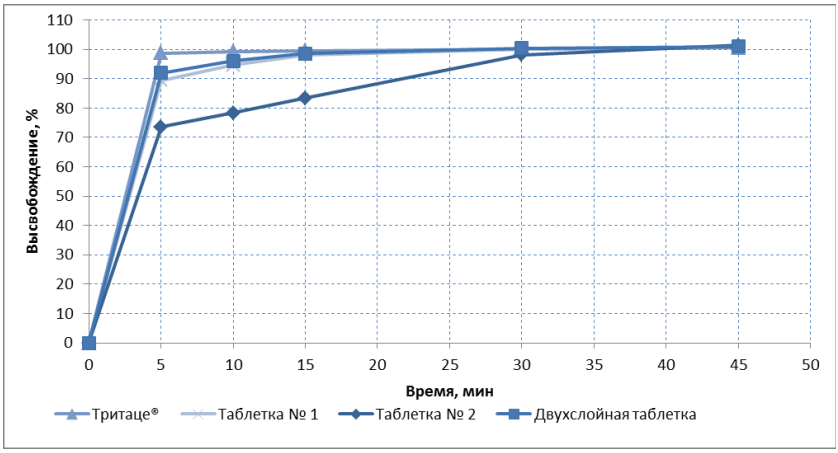



Рисунок 2. Профили высвобождения рамиприла
из двухкомпонентных таблеток и референтного препарата.

В связи с тем, что из референтного препарата, двухслойной таблетки и таблетки № 1 (однослойной таблетки) за 15 мин перешло в раствор более 85 % рамиприла, кинетики растворения можно считать подобными без математической оценки [3]. Отличие профиля высвобождения рамиприла из двухслойной таблетки и таблетки № 1 от профиля высвобождения референтного препарата в первые 10 минут связано, по-видимому, с тем, что объект исследования – это таблетки, покрытые пленочной оболочкой, а препарат сравнения – это таблетки без оболочки. Это подтверждает наблюдение, что для ЛП I класса БКС, к которым относится рамиприл,

высвобождение АФС лимитируется в первую очередь распадаемостью таблетки. Высвобождение рамиприла из таблетки № 2 в точке 15 менее 85 %, поэтому для него был рассчитан коэффициент подобия f2 = 39,3, что указало на неэквивалентность его кинетики растворения.

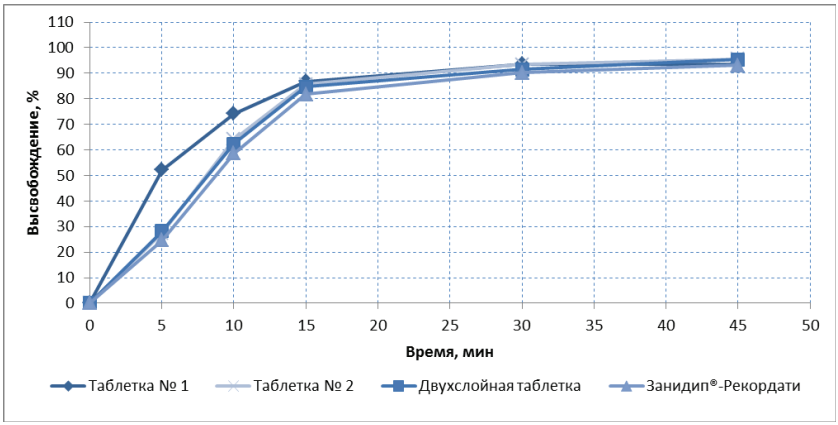



Рисунок 3. Профили высвобождения лерканидипина
из двухкомпонентных таблеток и референтного препарата.

Профили высвобождения лерканидипина из двухслойной таблетки и таблетки № 2 практически идентичны. Относительно быстрая распадаемость таблетки № 1 привела к повышению высвобождения лерканидипина в первых двух временных точках. Для оценки эквивалентности были рассчитаны коэффициенты подобия (таблица 2):

Таблица 2.

Значение коэффициентов подобия профилей
высвобождения лерканидипина из двухкомпонентных таблеток

| Тип таблетки | Значение f2 | Подобие |
|---|---|---|
| Однослойная таблетка: | | |
| Таблетка № 1 | 42,3 | нет |
| Таблетка № 2 | 70,5 | нет |
| Двухслойная таблетка | 76,0 | есть |

Таким образом, использование двухслойной таблетки позволило разделить рамиприл и лерканидипин, поместив их в отдельные слои, что привело к достижению эквивалентности профилей высвобождения указанных АФС из исследуемого препарата профилям высвобождения из референтных препаратов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Миронов А.Н., Ромодановский Д.П., Ниязов Р.Р., Горячев Д.В. Экспертные подходы к планированию и анализу результатов сравнительного теста кинетики растворения воспроизведенных лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах с немедленным высвобождением // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014; 2: 3-4.

2. Электронная база данных BCS. URL: http://www.tsrlinc.net/search.cfm (дата обращения 15.04.2016).

3. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. – М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014 – 344 с.

4. Шадрин А. А. Разработка технологии двухслойных таблеток, покрытых оболочкой, на основе фармацевтических субстанций – карбоновой кислоты и эфира карбоновой кислоты // Сборник материалов V Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 20-21 апреля 2015 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2015. – С. 367-370.

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРООБЪЕМОВ ОБРАЗЦОВ КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В СТОМАТОЛОГИИ

**Швец К.Ю., Баймиев Ал.Х., Мавзютов А.Р., Тамарова Э.Р.**
**Башкирский государственный медицинский университет**
**Уфа, Российская Федерация**

Разработан способ получения точных количественных данных о видовом составе микроорганизмов пародонтальных карманов методом ПЦР в режиме реального времени. В качестве исследуемого материала используют содержимое пародонтального кармана. Проводят амплификацию и определяют концентрации искомых микроорганизмов в исследуемом образце.

***Ключевые слова:*** *хронический генерализованный пародонтит, пародонтопатогенные микроорганизмы, ранняя диагностика, RT-ПЦР, количественная оценка.*

Воспалительные заболевания пародонта представляют серьезную проблему в современной стоматологии в связи с большой распространенностью среди взрослого населения, наличием клинических форм, приводящих к разрушению зубочелюстной системы и потере зубов, сложностью диагностики, недостаточной эффективностью лечения и частотой

возникновения рецидивов заболевания [1]. Важнейшим пусковым фактором в инициации деструктивного процесса в тканях пародонта является формирование зубной бляшки как многослойной микробной биопленки с участием пародонтопатогенных микроорганизмов *Porphyromonas gingivalis* и *Treponema denticola*, а также представителей резидентной микрофлоры полости рта *Streptococcus sobrinus, Streptococcus oralis, Streptococcus sanguis* [2]. Жизнедеятельность данных микроорганизмов способствует запуску инфекционного процесса, характеризующегося потерей волокон коллагена и их связи с цементом зуба, миграцией апикального эпителия, углублением пародонтальных карманов и резорбцией альвеолярной кости [3,4,5].

В настоящее время в научных и практических исследованиях в области диагностики инфекционных заболеваний широкое распространение получили молекулярно-генетические методы диагностики. Использование данных методов открывает широкие возможности для ранней диагностики, оценки и прогнозирования лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Для получения качественных и количественных данных о видовом составе микробиоты полости рта наиболее широко применяется метод ПЦР в режиме реального времени (RT-ПЦР). Количественную оценку видового состава микробиоты преимущественно осуществляют в относительных показателях. На данные значения существенно влияют техника взятия биоматериала (в большинстве случаев неизвестного объема), способ выделения ДНК и т.п.

**Цель** – разработка способа получения из пародонтального кармана образцов клинического материала известного объема.

**Материалы и методы.** Материал для исследования – содержимое пародонтального кармана 55 больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) средней степени тяжести (24 мужчины и 36 женщин, 45,3±7,62 года). Забор клинического материала осуществляли с помощью стерильных бумажных эндодонтических штифтов размером №25. ДНК выделяли с использованием ионообменной смолы Chelex100. Для постановки ПЦР в режиме реального времени использовали подобранные и апробированные пары видоспецифичных праймеров к участкам ДНК *Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, Streptococcus oralis, Streptococcus sanguis, Streptococcus sobrinus* и реакционную смесь ПЦР-Микс SYBR Green I (ООО «СИНТОЛ). ПЦР проводили с помощью детектирующего амплификатора CFX96 Touch "REAL TIME" (Bio-Rad, США). Учет результатов проводили с помощью программного обеспечения Bio-Rad CFX Manager. Прибор калибровали тремя разведениями калибровочных образцов, приготовленных путем серийного разведения плазмиды pAL-TAStrSob16S известной концентрации.

**Результаты.** Количественную оценку впитывающей способности стерильного эндодонтического штифта проводили путем измерения сорбции дистиллированной воды, 0,9% водного раствора хлорида натрия (NaCl) и ротовой жидкости при трех различных экспозициях: 5 сек., 10 сек. и 15 сек. Средний объем впитываемой штифтом жидкости, а точнее дистиллированной $H_2O$ (1,045 ± 0,171), 0,9% водного раствора NaCl (1,065 ± 0,162), ротовой жидкости (1,05 ± 0,175) оказался практически одинаковым (таблица 1). Полученные при разной экспозиции объемы свидетельствуют, что через 10 секунд штифт впитывает 1 мкл жидкого содержимого пародонтального кармана.

Таблица 1.

Объем жидкости (мкл), впитываемый бумажным эндодонтическим штифтом (размер №25) в зависимости от экспозиции

| Тип жидкости | Дистиллированная вода | | | 0,9% водный NaCl | | | Ротовая жидкость | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1-я группа M±σ (n=20) | 2-я группа M±σ (n=20) | 3-я группа M±σ (n=20) | 1-я группа M±σ (n=20) | 2-я группа M±σ (n=20) | 3-я группа M±σ (n=20) | 1-я группа M±σ (n=20) | 2-я группа M±σ (n=20) | 3-я группа M±σ (n=20) |
| Время экспозиции (сек) | 5 | 10 | 15 | 5 | 10 | 15 | 5 | 10 | 15 |
| Средний объем жидкости (мкл) | 0,50 ± 0,11 | 1,045 ± 0,171 *,** | 1,145 ± 0,089 | 0,495 ± 0,116 | 1,065 ± 0,162 *,** | 1,165 ± 0,085 | 0,52 ± 0,132 | 1,05 ± 0,175 *,** | 1,175 ± 0,088 |

*Примечание:* M – среднее значение, σ – стандартное отклонение; * – различие со значением в первой группе достоверно ($p<0,01$); ** – различие со значением в третьей группе достоверно ($p<0,01$).

Исследование количественного содержания бактерий в выравненных по объему клинических образцах методом ПЦР в режиме реального времени в приборе, откалиброванном тремя разведениями рекомбинантной плазмиды pAL-TAStrSob16S известной концентрации, позволило определить абсолютное количество ген-эквивалента ДНК возбудителя в образце (ГЭ/образец). Была рассчитана медиана концентрации микроорганизмов при ХГП средней степени тяжести (в ГЭ/образец): $10^{7,13}$ ГЭ/образец *Porphyromonas gingivalis*; $10^{6,48}$ ГЭ/образец *Treponema denticola*; $10^{11,14}$ ГЭ/образец *Streptococcus sobrinus*; $10^{9,84}$ ГЭ/образец *Streptococcus oralis*; $10^{9,43}$ ГЭ/образец *Streptococcus*

*sanguis* (таблица 2). Количественная оценка содержания пародонтопатогенных микроорганизмов в группе больных ХГП позволила установить связь между нарушением баланса пародонтопатогенной и условно-патогенной микрофлоры полости рта и прогрессированием инфекционно-воспалительных процессов в тканях пародонта.

Таблица 2.

Абсолютное количество патогенных и условно-патогенных бактерий в содержимом пародонтальных карманов у больных хроническим генерализованным пародонтитом (ГЭ/образец), N=55

| Бактерии | Me | $P_{0,05}$ | $P_{0,95}$ |
|---|---|---|---|
| | Lg ГЭ/образец | | |
| *Porphyromonas gingivalis* | 7,13 | 4,05 | 10,27 |
| *Treponema denticola* | 6,48 | 3,11 | 12,3 |
| *Streptococcus oralis* | 9,84 | 2,82 | 12,13 |
| *Streptococcus sanguis* | 9,43 | 3,57 | 14,8 |
| *Streptococcus sobrinus* | 11,14 | 4,18 | 14,7 |

*Примечание:* Me – медиана, $P_{0,05}$; $P_{0,95}$ = интерквартильный размах (5-95-й процентили).

Таким образом предлагаемый способ может быть использован для количественного определения видового состава микробиоты пародонтальных карманов с целью точной постановки диагноза, выбора адекватной терапии, контроля за лечением в динамике, а также для мониторинга состояния здоровья пациентов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере по программе «УМНИК» на 2015-2016 гг.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Безрукова И.В., Грудянов А.И. Агрессивные формы пародонтита. – М.: МИА, 2002. – С. 127.

2. Тамарова Э.Р., Баймиев А.Х., Швец К.Ю., Мавзютов А.Р. Молекулярно-генетическая характеристика видового состава микробиоты слюны и десневых карманов при пародонтите // Клиническая лабораторная диагностика. Москва. – 2015; 60(12): 56-59.

3. Conrads G., de Soet J.J., Song L., Henne K. et al. Comparing the cariogenic species Streptococcus sobrinus and S. mutans on whole genome level // Journal of Oral Microbiology. – 2014; 6: 1-13.

4. Kneist S., Nietzsche S., Küpper H. et al. Penetration of Streptococcus sobrinus and Streptococcus sanguinis into dental enamel // Anaerobe. – 2015; Vol. 35, Part A: 54-59.

5. Taba M., Kinney J., Kim A.S. et al. Diagnostic Biomarkers for Oral and Periodontal Diseases. Dent Clin North Am. –2005; 49: 3: 551-571.

## СХЕМА КОНВЕНЦИИ О СОТРУДНИЧЕСТВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНСПЕКЦИЙ (PIC/S)

**Шестаков В.Н.**
**ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Министерства промышленности и торговли Российской Федерации, Москва, Российская Федерация**

Обобщён опыт PIC/S по организации инспектирования соблюдения требований GMP. Установлено, что опыт PIC/S может быть полезен при организации инспектирования, соблюдения стандарта GMP в России и в перспективе для присоединения нашей страны к этой конвенции.

***Ключевые слова:*** *фармацевтический рынок, Good Manufacturing Practice, надлежащая производственная практика, инспектирование соблюдения стандартов GMP.*

Схема конвенции о сотрудничестве фармацевтических инспекций была принята в 1995 году как продолжение конвенции о сотрудничестве фармацевтических конвенций (1970). Аббревиатура PIC/S сейчас применяется для описания как PIC (the Pharmaceutical Inspection Convention), так и PIC/S (the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme), работающих параллельно. Штаб-квартира PIC/S находится в Женеве, Швейцария [1].

PIC/S является неофициальным соглашением между надзорными органами в сфере надлежащей производственной практики (GMP) медицинской продукции для использования человеком и животными (в ветеринарных целях). Она открыта для сотрудничества с регуляторными системами любых стран, которые имеют схожие процедуры GMP инспекций. Данная схема объединяет более 40 регуляторных органов по всему миру.

Цель схемы конвенции о сотрудничестве фармацевтических инспекций – гармонизация инспекционных процедур во всем мире путем создания единых стандартов GMP и обеспечения тренингами и обучением инспекторов. Другая цель – способствовать кооперации и создании рабочих контактов между компетентными регуляторными органами, региональ-

ными и международными организациями, таким образом, увеличивая обоюдную уверенность друг в друге.

Так, как схема является договоренностью между регуляторными органами, она изменчивая, гибкая и проактивная. Комитет представителей участвующих организаций обеспечивает работы схемы. Все решения, принимаемые ими должны быть единогласными. В работе комитета участвуют Подкомитеты: подразделение, отвечающее за обучение инспекторов; отдел, отвечающий за гармонизацию документов; исполнительный отдел (Бюро), который занимается организаций встреч; секретариат, который содействует работе Комитета, Бюро, Подкомитетов и регуляторным органам в выполнении их функций.

Основными сферами деятельности PIC/S являются:

1. Обучение инспекторов GMP, а также недавно открывшееся обучение в сфере GDP (Good Distribution Practice – надлежащая дистрибьюторская практика) и GPP (Good Pharmacy Practice – надлежащая аптечная практика).

2. PIC/S ежегодно организует тренинг-семинары для инспекторов, посвященные определенным тематикам. Данные семинары проводятся в различных странах-участниках данной схемы. Обычно после обсуждений, проходящих на семинарах, создаются редакционные группы, которые разрабатывают поправки к существующей документации. Так, в 2005 году после семинара, посвященного Инспекции производств, производящих субстанции, было создано подробное руководство для инспекторов,

3. PIC/S организует совместные визиты: участвуя в данной программе, три инспектора из трех разных стран объединяют в одну команду для посещения инспекций в каждой стране для того, чтобы была возможность сравнивать как проводятся инспекции в разных странах. Это способствует дальнейшей гармонизации GMP инспектирования. Обо всех различиях в проведении инспекций сообщается в рабочую группу PIC/S для разработки дальнейших действий. Также PIC/S предлагает новым инспекторам «Инспекцию с сопровождением», которая позволяет им провести инспекцию с более опытным коллегой.

4. PIC/S сформировала несколько экспертных групп для того, чтобы дать возможность инспекторам:

- обсудить и обменяться информацией по особым техническим аспектам GMP;
- разработать черновые варианты руководств (например, поправки к действующим документам);
- обеспечить доступ к тренингам в их сфере проверок.

5. Разработка и внедрение гармонизированных правил GMP.

6. Распространение информации между организациями, входящими в PIC/S. При этом PIC/S опирается на принцип добровольного обмена информацией между партнерами.

PIC/S разработала рекомендации по требованиям к системе качества фармацевтического инспектората**.** В соответствии с ними фармацевтическому инспекторату необходимо приготовить и воплотить в жизнь требования к качеству, описанные в данном документе. Каждый инспекторат вправе сам выбрать формат и стиль данных требований, однако он должен содержать (или давать отсылку) информацию о системе качества, определяющую деятельность фармацевтической инспекции и меры, предпринимаемые для поддержания системы качества.

Процедура инспекции предполагает:

1. Фармацевтический инспекторат должен проводить повторяющиеся инспекции производителей и оптовых дистрибьюторов, а также оформлять отчет об инспекции в соответствии с национальными или европейскими требованиями.

2. Фармацевтический инспектор должен иметь задокументированный порядок действий при инспекции для проведения проверок производителей и оптовых дистрибьюторов, который бы соответствовал официальным руководствам, инструкциям, стандартам. Данные руководства должны соответствовать целям деятельности фармацевтического инспектората, а также содержать в себе актуальную информацию и быть доступными для сотрудников фармацевтических компаний, подлежащих инспектированию.

3. При проведении инспекции более чем одним инспектором, должен быть назначен главный инспектор для координирования действий остальных инспекторов. Отчет об инспекции должен быть подготовлен руководящим инспектором и согласован с остальными участниками инспекции.

4. Отчет об инспекции должен соответствовать модели PIC/S или европейской модели.

5. Отчет об инспекции должен быть отправлен ответственному лицу инспектируемой компании (желательно компетентному или руководящему лицу). Руководящий инспектор и все инспекторы, принимавшие участие в проверке должны участвовать в оценке ответа инспектируемой организации для определения уместности корректирующих действий и сохранения статуса GMP для компании.

6. Наблюдения инспекторов и любая другая информация, полученная в ходе проверки, должна быть зафиксирована в непрерывной манере для того, чтобы предотвратить потерю данных.

7. Раннее инспектированные участки должны перепроверяться для того, чтобы убедиться в том, что они все также соответствуют требованиям.

PIC/S определяет требования к персоналу инспекторатов, а именно:

1. У фармацевтического инспектората обязательно должны быть в наличии квалифицированный персонал, эксперты, а также другие ресурсы,

необходимые для проведения проверок производителей и(или) оптовых дистрибьюторов для определения соответствия их производств правилам GMP и соответствующему законодательству.

2. Персонал, проводящий и ответственный за проведение инспекций должен иметь соответствующую квалификацию, образование, опыт и знания процедур инспекции. Они должны обладать способностью вырабатывать профессиональные суждения, соответствующие требованиям GMP и действующему законодательству и быть способными оценить степень несоответствия и риски. Они должны иметь знания о действующих технологиях, в том числе о компьютерных и информационных технологиях.

3. Фармацевтический инспекторат должен разработать систему документов для найма и обучения персонала и должен производить регулярную оценку качества работы и обучения каждого сотрудника. Также необходимо проводить индивидуальные тренировки и записи о квалификации

PIC/S предусматривает процедуру внутреннего аудита:

1. Фармацевтическому инспекторату необходимо проводить задокументированный периодический внутренний аудит проводимых процедур для последующей оценки их соответствия системе качества. Результаты внутренних аудитов и последующие корректирующие действия должны рассматриваться на компетентных собраниях.

2. Процессы внутреннего аудита и сопутствующие документы должны быть четко определены в соответствии с ISO.

3. Записи о внутреннем аудите должны храниться определенный период.

Что касается выдачи и отзыва лицензий и GMP сертификатов, то:

1. Фармацевтический инспекторат должен разработать и привести в действие систему выдачи и отзыва лицензий и GMP сертификатов для оформления отчетов о подозреваемых дефектах качества медицинской продукции, как определено в стандартной операционной процедуре и других соответствующих документах

2. Фармацевтический инспекторат должен разработать и внедрить систему для выпуска быстрых оповещений, как определено в стандартной операционной процедуре и других соответствующих документах

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что опыт PIC/S может быть полезен при организации инспектирования, соблюдения стандарта GMP в России и в перспективе для присоединения нашей страны к этой конвенции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [Электронный ресурс] / PIC/S. – Режим доступа: URL: https://www.picscheme.org/ (дата обращения: 20.09.2016), свободный. – Яз. англ.

# РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ С ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛОМ, ХЛОРГЕКСИДИНА БИГЛЮКОНАТОМ И ЛИДОКАИНОМ

**Шикова Ю.В., Елова Е.В., Лиходед В.А., Ишмакова З.Р., Браженко А.В.**
**Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация**

Разработан состав и технология получения мази на гидрофильной основе (геля) с оксиметилурацилом, хлоргексидина биглюконатом (хлоргексидин) и лидокаином для проведения диагностических и лечебных эндоуретральных процедур (цистоскопия, катетеризация мочевого пузыря, расширение уретры). Изучен процесс набухания гелеобразователя, антибактериальная активность.

***Ключевые слова:*** *гель, оксиметилурацил, хлоргексидин, лидокаин, катетеризация, цистоскопия.*

Лечение урологических заболеваний связано с применением диагностических и лечебных эндоуретральных процедур (цистоскопия, катетеризация мочевого пузыря, расширение уретры). В настоящее время применяются средства, например местный анестетик Луан для проведения диагностических и лечебных эндоуретральных процедур, содержащий в качестве действующего вещества лидокаин, и вспомогательные вещества: карбоксиметилцеллюлоза натрия, глицерол, метил пара-гидроксибензоат, этил пара-гидроксибензоат, пропил пара-гидроксибензоат, натрия бензоат, вода дистиллированная [1]. Так же применяется в области урологии водорастворимый гель для наружного применения "Катеджель с лидокаином", обладающий антисептическим и местноанестезирующим действием и предназначенный для анестезии при оперативных и диагностических эндоскопических вмешательствах у детей и взрослых в урологии, гинекологии, проктологии, содержащий в качестве действующих веществ 0.05 г хлоргексидина дигидрохлорида и 2 г лидокаина, а в качестве вспомогательных веществ гидроксиэтилцеллюлозу – 1,5 г, глицерол – 20 г, воду для инъекций – до 100 г геля [2].

Все компоненты, входящие в состав геля, разрешены для медицинского применения. Оксиметилурацил (ВФС 42-2730-96). Лидокаин (lidocaine) – лидокаина гидрохлорид (Lidocaine hydrochloride) П N014235/02-2002,НД 42-13303-04. Белый или почти белый кристаллический порошок, плохо растворим в воде. Используется в виде солянокислой соли, легко растворимой в воде. Оказывает местное анестезирующее действие. Хлоргексидина раствор 20% ГОСТ 12.1.007-76. Лутрол F-127 (LutrolF-127), BASF

(Германия) 9003-11-6, растворим в горячей воде, способствует пролонгированию действующего вещества в составе композиции. Полиэтиленгликоль (ПЭГ) 400 является продуктом полимеризации окиси этилена с этиленгликолем. ПЭГ обладает высокой растворяющей способностью по отношению к веществам как гидрофильного, так и гидрофобного характера, что позволяет использовать его в качестве эффективной основы при создании лекарственных средств в виде мазей, пен и эмульсий. В результате проведенных экспериментальных исследований было установлено, что гидрофильная (гелевая) основа обеспечивает надежную фиксацию средства на слизистой поверхности, способствует лучшему распределению действующих веществ в основе, тонкому, ровному и сплошному слою при урологических процедурах, гелевая основа повышает биодоступность действующих веществ, обеспечивая при этом эффект пролонгации за счет поверхностно-активных свойств [4].

Введение в состав лекарственного средства оксиметилурацила целесообразно при растворении его в воде при температуре 80ºС, процесс растворения его изучен как в чистых растворителях, так и в бинарных и тройных смесях, содержащий различные соотношения ПЭО-400, ДМСО, воды очищенной и ПЭГ-400, димексид, вода [3]. Для выбора оптимального растворителя в качестве гелеобразующей основы использовалось сочетание ПЭГ-400, глицерина и лутрола, важно было подобрать такой гелеобразователь чтобы обеспечить не только удовлетворительную растворимость оксиметилурацила, но и набухание с одним из компонентов – водной фазы. Введение 20% хлоргексидина биглюконата в количестве 0,25 г на 100,0 г в сочетании с оксиметилурацилом и лидокаином повышает антиоксидантную активность геля, стимулирует процессы регенерации тканей, способствует проявлению противовоспалительного репаративного действия, оказывает противомикробное действие. Введение оксиметилурацила обеспечивает стимуляцию процессов регенерации, противовоспалительное действие, а введение лидокаина оказывает местноанестезирующее действие, которое при введении лидокаина гидрохлорида обусловлено обратимым угнетением чувствительных нервных окончаний на поверхности кожи и слизистых оболочках. Введение лутрола F-127 обеспечивает пролонгированное действие. ПЭГ 400 улучшает структуру основы, повышает биодоступность оксиметилурацила и хлоргексидина за счет поверхностно-активных свойств. Глицерин придает гелевой основе оптимальную вязкость, текучесть, смазывающее действие, равномерное распределение по поверхности нанесения. Придание лекарственному средству формы геля обеспечивает удобство и гигиеничность применения, стойкость при хранении. Совместное введение в состав лекарственного средства 20% раствора хлоргексидина в сочетании с оксиметилурацилом и лидокаином повышает действие регенерации тканей, оказывает местный

эффект пролонгации лечебного действия, обеспечивает анестезирующее, антибактериальное, репаративное, этиотропное, иммунокоррегирующее и антиоксидантное действия лекарственной формы.

Состав 100,0 геля: оксиметилурацил – 2,0; лидокаин – 2,5; хлоргексидина биглюконат 20% – 0,25; ПЭГ 400 – 5,0; глицерин – 10,0; лутрол F-127 – 2,0; воды очищенной до 100,0. Получают гель следующим образом. В химическом стакане при комнатной температуре к части воды очищенной (ФС 42-2619-97) добавляют 20% раствор хлоргексидина, лидокаин, перемешивают мешалкой, отдельно тонко измельчают оксиметилурацил и растворяют в части горячей воды очищенной, добавляют ПЭГ 400, глицерин, и по частям приготовленный ранее водный раствор хлоргексидина и лидокаина, перемешивают мешалкой до получения однородной массы геля. Готовый гель представляет собой однородный мутный гель белого цвета, плотность – 1,3 г/см$^3$, pH геля – 6,2-6,5. Проведены исследования по изучению антибактериальной активности предлагаемого геля (таблица 1).

Таблица 1.

Антибактериальная активность геля

| Тест-культура | Задержка роста микроорганизмов, % |
|---|---|
| Staphylococcus aureus | 6,13 ± 0,12 |
| Pseudomonas auruginosa | 7,04 ± 0,18 |
| Escherichia coli | 5,33 ± 0,25 |
| Enterobacteriaceae | 8,15± 0,13 |
| Citrobacter freundii | 7,24 ± 0,43 |
| Hafnia alvei | 7,28 ± 0,12 |
| Klebsiella pneumonia | 5,11± 0,29 |
| Serratia marcenscens | 4,07 ± 0,31 |

Таким образом, разработан состав и технология получения мази на гидрофильной основе (геля) с оксиметилурацилом, хлоргексидином и лидокаином для проведения диагностических и лечебных эндоуретральных процедур (цистоскопия, катетеризация мочевого пузыря, расширение уретры). Изучен процесс набухания гелеобразователя (полиэтиленгликоль 400, глицерин, лутрол F-127, вода очищенная) при определенном соотношении компонентов, изучена антибактериальная активность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. [MEDI.RU. Подробно о лекарствах. Луан [Электронный ресурс] Режим доступа: http://medi.ru/doc/x0389.htm.].

2. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. Катеджель с лидокаином [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1692.htm#sostav.].

3. Насыбуллина Н.М., Мустафин Р.А., Эль Али Ф.А. Изучение растворимости производных бензотиазина и процесса набухание гелеобразователя // Фармация. – 2010. 5; 29-31.

4. Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Елова Е.В. Применение вспомогательных веществ в технологии мягких лекарственных средств // Труды VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути решения» – Санкт-Петербург, 2013. – С. 655-656.

## ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЫПИСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛИВАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

**Эль Муссави М., Мироненкова Ж.В.**
**Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация**

В статье представлены особенности выписывания лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения, специализированных продуктов лечебного питания и клинико-диагностических процедур в Ливанской Республике, а также приведена форма рецептурного бланка.

***Ключевые слова:*** *форма рецептурного бланка, лекарственные препараты, изделия медицинского назначения, специализированные продукты лечебного питания, лечебно-диагностические процедуры, Ливанская Республика.*

Под патронажем Премьер-министра и министра здравоохранения совместно с Министерством труда в Ливанской Республике была разработана и утверждена 30 июня 2015 г. форма рецептурного бланка на лекарственные препараты (за исключением наркотических средств и психотропных веществ), изделия медицинского назначения, специализированные продукты лечебного питания, а также на лечебно-диагностические процедуры. Был установлен новый порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов при оказании медицинской помощи в медицинских организациях, а также индивидуальными предпринимателями, осуществляющими медицинскую деятельность. Рецепт выписывается врачом медицинской организации вне зависимости от ее органи-

зационно-правовой формы при амбулаторно-поликлиническом лечении в соответствии с принятым законом от 04.02.2015 N 557 «О рецептах и лекарствах».

При изучении особенностей выписывания лекарственных препаратов нами было установлено, что текст на рецептурном бланке написан на латинском и арабском языках. Рецепт выписывается в 3-х экземплярах:

- 1-й экземпляр – для больного;
- 2-й экземпляр – для врача, выписавшего рецепт;
- 3-й экземпляр – для страховой службы.

Рецепт состоит из следующих частей (рис. 1).

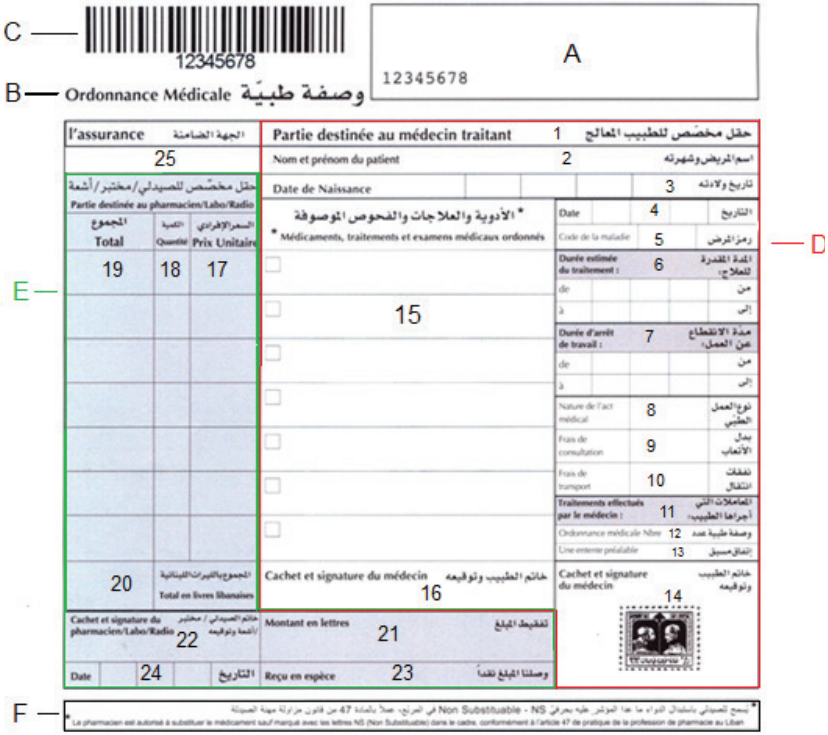



Рисунок 1. Форма бланка рецепта на лекарственные препараты, за исключением наркотических средств и психотропных веществ, изделия медицинского назначения, специализированные продукты лечебного питания, а также на лечебно-диагностические процедуры в Ливанской Республике.

Часть А. В правом верхнем углу проставляется штамп с указанием наименования и телефона медицинской организации. Для индивиду-

альных предпринимателей – с указанием фамилии и имени, кода врача. Врачи приобретают рецептурные бланки за личные денежные средства исключительно в Ливанской ассоциации врачей.

Часть В. Указано, что это медицинское предписание (рецепт).

Часть С. В левом верхнем углу напечатан штрих-код. Применяется для регистрации и учета в налоговой службе.

Часть Д. Обозначена красной линией. Заполняются врачом следующие реквизиты:

1 – имя и фамилия врача; 2 – имя и фамилия пациента; 3 – дата рождения; 4 – дата выписки рецепта; 5 – код болезни по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10); 6 – предполагаемая продолжительность лечения: с...по... (указываются даты); 7 – время освобождения от работы: с...по... (указываются даты); 8 – вид медицинской процедуры; 9 – консультационные сборы; 10 – расходы по выезду врача на дом; 11 – вид оказываемой помощи (амбулаторный, на дому...); 12 – количество листов рецепта, 13 – предварительное согласие на повторный осмотр; 14 – подпись врача и марка для учета трудовой деятельности врача в Пенсионном фонде, 15 – место для прописи лекарственных препаратов или назначения лаборатории/рентген диагностического отделения; 16 – личная печать лечащего врача. Рядом с наименованием каждого выписанного лекарственного препарата врач обязан поставить отметку S (substitutable – заменяемый), т.е. лекарственный препарат может быть заменен на более дешевый аналог (дженерик), или NS (no substitutable – незаменяемый).

Часть Е. Обозначена зеленой линией. Заполняется фармацевтом или врачом функциональной, ультразвуковой, клинической лабораторной диагностики или врачом по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению. Имеет следующие реквизиты: 17 – цена за единицу товара; 18 – количество; 19 – сумма; 20 – итого в ливанских фунтах цифрами; 21 – сумма прописью; 22 – печать и подпись фармацевта/ лаборанта/ рентгенолога; 23 – полученные наличные денежные средства или банковской чек; 24 – дата.

Часть F. Отметка аптечного работника о произведенной синонимической замены лекарственного препарата с согласия пациента в соответствии со статьей 47 закона фармации от 01.08.1994.

Таким образом, в ходе проведенного исследования нами были выявлены следующие особенности выписывания рецептов в Ливанской Республике: 1. Рецепт служит предписанием как для фармацевта, так и для врача функциональной, ультразвуковой, клинической лабораторной диагностики или врача по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению;

2. Врачи приобретают рецептурные бланки за личные денежные средства исключительно в Ливанской ассоциации врачей; 3. Штрих-код применяется для регистрации и учета доходов врача в налоговой службе.


**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ассоциация врачей Ливана – http://oml.org.lb/
2. Ассоциация фармацевтов Ливана – http://opl.org.lb/
3. Министерство здравоохранения Ливана – http://moph.gov.lb/.


## МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ВОЛОС СТУДЕНТОВ ИНОСТРАННОГО ФАКУЛЬТЕТА


**Яковлева М.В.[1], Саркисян З.М.[2], Карасавиди А.О.[2]**
**[1]ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России,**
**[2]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,**
**Санкт-Петербург, Российская Федерация**



Проведен микроэлементный анализ волос студентов из Туниса, Марокко, Алжира, обучающихся в СПХФА на иностранном факультете. Выявлены закономерности в дисбалансе некоторых химических элементов, обусловленные страной проживания, географией и особенностями питания.



***Ключевые слова***: биоэлементный статус человека, биогенные химические элементы, масс-спектрометрия.


В последние годы актуальность исследования обмена биогенных химических элементов [1,2] существенно возрастает, что связано с рядом причин: все больше накапливается научных данных об участии биогенных элементов в патогенетических механизмах развития различной соматической патологии; структура питания современного человека далека от адекватной и претерпевает существенные изменения не в лучшую сторону; ухудшение экологии; рост урбанизации населения; стремительное развитие промышленности. Эти и другие факторы в конечном итоге формируют биоэлементный статус человека.

В исследование включены 30 студентов первого курса [2]СПХФА, возраст которых варьировал в диапазоне от 17 до 20 лет.

В качестве критериев оценки обеспеченности организма эссенциальными химическими элементами и отягощенности токсичными использовали референтные интервалы для взрослого населения, полученные

в научно-исследовательской лаборатории элементного анализа ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России на основе международных норм и собственных данных.

Алгоритм методики, по которой проводилось исследование, сводится к следующим этапам: 1) сбор волос у исследуемой группы. Для исследования используются волосы с затылочной части головы, их прикорневой участок, поскольку эта часть – наименее гормонально зависима; 2) обезжиривание исследуемых образцов в ацетоне; 3) навеска пробы по 0,1 г; 4) разложение проб в концентрированной кислоте и микроволновой печи в специальных автоклавах; 5) разбавление полученного жидкого субстрата до необходимой концентрации; 6) впрыскивание в прибор для исследования в виде аэрозоля.

У всех лиц, включенных в исследование, определяли содержание 30 биоэлементов в пробах волос методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС). В частности исследовали концентрацию серебра (Ag), алюминия (Al), мышьяка (As), бора (B), бария (Ba), бериллия (Be), кальция (Ca), кадмия (Cd), кобальта (Co), хрома (Cr), цезия (Cs), меди (Cu), железа (Fe), ртути (Hg), йода (I), калия (K), лития (Li), магния (Mg), марганца (Mn), молибдена (Mo), натрия (Na), никеля (Ni), фосфора (P), свинца (Pb), рубидия (Rb), селена (Se), стронция (Sr), талия (Tl), ванадия (V),

По результатам исследований выяснилось, что у большинства студентов, приехавших к нам на обучение из стран серверной Африки (Алжир, Тунис и Марокко), обнаруживается дефицит селена (у 47%) и цинка (у 33%), далее недостаток йода (у 27%), магния (у 20%) и кальция (у 7%).

В ходе аналогичного исследования в СПбГПМУ (у российских студентов первого курса педиатрического университета) были получены следующие результаты, выявлены дефицитные состояния важных химических элементов: селен (у 42%), цинк (у 40%), медь (у 25%), йод (у 45%), магний (у 50%), кальций (у 20%), кобальт (у 60%).

Ни у одного студента токсических элементов обнаружено не было.

В соответствии с полученными данными для повышения уровня недостающих элементов, мы можем дать только рекомендации по использованию в пищу тех или иных продуктов питания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. М. КМК. 2001. 83 с.

2. Боев В.М. Микроэлементы и доказательная медицина. М. Медицина. 2005. 208 с.

# СОРБЦИОННАЯ ОЧИСТКА И КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ ГИАЛУРОНИДАЗЫ НА МАКРОПОРИСТЫХ СОРБЕНТАХ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ

**Яштубаева А.Д., Глазова Н.В.**
**Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Изучен гельхроматографический состав модельного раствора и промышленного экстракта фермента гиалуронидазы. Исследована сорбция гиалуронидазы на различных макропористых сульфокатионитах, а также подобраны условия сорбции и десорбции на модельном растворе фермента и промышленном экстракте. Осуществлен подбор оптимального сорбента для выделения и очистки фермента. Обоснована возможность разработки схемы сорбционно-хроматографического процесса выделения и очистки фермента гиалуронидазы.

***Ключевые слова:*** *экстракт, гиалуронидаза, сорбционная очистка, гельхроматография.*

Гиалуронидазы являются группой различных ферментов класса гидролаз, которые катализируют гидролиз гиалуроновых кислот в различной степени с получением мукополисахаридов.

Гиалуроновая кислота и ее производные являются компонентами соединительной ткани. В результате гидролиза они теряют способность к образованию вязких растворов; это, в свою очередь, ведет к увеличению проницаемости тканей и облегчает движение жидкости в межтканевых пространствах.

Гиалуронидазы, полученные из разных источников, обладают различной специфичностью [1].

Для производства препарата «Лидаза» ООО «Самсон-Мед», действующим веществом которого является гиалуронидаза из семенников крупного рогатого скота, до сих пор применяется технология, в которой для очистки целевого вещества используются процессы осаждения с органическим растворителем (ацетон), что приводит к высоким потерям при высокой же стоимости процесса. Также технология является неблагоприятной с точки зрения безопасности жизнедеятельности. Таким образом, актуальным является перевод производства гиалуронидазы с метода осаждения органическим растворителем на высокоэффективную современную ионообменную технологию. Целью данной работы является разработка сорбционно-хроматографического процесса выделения и очистки фермента гиалуронидазы без использования органических растворителей.

**Экспериментальная часть.** Объектом исследования является препарат «Лидаза», производства ООО «Самсон-Мед», и промышленный экстракт гиалуронидазы из семенников крупного рогатого скота.Использованы сорбенты КУ-23 и С-160 (компания «Purolite»), сорбенты ReliSorb SP 400, Диасфер АК-СП, DIAION UBK550 (компания ЗАО «БиоХимМак СТ»), сорбенты Nuvia S, UNOsphere, Macro-Prep High S (компания «Bio-Rad»). Все выбранные сорбенты являются ионогенными макропористыми сульфокатионитами. Они различаются составом полимерной матрицы и способом ее получения. Первые два сорбента (КУ-23, С-160) были подробно изучены на кафедре биотехнологии и выбраны для сравнения. Остальные сорбенты ранее не использовались и требуют тщательного изучения для оценки возможности их применения на производстве. Подготовку сорбентов проводили обычной кислотно-щелочной обработкой. Для исследования растворов гиалуронидазы был использован метод определения концентрации белка по методу Лоури, а так же количественный анализ белков в ближней УФ-области электронного спектра (280 нм) [2]. Предварительно были построены калибровочные кривые. Определение гиалуронидазной активности проводили по методу, изложенному в ФС 42-2606-93 на препарат «Лидаза» [3]. Для изучения компонентного состава применялся метод гельхроматографического анализа [4]. Гельхрамотографию проводили на колонке с размерами d×H = 1×22 см, предварительно уравновешенной очищенной водой. Использовали сефадекс G-100 производства фирмы «Sigma». Для исследования на колонку наносили 1 мл экстракта или элюата гиалуронидазы. Была определено содержание общего белка и гиалуронидазная активность фракций, отобранных после гельхроматографии [2].

Изучение процессов сорбции и десорбции гиалуронидазы на выбранных сорбентах в статических и динамических условиях было проведено с использованием модельного раствора фермента, полученного растворением лиофилизата гиалуронидазы в ацетатном буфере с оптимальным pH 4.0-4,5.

Полученные изотермы сорбции для изучаемых сорбентов имеют различный вид: график для КУ-23 представляет собой изотерму Ленгмюра, для DIAION – изотерму БЭТ, а для остальных сорбентов – кооперативную изотерму. Для каждой из изотерм графическим способом был рассчитан коэффициент распределения при концентрации близкой к концентрации промышленного экстракта. Наибольшие значения емкости сорбции, десорбции, а также коэффициент распределения в статических условиях имеют сорбенты: КУ-23, Relisorb sp400 и Диасфер АК-СП.

При проведении процессов сорбционно-хроматографической очистки гиалуронидазы в динамических условиях из модельного раствора фер-

мента на всех выбранных сорбентах, концентрирование по белку при десорбции происходит у двух сорбентов: КУ-23 и Nuvia S. Наибольшие значения выходов после проведения процессов сорбции-десорбции в динамических условиях имеют три сорбента: КУ-23, Nuvia S и Macro Prep. Концентрирование по активности фермента при десорбции происходит только для сорбента Nuvia S и равно 2,16, поэтому сорбент был выбран для дальнейших исследований.

На выбранном оптимальном сорбенте Nuvia S был проведен процесс сорбционно-хроматографической очистки гиалуронидазы в динамических условиях из промышленного экстракта фермента (рис. 1).

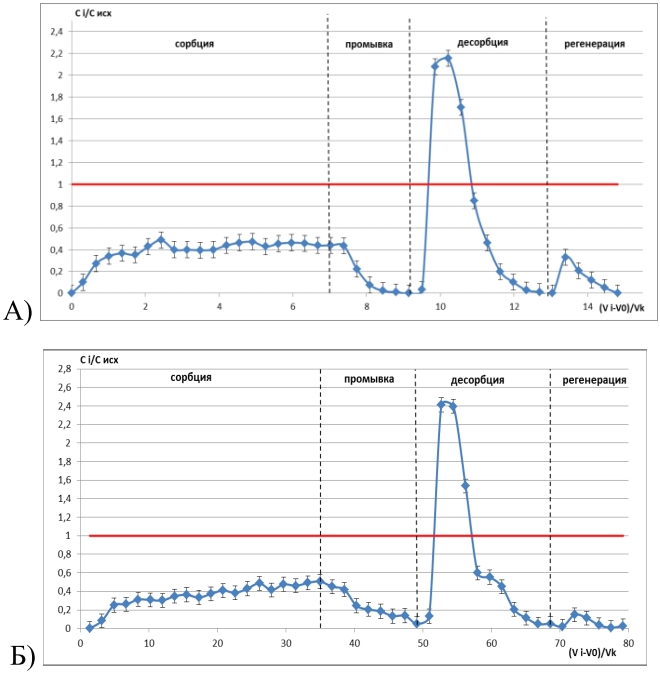



Рисунок 1. Динамика сорбции гиалуронидазы на сорбенте Nuvia S из промышленного экстракта (А) и модельного раствора (Б).

Как видно из рис. 1, график сорбции гиалуронидазы из промышленного экстракта на сорбенте Nuvia S был близок к графику сорбции гиалуронидазы из модельного раствора. Так же, как и в случае с модельным раствором, в пике десорбции происходило концентрирование по белку. Это значит, что подобранные условия проведения процессов сорбции и десорбции модельного раствора оптимальны и для промышленного экстракта.

Для сравнения степени очистки экстракта был проведён гельхроматографический анализ экстракта гиалуронидазы и элюата после очистки на Nuvia S (рис. 2)

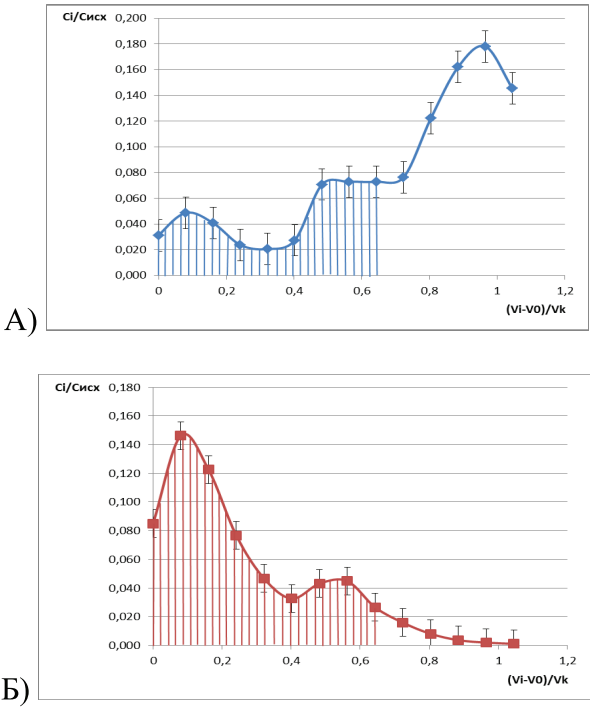



Рисунок 2. Гельхроматографический анализ:
А – экстракта гиалуронидазы, Б – элюата.

Как видно из рис 2(А), экстракт является многокомпонентной системой. Заштрихованная часть – фракция, обладающая гиалуронидазной активностью. Помимо гиалуронидазы в экстракте содержатся различные белки, меньшей молекулярной массы, и полисахариды [5].

Гельхроматографический анализ промышленного экстракта до и после сорбционно-хроматографической очистки на Nuvia S показал возможность очистки от низкомолекулярных примесей и концентрирование фермента в 2,2 раза. (рис. 2.б).

На основании полученных экспериментальных данных может быть предложена схема выделения и очистки фермента гиалуронидазы из промышленного экстракта с использованием сорбционно-хроматографического метода без применения органического растворителя (ацетона), при

этом возможно сокращение длительности технологического цикла получения фермента в 2 раза.

**Выводы.** Подобран оптимальный сорбент Nuvia S и условия проведения процессов сорбции и десорбции. Проведен гельхроматографический анализ промышленного экстракта до и после сорбционно-хроматографической очистки на Nuvia S, который показал возможность очистки от низкомолекулярных примесей и концентрирование фермента в 2,2 раза. Обоснована возможность разработки схемы выделения и очистки фермента гиалуронидазы из промышленного экстракта с использованием сорбционно-хроматографического метода без применения органического растворителя (ацетона).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Заинкова Н.В. Получение и сравнительный анализ свойств гиалуронидаз из различных источников: дис. …канд. биол. наук: 03.00.04 / Заинкова Наталья Вячеславовна. – СПб, 1998. – 140 с.

2. Григорьев К. А. Разработка и оптимизация технологии выделения и очистки лидазы с созданием программного обеспечения процесса: дипломная работа. – СПб.: 2015. – 90 с.

3. ФС 42-2606-93, – Рег. уд. № 71/145/13.

4. Скорпус Р. Методы очистки белков. – М.: Мир,1985. – С. 224.

5. Игонина, Л.М. Хроматографическое выделение и изучение свойств фермента гиалуронидазы из семенников крупного рогатого скота: дис. … канд.биол.наук: 03.00.04 / Игонина Людмила Михайловна. – СПб, 1996. – 134 с.

## PREVENTION OF RDS IN PREMATURE BIRTH

**Kravtsova Y.N., Einysh E.A.**
**Gomel State Medical University,**
**Gomel, Republic of Belarus**

**Abstract:** Premature birth is still continues to be the main cause of perinatal and infant morbidity and mortality. In developed countries preterm birth occur with a frequency of 7,0% – 12,0%, with one third of them occur before 34 weeks of gestation [1].

***Keywords:*** *premature birth, premature babies, respiratory distress syndrome, surfactant therapy, asphyxia.*

**Introduction:** the incidence of premature birth in the Republic of Belarus is maintained in the range of 4,0%-4,1% with no tendency to decline, which

leads to high morbidity in premature infants [2]. With the introduction of prenatal prevention of respiratory distress syndrome and surfactant substitutive therapy, the frequency of asphyxia and the structure of pathology of the early neonatal period have changed [3].

**Purpose:** to assess the incidence of asphyxia and the structure of pathology of the early neonatal period in preterm neonates, carry out their comparative analysis, depending on the course of dexamethasone prophylaxis in the antenatal period.

**Materials and methods of research:** carried out a retrospective analysis of 50 stories of childbirth and newborns, delivered on 27 to 34 weeks of gestation, at the maternity and observation wards of "Gomel city clinical hospital №3" in 2015. All patients off 1 group received full antenatal dexamethasone prophylaxis course, 24 mg of dexamethasone (9 patients) and partial course, 8-12 mg of dexamethasone (group 2, 6 patients).

**Results of research and the discussion:** the average age of the patients in the group was 28 (19, 38). Among them primigravida – 22 (44,0%) primipara – 28 (56,0%). Obstetric history aggravated – 47 patients (94,0%): cervical pathology – 17 (34,0%), isthmic-cervical insufficiency – 7 (14,0%), vaginitis – 3 (6,0%), spontaneous abortions and medical abortions – 11 (22,0%), uterine fibroids – 5 (10,0%) resected uterus – 5 (10,0%), non-developing pregnancy – 4 (8,0%), infertility – 2 (4,0%). Somatic pathology was found in 43 (86,0%) patients. In the structure of somatic pathology dominated thyroid diseases – 10 cases (20,0%), anemia – 22 (44,0%), myopia – 16 (32,0%), diseases of the kidneys – 7 (14,0%), diseases of cardiovascular system – 4 (8,0%), RH-negative blood type – 5 (10,0%). The complications of pregnancy identified are: premature discharge of amniotic fluid – 10 (20,0%), chronic intrauterine fetal hypoxia – 18 (36,0%), syndrome of delayed fetal growth – 6 (12,0%), preeclampsia of moderate degree – 10 (20,0%), oligohydramnios – 4 (8,0%), breech presentation – 2 (4,0%).

The average gestational age at the time of birth was 223 (189, 234). In 6 (12,0%) cases, women applied to GSCH № 3 on their own, 5 (10,0%) cases – in childbirth, by women's clinic order – 19 (38,0%) delivered by ambulance – 14 (28,0%), owing to premature discharge of amniotic fluid – 10 (20,0%), contractions – 5 (10,0%), bloody discharge from the genital tract – 6 (12,0%). Resulted in vaginal delivery – 12 (24,0%) patients, in caesarean section – 38 (76,0%) patients. The indications for caesarean section were the following: resected uterus – 4 (8,0%), subcompensated chronic intrauterine hypoxia of fetus in the absence of conditions for rapid delivery – 3 (6,0%), premature discharge of amniotic fluid with unripe birth canal – 6 (12,0%), preeclampsia of moderate extent – 8 (16,0%), central placenta previa and premature detachment of placenta – in 2 cases (4,0%). The maximum dry period was 72 hours, minimum – 10 minutes.

The antenatal prevention of respiratory distress syndrome with dexamethasone was performed in 15 cases (30,0%). Part-time prophylaxis course at a dose of 8 mg of dexamethasone was conducted in 3 patients (20,0%), 12 mg – in 3 pregnant women (20,0%), a full course of prophylaxis (24 mg) – in 9 pregnant women (60,0%). Delivery was performed in 9 cases (60,0%) in 24 hours, in 2 cases – within 4 days (13,3%), in single cases – in 0, 2, 6 and 10 days. 56 preterm infants were born. Twins appeared in 6 cases (12,0%). Among newborns girls dominated – 32 (64,0%). The average body weight of the newborns was 1884 (800, 2670) g, height – 43 (35, 51) cm. In the 1st minute a score of 8 by the Apgar scale was in 21 (37,5%) infants, 7 – in 1 (1,78%), 6 – in 25 (44,6%), 5 – in 6 (10,71%), a score of 4 – in 2 (3,5%), 1– in 1 (1,7%). In the 5th minute a score of 8 was observed in 26 (46,4%) newborns, a 7 score – in 4 (7,1%), mechanical ventilation – in 26 (46,4%). Among the infants whose mothers received antenatal dexamethasone treatment only 2 did not require surfactant replacement therapy. For surfactant replacement therapy 28 (56,0%) newborns were given: alveofact 108 mg – 6 (21,40%), curosurf 120 mg – 16 (57,1%), survanta 100 mg – 8 (28,57%). All newborns were transferred to the Department of anesthesiology, resuscitation and intensive care. In the structure of diseases in the newborns were observed: toxic-hypoxic encephalopathy and CNS inhibition syndrome – in 47 (94,0%), congenital pneumonia – 22 (44,0%), anemia – 27 (54,0%), neonatal jaundice – 11 (22,0%), intestine lesions – 12 (24,0%), congenital cytomegalovirus infection – 1 (2,0%), additional chord in the left ventricle – 9 (18,0%), patent foramen ovale – 14 (28,0%), patent ductus arteriosus – 5 (10,0%), intestinal obstruction – 2 (4,0%), type 1 respiratory failure – 19 (38,0%), undifferentiated intrauterine infection – 20 (40,0%). Health groups assigned are as follows: 2a – in 1 case (1,7%), 2b – 46 cases (82,1%), 3a – 7 (12,5%), 3b – 2 (3,5%). We compared the frequency of asphyxia at birth and the structure of pathology of the early neonatal period in children of the patients who received complete (group 1, 9 patients of 10 children) and incomplete (group 2, 6 patients, 7 children) dexamethasone prophylaxis course. Patients were matched by gestational age (229, 228 days) and mode of delivery: caesarean section was performed in 88,8% of the patients in the 1st group and all patients in the 2nd group.

In the 1st minute a score of 8 by Apgar scale in group 1 received 5 newborns (50,0%), in group 2 there were no infants without asphyxia, $Xi^2 = 4,9$, $p= 0,02$, score 6 – 3 (30,0%) in group 2 – 6 (85,7%), score 5 – 2 (20,0%) and 1 (14,3%), respectively. In the 5th minute score 8 was observed only in group 1 in 5 (50,0%) of the infants, $Xi^2 = 4,9$, $p = 0,02$, in group 2 the score of 7 was in 1 newborn (14,3%); mechanical ventilation in group 1 was performed in 5 (50,0%) cases in group 2 – in 6 (85,7%) newborns.

In group 1, fetal pneumonia was detected in 4 children (40,0%), in group 2 – in 6 (85,7%), $Xi^2 = 3,5$, $p = 0,05$; undifferentiated fetal infection with a primary lesion of lung and intestine was observed in 3 (30,0%) infants in group 1 and 2 (28,5%) – in group 2; anemia of prematurity was detected in group 1 in 7 children (70,0%) in group 2 – in 5 (71,4%); neonatal jaundice occurred in 1 newborn in both groups (10,0%, 14,2%); toxic-hypoxic encephalopathy – in 9 (90,0%) children in group 1 and 7 (100,0%) – in group 2; the syndrome of CNS inhibition – 10 (100,0%) children in group 1 and 7 (100,0%) in group 2.

**Conclusion:** 1. In the structure of pathology in the early neonatal period in preterm infants dominated toxic-hypoxic encephalopathy and the syndrome of CNS inhibition in 47 (94,0%), anemia – 27 (54,0%), small anomalies of heart development (additional chord in the left ventricle, patent foramen ovale) – 23 (46,0%) congenital pneumonia – 22 (44,0%), intestine lesions – 12 (24,0%), neonatal jaundice – 11 (22,0%); 2. Newborns who underwent incomplete course of dexamethasone prophylaxis more often showed asphyxia in the $1^{st}$ and $5^{th}$ minutes ($Xi^2 = 4,9$, $p = 0,02$) and pneumonia in the early neonatal period ($Xi^2 = 3,9$, $p= 0,04$).

## REFERENCES

1. Barsukov, A. N. The health care organizations' balance of the work in providing health care to mothers and children, in 2011 and the tasks for 2012. / AN Barsukov // Maternal and child health care: IX Congress of Obstetricians and Gynecologists of the Republic of Belarus – 2012. – number 1 (19) – pp. 11-16.

2. Premature birth. WHO information bulletin № 363. – November, 2012

3. Current approaches to preterm delivery prediction / OV Makarov [Al] // Russian obstetrician-gynecologist bulletin. –2007. – № 6. – pp. 10-15.

# ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ


**А**

Аббасова З.Б. 4
Абдулдаева А.А. 102, 104, 290
Абышев А.З. 195, 206, 211
Авдеева Е.С. 151
Агбади Р.К. 216
Ажибеков Н.О. 78
Акамова А.В. 219
Алексеева Г.М. 275
Алексеев К.В. 221
Алешина Г.М. 84
Алешникова К.Ю. 224
Али С.Г. 429
Алмабаев Ы.А. 82
Алфёрова Л.И. 61
Ананьева Е.П. 376, 574, 577, 659
Андреева Е.А. 84
Андрианова Г.Н. 17
Анисимова Н.А. 228
Арсениев Н.А. 88, 117, 188
Астахова Т.В. 231, 234

**Б**

Бадакшанова Е.В. 238
Бадакшанов А.Р. 238
Баймиев Ал.Х. 673
Бардаков А.И. 242
Бариев Э.А. 242
Барышникова Н.В. 88, 188
Басакина И.И. 36
Басевич А.В. 253, 319, 497, 511
Бекболатова Э.Н. 247
Белобородов В.Л. 563
Белоусова Л.Н. 88
Белых М.А. 250
Бельгова Л.Д. 73
Бен Мбарек Макрем 151
Беспалова А.В. 528
Бессолова Ю.Н. 368, 372
Блажеевский Н.Е. 256
Блинова М.П. 507
Болотова В.Ц. 253, 627
Болотская Н.В. 11
Боровская И.Н. 256
Бородина М.Е. 260
Браженко А.В. 681
Брель А.К. 263
Брынцева И.А. 151
Будаева Ю.Н. 263
Булдакова Т.В. 364
Буракова М.А. 456, 517
Бурцева Е.В. 619
Бычков Е.Р. 372, 368

**В**

Вагнер Н.Е. 267
Васильев И.Б. 269, 442
Веремчук О.А. 33, 439
Веренцова Л.Г. 284, 287
Виноградова И.А. 424
Вишнивецкая П.В. 135
Воднева Л.Ю. 61
Володина Е.В. 272
Воробьева С.А. 8
Ворончихин П.А. 602

**Г**

Габдрахманова А.Р. 92
Галимова С.Ш. 96
Галимов К.Ш. 96
Гарафутдинов Р.Р. 92
Генералова Ю.Э. 275
Герасимова А.Ю. 166
Герасимова Д.А. 99

Гладкая Ю.А. 580
Глазова Н.В. 280, 339, 379, 410, 493, 689
Голант З.М. 219
Голдобина Г.В. 11
Гончаров В. 401
Гордеева В.В. 442
Горкавенко Ф.В. 563
Грачева А.А. 280
Грибкова Е.И. 224
Григорьев Л.Н. 284, 287
Гурина С.В. 306, 571

**Д**
Давлетьянова А.Ф. 436
Давыдов А.Т. 88, 117, 188
Дайырбаева Ж.Е. 102
Даленов Е.Д. 104, 290
Далуева Х.А. 336
Демакова Е.С. 53
Демидёнок Д.А. 294
Денисова Е.В. 298
Джавахян М.А. 224
Дикусар Е.А. 595
Долгов А.М. 267
Дрёмова Н.Б. 302
Дроздов И.А. 322
Дудкина Е.А. 108

**Е**
Елова Е.В. 333, 681
Ефимова К.Н. 108, 456

**Ж**
Жаксалыкова А.К. 82
Жиляева В.В. 306
Жохова Е.В. 309
Жукова О.В. 424
Журба В.А. 595
Журкович И.К. 206, 211

**З**
Завершинская Н.А. 8
Загорулько Е.Ю. 313, 316
Зайнутдинов Д.Р. 336, 343
Зайцева Е.Н. 322
Зайцев С.А. 319
Замотаева М.Н. 322
Захарова Е.А. 250
Золотарева Н.Г. 326

**И**
Ибрагимова Л.Н. 247
Ивакина С.Н. 113, 329
Ивичев Е.А. 398, 405, 584
Ивкин Д.Ю. 206, 211
Игнатовец О.С. 395
Илиясов Т.М. 343
Ильина Т.Ю. 172
Ильинова Ю.Г. 64
Ильин Я.В. 507
Иозеп А.А. 604
Искендерова Н.Э. 429
Ишмакова З.Р. 681

**К**
Кадыров А.Р. 333
Карасавиди А.О. 687
Карева Н.Н. 14
Карибаева Д.О. 391
Карибьянц М.А. 417
Каримова А.А. 17
Катаев В.А. 480
Каухова И.Е. 216
Качанова О.А. 528
Кашеутова В.С. 587
Кветной И.М. 482
Кириллова Е.Н. 64, 662
Клементьева А.В. 336
Клочко Е.А. 339
Князева О.А. 92

Кобзарева О.А. 250
Ковалева К.А. 445
Ковалев В.Б. 336, 343
Ковач А.С. 347
Кокуев А.В. 151
Колесник Н.В. 20
Колодязная В.А. 144, 451
Комов В.П. 221
Конончук В.В. 117
Коноплева Е.В. 351
Конорев В.В. 322
Константинова Е.К. 355, 359
Королева А.А. 364
Косякова Г.П. 121, 260, 355, 359, 368, 372
Котова В.Ю. 343, 500
Котова Н.В. 379, 559
Котова Н.И. 231, 234
Кошевенко А.С. 376, 659
Крамаренко П.С 668
Крамаренко П.С. 608, 662
Красильников И.В. 36
Краснова М.В. 154
Краснюк И.И. 242
Красовицкая И.А. 379
Кривошеев И.М. 433
Кривошеев С.А. 44
Криштанова Н.А. 306
Крысько М.В. 383
Ксенофонтова Г.В. 463
Куваева Е.В. 504
Кугач В.В. 386
Кузьмина Н.А. 447
Куклин В.Н. 228
Кукушкина А.А. 121
Кульжаханова С.С. 391
Купеншеева Д.И. 139, 391
Кутлушина А.У. 216
Кутькина Д.Н. 604
Куцына С.Б. 584

**Л**

Лаврик А.А. 429
Ладутько Ю.М. 23
Лалаев Б.Ю. 463
Лебедев А.А. 368, 372
Легостева А.Б. 520
Леонтьев В.Н. 395
Лесонен А.С. 424
Лещинский В.Ю. 151
Лин А.А. 298, 398, 401, 405
Липова Л.П. 125
Липова Ю.С. 125
Лисина С.В. 263
Лисицкий Д.С. 73, 206, 211
Лиходед В.А. 681
Лиходед Т.А. 333
Логинов К.Ю. 408
Лопатина Н.Б. 44
Лотош Т.А. 424
Лукашов Р.И. 33, 439
Лунева Н.М. 410
Лякишев Е.Ю. 414
Лянунов Н.А. 242

**М**

Мавзютов А.Р. 92, 673
Мажитова М.В. 417
Малахова А.Ю. 420
Маликова Н.Т. 247
Маль Г.С. 129
Мальцева А.В. 132, 135
Маркова А.В. 414, 514
Маркова В.А. 23, 30, 294
Марченко Н.В. 14, 23, 51
Матвеева Ю.П. 424
Меликсетян А.А. 27, 30
Мельникова Я.В. 429
Мельников С.В. 426
Мингажева Э.Т. 137
Мирович В.М. 433, 486

Мироненкова Ж.В. 436, 684
Михайлицын Ф.С. 420
Моисеева А.М. 33, 439
Моисеев Д.В. 33, 439
Морозкина С.Н. 482
Москвин А.В. 571
Мочалов К.С. 96
Мурашкина И.А. 269, 442
Муслимов А.А. 121
Мухамедова Н.А. 58
Мышкина И.Н. 139

**Н**

Нагаева А.Р. 186
Нагимова Г.М. 113, 329
Назарова К.В. 351
Найденова А.С. 144
Наркевич И.А. 36
Нгуен К.Б. 195
Нгуен.К.Б. 206, 211
Нгуен Тхи Хай Иен 622
Немятых О.Д. 445, 447, 644
Неронов А.В. 39
Неронова М.Ю. 39
Никифорова Е.Б. 528
Новикова Д.В. 451
Новикова П.В. 456
Новикова Е.К. 454
Ножкина Н.Н. 459
Нургалиева Ж.Ж. 148

**О**

Ображей Л.М. 61
Овсянникова Л.Н. 463
Ожигова М.Г. 313, 577
Озеров А.А. 652
Оковитый С.В. 602
Орлов А.С. 465
Орлов В.А. 470
Офицерова Е.С. 474

**П**

Павлов Д.А. 322
Пахнова Л.Р. 151
Пахнов Д.В. 151
Пахомова Л.А. 580
Пашанова О.В. 44, 99
Перлович Г.Л. 476
Петрова И.В. 480
Петросян М.А. 482
Петухова С.А. 486
Пивоварова Н.С. 489
Пилипчук Ю.П. 493
Платонова И.А. 117
Плотников В.А. 426
Подушкин В.Ю. 598
Полосин М.А. 497
Полухина Т.С. 500
Попов С.С. 263
Потапова А.Э. 504
Потявина Н.В. 4
Прокофьева Д.С. 137
Протасова Я.А. 309
Пучкова Е.М. 507
Пшеничная А.Г. 368

**Р**

Радько С.В. 154
Рак Е.С. 272
Ринд А.Р 158
Родионова А.А. 284, 287
Родионова Д.Ю. 383
Рожкова И.С. 160
Рубцова Л.Н. 48
Рябкова Ю.Ю. 511
Рязанова В.П. 514, 517

**С**

Савицкий Н.И. 520
Савченкова Л.В. 163
Саидова М.Н. 163
Сакаева Д.Д. 137

Сакипова З.Б. 247
Сальникова А.Г. 166
Сальникова М.С. 514, 517
Самигуллина Ф.Р. 238
Самойлова М.А. 630
Самородова Е.В. 267
Самотруева М.А. 151, 524, 652
Сампиев А.М. 528
Сангинова Н.С. 163
Саркисян З.М. 687
Сатаева Л.Г. 531, 534, 535, 538, 540, 542, 545, 547, 549, 551, 553, 554
Саякова Г.М. 556
Сварваль А.В. 188
Свиридова О.Я. 559
Севбо Д.П. 420
Селиванова И.А. 563, 567
Сембаева С.М. 82
Сенина А.С. 571
Сергалиева М.У. 169, 191
Серкова А.Н. 339, 410
Сигарева Л.П. 574, 577
Сидоров К.О. 51
Симонян Е.В. 333, 459
Синицкий А.И. 459
Синотова С.В. 326
Сиукаева Д.Д. 447
Склянкина А.А. 172
Скляревская Н.В. 580
Скоркина М.А. 322
Скорых В.А. 61
Скрыпова А.А. 231, 234
Слепнев Д.М. 584
Слустовская Ю.В. 587
Смехова И.Е. 668
Снежко К.М. 4
Сорокин В.В. 48
Стапель Е.Р. 591
Старикова А.А. 53
Степин С.Г. 595
Стрелков С.В. 598
Стрелова О.Ю. 383, 587
Суворов А.Н. 188
Суина И.О. 619
Сульдин А.М. 322
Сырцова М.А. 602
Сысоев Ю.И. 176
Сютова Е.А. 58

**Т**

Тамарова Э.Р. 673
Танкаян Н.Г. 61
Тарадейко Т.И. 604
Теплый Д.Л. 160
Терентьева О.А. 608, 616
Терехов Р.П. 563, 567
Тернинко И.И. 619, 622
Теслев А.А. 316, 408, 616
Теслов Л.С. 507
Тимохина К.А. 511
Титович И.А. 627
Титок В.В. 395
Тихомирова О.М. 630
Тихонова Ю.А. 633
Тойбаева А.К. 148
Толибова Г.Х. 482
Томилова М.И. 182
Топкова О.В. 272
Троина С.Г. 386
Трофимова А.В. 395
Трофимова Е.О. 470, 636
Трушникова И.О. 64
Турсынбаева А. 540, 545, 547, 549, 551, 553, 554
Тухбатуллина Р.Г. 186
Тюкавкина Н.А. 567
Тюренков И.Н. 652
Тютенов Т. 531, 534, 535, 538, 542

**У**
Успенский Ю.П. 188

**Ф**
Фадеева М.В. 336, 343
Фам Ань Туан 463
Фархутдинов Р.Р. 480
Фахрадиев И.Р. 82
Федорова Е.В. 474
Фельдман Б.В. 160
Фенин А.А. 567
Феськова Е.В. 395
Филатова Е.В. 11
Филиппова Н.И. 639
Фитисова А.И. 644
Флисюк Е.В. 608, 662, 668

**Х**
Халимова А.А. 646
Хамитова А.Е. 556
Хохлов П.П. 372
Христолюбова Т.П. 69
Хузин Д.Р. 649
Хуснутдинова Э.К. 137

**Ц**
Цветков Н.Ю. 260
Цибизова А.А. 652
Цукур А.А. 655

**Ч**
Чачин Д.А. 454
Чернов Н.М. 659
Чистякова Е.Ю. 73
Чуднов А.А. 351

**Ш**
Шабанов П.Д. 368, 372
Шавва А.Г. 482
Шадрин А.А. 608, 662, 668
Шаляпин П.В. 355, 359
Шамолина И.И. 574
Швец К.Ю. 673
Шестаков В.Н. 677
Шикова Ю.В. 333, 681
Шиняева Л.Л. 58
Шири Юсри 500
Шкляренко А.А. 474
Шутов Р.В. 659

**Э**
Эль Муссави М. 684

**Ю**
Юнаш В.Д. 424
Юрк О. 398, 405
Юсковец В.Н. 376

**Я**
Яковлева М.В. 687
Яковлев Г.П. 309
Яковлев И.П. 376, 463, 474, 504, 659
Яковлев К.И. 172
Якушина Н.Д. 368
Янкелевич И.А. 84
Ясенявская А.Л. 169, 191
Ясинская Л.Е. 636
Яштубаева А.Д. 689

**E**
Einysh E.A. 693

**K**
Kravtsova Y.N. 693

## ПОЛНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ . . . . . 4

СЕКЦИЯ: **ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД В ПОДГОТОВКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ**. . . . . 4

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД В ПОДГОТОВКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КАДРОВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «КУЛЬТУРА РУССКОЙ РЕЧИ»
*Аббасова З.Б., Потявина Н.В., Снежко К.М.* . . . . . 4

КОММУНИКАТИВНЫЕ ОСНОВАНИЯ «ПЕДАГОГИКИ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ» В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ВУЗЕ
*Воробьева С.А., Завершинская Н.А.* . . . . . 8

УИРС В КУРСЕ ФАРМАКОЛОГИИ
*Голдобина Г.В., Болотская Н.В., Филатова Е.В.* . . . . . 11

К ВОПРОСУ О КОМПЕТЕНЦИЯХ СПЕЦИАЛИСТА-ПРОВИЗОРА
*Карева Н.Н., Марченко Н.В.* . . . . . 14

СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС ОБУЧЕНИЯ ОСНОВАМ КАТЕГОРИЙНОГО МЕНЕДЖМЕНТА В ФАРМАЦИИ
*Каримова А.А., Андрианова Г.Н.*. . . . . 17

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ В РОССИИ: ЛОКАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В УСЛОВИЯХ ГЛОБАЛИЗАЦИИ
*Колесник Н.В.* . . . . . 20

АККРЕДИТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
*Маркова В.А., Марченко Н.В., Ладутько Ю.М.*. . . . . 23

РОЛЬ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ И УЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ В ПОДГОТОВКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КАДРОВ
*Меликсетян А.А.*. . . . . 27

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА
В САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
АКАДЕМИИ
*Меликсетян А.А., Маркова В.А.* . . . . . 30

ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ
В РАБОТЕ ПРОВИЗОРА
*Моисеева А.М., Лукашов Р.И., Веремчук О.А., Моисеев Д.В.* . . . . . 33

ПЕРСПЕКТИВЫ КАФЕДРЫ ИММУНОБИОТЕХНОЛОГИИ
ФГБОУ ВО СПХФА МИНЗДРАВА РОССИИВ ПОДГОТОВКЕ КАДРОВ
ДЛЯ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
*Наркевич И.А., Красильников И.В., Басакина И.И.* . . . . . 36

ГУМАНИТАРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗНАНИЙ
*Неронов А.В., Неронова М.Ю.* . . . . . 39

НОВАЯ ТРАЕКТОРИЯ ОБУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
СПЕЦИАЛИСТОВ НА КАФЕДРЕ ОРГАНИЗАЦИИ
И ЭКОНОМИКИ ФАРМАЦИИ
*Пашанова О.В., Лопатина Н.Б., Кривошеев С.А.* . . . . . 44

ЗНАЧЕНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ
В ИЗУЧЕНИИ ДИСЦИПЛИНЫ ПАХТ
*Рубцова Л.Н., Сорокин В.В.* . . . . . 48

КАДРОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ
*Сидоров К.О., Марченко Н.В.* . . . . . 51

ПРОЕКТ ФАКУЛЬТАТИВНОГО ОБОБЩАЮЩЕГО КУРСА
ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ
СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ВУЗа К ПЕРВОМУ ЭТАПУ
АККРЕДИТАЦИИ
*Старикова А.А., Демакова Е.С.* . . . . . 53

КОМПЕТЕНТНОСТНЫЙ ПОДХОД ПРИ ИЗУЧЕНИИ КУРСА
«КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»
*Сютова Е.А., Мухамедова Н.А., Шиняева Л.Л.* . . . . . 58

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ «ПРЕПОДАВАТЕЛЬ – СТУДЕНТ»
КАК ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ АКТИВНОСТИ СТУДЕНТОВ
В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ
*Танкаян Н.Г., Ображей Л.М., Скорых В.А.,*
*Воднева Л.Ю., Алфёрова Л.И.* . . . . . 61

ВОПРОСЫ ИЗМЕРЕНИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЯ СПРОСА
НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ТОВАРЫ И МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ
*Трушникова И.О., Кириллова Е.Н., Ильинова Ю.Г.* . . . . . 64

ПРОБЛЕМЫ ОСВОЕНИЯ ИНОСТРАННОГО ЯЗЫКА СТУДЕНТАМИ
МЛАДШИХ КУРСОВ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ВУЗА
*Христолюбова Т.П.* . . . . . 69

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРЕПОДАВАНИЮ ФАРМАКОЛОГИИ
ПРИ ПОДГОТОВКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ СО СРЕДНИМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ
*Чистякова Е.Ю., Бельгова Л.Д., Лисицкий Д.С.* . . . . . 73

СЕКЦИЯ: **ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ** . . . . . 78

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ
С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ
*Ажибеков Н.О.* . . . . . 78

ЛЕЧЕНИЕ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ
СТИМУЛЯЦИЕЙ МЫШЦ ЖИВОТА
*Алмабаев Ы.А., Жаксалыкова А.К.,*
*Фахрадиев И.Р., Сембаева С.М.* . . . . . 82

МОДИФИКАЦИЯ МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ
И ОЧИСТКИ ДЕФЕНСИНА КРЫСЫ RATNP-1
*Андреева Е.А., Янкелевич И.А., Алешина Г.М.* . . . . . 84

ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
ЭЛЕКТРОГАСТРОЭНТЕРОГРАФИИ В ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ
СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ
*Белоусова Л.Н., Барышникова Н.В., Арсениев Н.А., Давыдов А.Т.* . . . . 88

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФРАКЦИЙ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА E.COLI НА КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ КЛЕТОК КРОВИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ МЫШЕЙ
*Габдрахманова А.Р., Мавзютов А.Р., Князева О.А., Гарафутдинов Р.Р.* . . . . . 92

АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ ЭЯКУЛЯТА И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ БИОКСИДАНТАМИ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ БЕСПЛОДИИ У МУЖЧИН
*Галимова С.Ш., Мочалов К.С., Галимов К.Ш.*. . . . . 96

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В РОССИИ
*Герасимова Д.А., Пашанова О.В.* . . . . . 99

КОГНИТИВНОЕ НАРУШЕНИЕ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ
*Дайырбаева Ж.Е., Абдулдаева А.А.*. . . . . 102

К ВОПРОСУ ИННОВАЦИИ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ
*Даленов Е.Д., Абдулдаева А.А.* . . . . . 104

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЗМЕЕГОЛОВНИКА РУЙША И З. ПОНИКШЕГО
*Ефимова К.Н., Дудкина Е.А.* . . . . . 108

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО КРИЗИСА (НА ПРИМЕРЕ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ)
*Ивакина С.Н., Нагимова Г.М.* . . . . . 113

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ХАРАКТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВОДИТЕЛЕЙ АВТОТРАСПОРТА ПО УРОВНЮ ПСИХИЧЕСКОЙ АДОПТАЦИИ И МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ
*Конончук В.В., Платонова И.А., Арсениев Н.А., Давыдов А.Т.* . . . . . 117

ПРИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОМ МОДЕЛИРОВАНИИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ У МЫШЕЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОК МИЕЛОГРАММЫ КОСТНОГО МОЗГА И ОТПЕЧАТКОВ СЕЛЕЗЕНКИ
*Кукушкина А.А., Муслимов А.А., Косякова Г.П.*. . . . . 121

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
В ПРОФИЛАКТИКЕ КАРИЕСА
У ОРТОДОНТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ
*Липова Ю.С., Липова Л.П.* . . . . . 125

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ИБС
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ
*Маль Г.С.* . . . . . 129

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ АНАМНЕЗА
И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ
*Мальцева А.В.* . . . . . 132

ВЫСОКОИНТЕНСИВНОЕ ИНФРАКРАСНОЕ ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ
В ЛЕЧЕНИИ ВРОЖДЁННЫХ СВИЩЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ
*Мальцева А.В., Вишнивецкая П.В.* . . . . . 135

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ СЕКВЕНИРОВАНИЯ
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ (NGS) ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ
НОВЫХ МУТАЦИЙ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ
*Мингажева Э.Т., Прокофьева Д.С., Сакаева Д.Д., Хуснутдинова Э.К.* . . .137

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ «КАПИЛАРА»
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИБС
НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ
*Мышкина И.Н., Купеншеева Д.И.* . . . . . 139

РЕГУЛИРУЕМАЯ ФЕРМЕНТАЦИЯ ПРОДУЦЕНТА
ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ
*Найденова А.С., Колодязная В.А.* . . . . . 144

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ
С ВРОЖДЕННЫМ ЛЕВО-ПРАВЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ КРОВИ
*Нургалиева Ж.Ж., Тойбаева А.К.* . . . . . 148

ПАТОЛОГИЯ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРОЙ СИСТЕМЫ
У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ
*Пахнова Л.Р., Кокуев А.В., Самотруева М.А., Брынцева И.А., Пахнов Д.В.,
Бен Мбарек Макрем, Лещинский В.Ю., Авдеева Е.С.* . . . . . 151

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОЭТАНОЛА
И ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА НА ФИЗИЧЕСКУЮ
РАБОТОСПОБНОСТЬ НЕТРЕНИРОВАННЫХ МЫШЕЙ
*Радько С.В., Краснова М.В.* . . . . . 154

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭЛЕКТРОННОГО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ И ШВЕЦИИ.
ПУТИ СОВМЕСТНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА
*Ринд А.Р.* . . . . . 158

ВВЕДЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ОКСИДАТИВНОМ СТРЕССЕ
В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС
*Рожкова И.С., Фельдман Б.В., Теплый Д.Л.* . . . . . 160

АНАЛИЗ ПРИОРИТЕТОВ ВРАЧЕЙ В ВЫБОРЕ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ
*Савченкова Л.В., Саидова М.Н., Сангинова Н.С.* . . . . . 163

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У БЕРЕМЕННЫХ
*Сальникова А.Г., Герасимова А.Ю.* . . . . . 166

АНТИОКСИДАНТНЫЕ И ИММУНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА
ЭКСТРАКТА ТРАВЫ АСТРАГАЛА ЛИСЬЕГО
(ASTRAGALUS VULPINUS WILLD)
*Сергалиева М.У., Ясенявская А.Л.* . . . . . 169

МЕТОДЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ С ТЕТРАЗОЛОМ И 5-МЕТИЛТЕТРАЗОЛОМ
*Склянкина А.А., Ильина Т.Ю., Яковлев К.И.* . . . . . 172

ПРЕПАРАТЫ С ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИМ, АДРЕНЕРГИЧЕСКИМ
И ХОЛИНЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ
В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ
*Сысоев Ю.И.* . . . . . 176

ОСОБЕННОСТИ ОТНОШЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ
К СОБСТВЕННОМУ ЗДОРОВЬЮ
*Томилова М.И.* . . . . . 182

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ НАСЕЛЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (НА ПРИМЕРЕ АПТЕЧНОЙ СЕТИ ООО «САУЛЫК», Г. КАЗАНИ)
*Тухбатуллина Р.Г., Нагаева А.Р.* . . . . . 186

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОБИОТИКОВ В ЭРАДИКАЦИИ HELICOBACTER PYLORI: ЭФФЕКТИВНОСТЬ IN VITRO
*Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В., Сварваль А.В., Арсениев Н.А., Давыдов А.Т.* . . . . . 188

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СЕМАКСА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ОРГАНАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ИНФОРМАЦИОННОГО СТРЕССА
*Ясенявская А.Л., Сергалиева М.У.* . . . . . 191

СЕКЦИЯ: **ИННОВАЦИИ В ФАРМАЦИИ** . . . . . 195

КОВАЛЕНТНО КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2-Н-1-БЕНЗОПИРАН-2-ОНА
*Абышев А.З., Нгуен К.Б.* . . . . . 195

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛЕНОЛА
*Абышев А.З., Журкович И.К., Ивкин Д.Ю., Лисицкий Д.С., Нгуен. К.Б.* . . .206

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ВАРФАРИНА
*Абышев А.З., Журкович И.К., Ивкин Д.Ю., Лисицкий Д.С., Нгуен. К.Б.* . . . .211

СРАВНЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ МИНЕРАЛЬНЫХ СОСТАВОВ ПЛОДОВ, ЛИСТЬЕВ И КОРНЕЙ В СЫРЬЕ МОРИНДА ЦИТРУСОЛИСТНАЯ (MORINDA CITRIFOLIA L.)
*Агбади Р. К., Каухова И.Е., Кутлушина А.У.* . . . . . 216

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОИЗВОДСТВЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ
*Акамова А.В., Голант З.М.* . . . . . 219

ИДЕНТИФИКАЦИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ В ПЕРВИЧНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ БЕЛКА ЦИТРАТСИНТАЗЫ ИЗ ГРИБА-ПРОДУЦЕНТА ASPERGILLUS NIGER
*Алексеев К.В., Комов В.П.* . . . . . 221

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА МЕДИЦИНСКИХ КАРАНДАШЕЙ ВЕНОТОНИЗИРУЮЩЕГО, ПРОТИВОВИРУСНОГО И АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ
*Алешникова К.Ю., Джавахян М.А., Грибкова Е.И.* . . . . . 224

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИКЛОПЕНТОЛАТА (ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ-ЦИКЛОМЕД) В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ
*Анисимова Н.А., Куклин В.Н.* . . . . . 228

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА БЕССМЕРТНИКА ПЕСЧАНОГО В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО КОМПОНЕНТА В СОСТАВЕ ФОТОЗАЩИТНЫХ СРЕДСТВ
*Астахова Т.В., Скрыпова А.А., Котова Н.И.* . . . . . 231

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ФОТОЗАЩИТНЫХ КРЕМОВ, СОДЕРЖАЩИХ СУХОЙ ЭКСТРАКТ БЕССМЕРТНИКА ПЕСЧАНОГО
*Астахова Т.В., Скрыпова А.А., Котова Н.И.* . . . . . 234

АНАЛИЗ КОНФЛИКТНЫХ СИТУАЦИЙ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
*Бадакшанов А.Р., Самигуллина Ф.Р., Бадакшанова Е.В.* . . . . . 238

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СПРЕЯ НАЛОКСОНА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ СПЕЦИФИЧНОСТЬ И ЛИНЕЙНОСТЬ
*Бариев Э.А., Бардаков А.И., Лянунов Н.А., Краснюк И.И.* . . . . . 242

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТА ЖИДКОГО ИЗ ПЛОДОВ CRATAEGUS ALMAATENSIS
*Бекболатова Э.Н., Сакипова З.Б., Ибрагимова Л.Н., Маликова Н.Т.* . 247

ВЛИЯНИЕ 4,4’-(ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ
НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ МЫШЕЙ,
ПОЛУЧАЮЩИХ ГИПЕРКАЛОРИЙНУЮ ДИЕТУ
*Белых М.А., Захарова Е.А., Кобзарева О.А.* . . . . . 250

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГЕЛЯ
НА ОСНОВЕ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ
ИЗ СМЕСИ ТРАВЫ ЧЕРЕДЫ И ЛИСТЬЕВ КАЛИНЫ
*Болотова В.Ц., Басевич А.В.* . . . . . 253

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИМЕСЕЙ МЕДИ
В СУБСТАНЦИИ «ГЛИЦИН» МЕТОДОМ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ
*Боровская И.Н., Блажеевский Н.Е.* . . . . . 256

ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ,
КАРИОТИПИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ И ЭКСПРЕССИЯ
РИБОСОМНЫХ ЦИСТРОНОВ МОНОНУКЛЕАРОВ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У МЫШЕЙ
*Бородина М.Е., Цветков Н.Ю., Косякова Г.П.* . . . . . 260

ПОИСК НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ
И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ
*Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н., Попов С.С.* . . . . . 263

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ
В МЕЖПРИСТУПНОМ ПЕРИОДЕ ВЕСТИБУЛЯРНОГО СИНДРОМА
У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ
*Вагнер Н.Е., Долгов А.М., Самородова Е.В.* . . . . . 267

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТРАВЫ ОВСА
ПОСЕВНОГО ЭКСТРАКТА СУХОГО
*Васильев И.Б., Мурашкина И.А.* . . . . . 269

РОЛЬ УГЛЕВОДНОГО ПИТАНИЯ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ
В БИОСИНТЕЗЕ КОМПЛЕКСА ФЕРМЕНТОВ
ПРОДУЦЕНТОМ ASPERGILLUS ORYZAE
*Володина Е.В., Рак Е.С., Топкова О.В.* . . . . . 272

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ АНАЛИЗА АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ТАБЛЕТКАХ «АСКОРУТИН» МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА
*Генералова Ю.Э., Алексеева Г.М.* . . . . . 275

ИЗУЧЕНИЕ ОБРАТИМО-ДИССОЦИИРУЮЩИХ КОМПЛЕКСОВ ПРОТЕАЗЫ BACILLUS SUBTILIS НА СОРБЕНТАХ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ И ДИСПЕРСНОСТИ
*Грачева А.А., Глазова Н.В.*. . . . . 280

ВЫБОР НАИЛУЧШЕЙ ДОСТУПНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ОЧИСТКИ СТОЧНЫХ ВОД ОТ ЛЕВОМИЦЕТИНА АДСОРБЦИОННЫМ МЕТОДОМ
*Григорьев Л.Н., Веренцова Л.Г., Родионова А.А.*. . . . . 284

КИНЕТИКА АДСОРБЦИИ ТЕТРАЦИКЛИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ПРОМЫШЛЕННЫХ АКТИВНЫХ УГЛЯХ
*Григорьев Л.Н., Веренцова Л.Г., Родионова А.А.*. . . . . 287

К ВОПРОСУ ИННОВАЦИИ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ
*Даленов Е.Д., Абдулдаева А.А.* . . . . . 290

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА 3D-ПЕЧАТИ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ТЕРМОЛАБИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
*Демидёнок Д.А., Маркова В.А.*. . . . . 294

КАДРОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВНЕДРЕНИЯ ПРОРЫВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРОИЗВОДСТВА АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
*Денисова Е.В., Лин А.А.* . . . . . 298

МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ ДОСТУПНОСТИ РОССИЙСКИМ ПАЦИЕНТАМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ – ЛИДЕРОВ ПРОДАЖ НА МИРОВОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ
*Дрёмова Н.Б.*. . . . . 302

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛИШАЙНИКОВ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОМИКРОБНОГО СРЕДСТВА
*Жиляева В.В., Гурина С.В., Криштанова Н.А.* . . . . . 306

О ПЕРСПЕКТИВАХ ИЗУЧЕНИЯ РАСТЕНИЙ РОДА ДРОК (GENISTA L.)
*Жохова Е.В., Протасова Я.А., Яковлев Г.П.* . . . . . 309

ВЛИЯНИЕ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ПЛАЗМЫ
НА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
*Загорулько Е.Ю., Ожигова М.Г.* . . . . . 313

ТЕХНОЛОГИИ ПОЛИМЕРНЫХ ПОКРЫТИЙ КОРОНАРНЫХ
СТЕНТОВ, ВЫСВОБОЖДАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА
*Загорулько Е.Ю., Теслев А.А.* . . . . . 316

ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПЕРЕНОСЕ ТЕХНОЛОГИИ
*Зайцев С.А., Басевич А.В.* . . . . . 319

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНИ СЕРДЦА
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА
И НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ 3-ОКСИПИРИДИНА
АДИПИНАТОМ И АЦЕТИЛЦИСТЕИНАТОМ
*Замотаева М.Н., Конорев В.В., Скоркина М.А.,*
*Дроздов И.А., Сульдин А.М., Павлов Д.А., Зайцева Е.Н.* . . . . . 322

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОБОРОТА КОНТРОЛИРУЕМЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
*Золотарева Н.Г., Синотова С.В.* . . . . . 326

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ
СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО КРИЗИСА
(НА ПРИМЕРЕ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ)
*Ивакина С.Н., Нагимова Г.М.* . . . . . 329

РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ДРАЖЕ
С ИЗОНИАЗИДОМ И ОФЛОКСАЦИНОМ
*Кадыров А.Р., Шикова Ю.В., Елова Е.В., Симонян Е.В., Лиходед Т.А.* . . .333

ИССЛЕДОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ
ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ
*Клементьева А.В., Ковалев В.Б.,*
*Далуева Х.А., Фадеева М.В., Зайнутдинов Д.Р.* . . . . . 336

СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ОЧИСТКА
ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗЫ
С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ АКТИВНЫХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
*Клочко Е.А., Глазова Н.В., Серкова А.Н.* . . . . . 339

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ
В СУСАКЕ ЗОНТИЧНОМ (BUTOMUS UMBELLATE L.)
*Ковалев В.Б., Котова В.Ю.,*
*Зайнутдинов Д.Р., Илиясов Т.М., Фадеева М.В.* . . . . . 343

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ОБОРОТА
НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ
И ИХ ПРЕКУРСОРОВ
*Ковач А.С.* . . . . . 347

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ
И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОРИТМОВ ЭЛЕКТРОПУНКТУРНОЙ
ДИАГНОСТИКОЙ ПО МЕТОДУ Р. ФОЛЛЯ
*Коноплева Е.В., Назарова К.В., Чуднов А.А.* . . . . . 351

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДА АНТОРЕКС НА СТАБИЛЬНОСТЬ
ГЕНОМА В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/C
ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ
*Константинова Е.К., Шаляпин П.В., Косякова Г.П.* . . . . . 355

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЙРОПЕПТИДА АНТОРЕКС
НА КАРИОТИПИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ И МОРФОЛОГИЮ
ЯДЕР, РЕГИСТРИРУЕМЫЕ В ЭРИТРОЦИТАХ И ЛИМФОЦИТАХ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/C
ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ
*Константинова Е.К., Шаляпин П.В., Косякова Г.П.* . . . . . 359

БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ
КУЛЬТУРОЙ STREPTOMYCES LAVENDULAE
ПРИ ВАРЬИРОВАНИИ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
ОРГАНИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ
*Королева А.А., Булдакова Т.В.* . . . . . 364

КАРИОТИПИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО
И АДДИКТИВНОГО ИГРОВОГО ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС ВВЕДЕНИЕМ
ФЕНАМИНА В ТЕСТЕ ЗАКАПЫВАНИЯ ШАРИКОВ
*Косякова Г.П., Лебедев А. А., Якушина Н.Д., Пшеничная А.Г.,
Бычков Е.Р., Бессолова Ю.Н., Шабанов П.Д.* . . . . . 368

ЭКСПРЕССИЯ РИБОСОМНЫХ ЦИСТРОНОВ
И РОЛЬ ОРЕКСИНА А В МЕХАНИЗМАХ ПОДКРЕПЛЕНИЯ
В ЯДРЕ ЛОЖА КОНЕЧНОЙ ПОЛОСКИ
*Косякова Г.П., Лебедев А.А., Бычков Е.Р.,
Хохлов П.П., Бессолова Ю.Н., Шабанов П.Д.* . . . . . 372

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ
НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ТИАДИАЗОЛА
С ПРОТИВОГРИБКОВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ
*Кошевенко А.С., Яковлев И.П., Юсковец В.Н., Ананьева Е.П.* . . . . . 376

ИММОБИЛИЗАЦИЯ ФЕРМЕНТА α-АМИЛАЗЫ
НА ПОРИСТЫХ СОРБЕНТАХ ФИРМЫ PUROLITE С ЦЕЛЬЮ
СОЗДАНИЯ ОБРАТИМО-ДИССОЦИИРУЮЩЕГО КОМПЛЕКСА
*Красовицкая И.А., Глазова Н.В., Котова Н.В.* . . . . . 379

ОБНАРУЖЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
В ОКРАШЕННЫХ ВОЛОСАХ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ
ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
*Крысько М.В., Родионова Д.Ю., Стрелова О.Ю.* . . . . . 383

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
*Кугач В.В., Троина С.Г.* . . . . . 386

ОРГАНИЗАЦИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ
В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ
*Кульжаханова С.С., Карибаева Д.О., Купеншеева Д.И.* . . . . . 391

РАЗРАБОТКА ФИТОПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ФЛАВОНОИДОВ
ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ НЕРВНЫХ ТКАНЕЙ
*Леонтьев В.Н., Игнатовец О.С.,
Феськова Е.В., Титок В.В., Трофимова А.В.* . . . . . 395

ДИНАМИКА ЗАТРАТ НА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ГРАЖДАН В РОССИИ
*Лин А.А., Ивичев Е.А., Юрк О.* . . . . . 398

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ МЕРА ИМПОРТОЗАВИСИМОСТИ РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА
*Лин А.А., Гончаров В.* . . . . . 401

ТЕНДЕНЦИИ И ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ В РОССИИ
*Лин А.А., Ивичев Е.А., Юрк О.* . . . . . 405

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТВЁРДЫХ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ
*Логинов К.Ю., Теслев А.А.* . . . . . 408

ДЕПИГМЕНТАЦИЯ НАТИВНОГО РАСТВОРА MEDUSOMYCES GISEVI LINDAU
*Лунева Н.М., Глазова Н.В., Серкова А.Н.* . . . . . 410

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ЖИДКОСТИ В МЕМБРАННЫХ АППАРАТАХ С ПОЛЫМИ ВОЛОКНАМИ
*Лякишев Е.Ю., Маркова А.В.* . . . . . 414

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ САНОРИНА
*Мажитова М.В., Карибьянц М.А.* . . . . . 417

ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛСАЛИЦИЛАНИЛИДОВ
*Малахова А.Ю., Севбо Д.П., Михайлицын Ф.С.* . . . . . 420

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭЛЕМЕНТНОГО ДИСБАЛАНСА
*Матвеева Ю.П., Жукова О.В., Лесонен А.С., Лотош Т.А., Юнаш В.Д., Виноградова И.А.* . . . . . 424

ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЕРЕЧНЯ СТРАН, В ОТНОШЕНИИ КОТОРЫХ ПРЕДОСТАВЛЯЮЕТСЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ УРОВНЕ МИНИМАЛЬНЫХ ОТПУСКНЫХ ЦЕН НА ЛП
*Мельников С.В., Плотников В.А.* . . . . . 426

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ГИАЛУРОНИДАЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕМБРАННОЙ ФИЛЬТРАЦИИ
*Мельникова Я.В., Лаврик А.А., Али С.Г., Искендерова Н.Э.* . . . . . 429

СОДЕРЖАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В НАДЗЕМНЫХ ОРГАНАХ СПИРЕИ СРЕДНЕЙ (SPIREA MEDIA FRANZ SCHMIDT), ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ
*Мирович В.М., Кривошеев И.М.* . . . . . 433

АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГРАЖДАН АЛЬШЕЕВСКОГО РАЙОНА РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН
*Мироненкова Ж.В., Давлетьянова А.Ф.* . . . . . 436

ОБЗОР РЫНКА ПРЕПАРАТОВ МАВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ЗА 2008-2015 ГГ
*Моисеева А.М., Лукашов Р.И., Веремчук О.А., Моисеев Д.В.* . . . . . 439

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОБЕГОВ КАРАГАНЫ ГРИВАСТОЙ ЭКСТРАКТА СУХОГО
*Мурашкина И.А., Васильев И.Б., Гордеева В.В.* . . . . . 442

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ В ПОСТОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
*Немятых О.Д., Ковалева К.А.* . . . . . 445

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ПАТОЛОГИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
*Немятых О.Д., Сиукаева Д.Д., Кузьмина Н.А.* . . . . . 447

ИССЛЕДОВАНИЕ УСЛОВИЙ, ВЛИЯЮЩИХ НА ВЫДЕЛЕНИЕ ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ ИЗ МИЦЕЛИЯ ПРОДУЦЕНТА STREPTOMYCES LAVENDULAE
*Новикова Д.В., Колодязная В.А.* . . . . . 451

ПРОИЗВОДСТВО И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЭКСТРАКТОВ ЧЕРЕДЫ ТРЁХРАЗДЕЛЬНОЙ ТРАВЫ, ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО ТРАВЫ И РЕПЕШКА ОБЫКНОВЕННОГО ТРАВЫ
*Новикова Е.К., Чачин Д.А.* . . . . . 454

ЛИСТЬЯ МОРОШКИ – ПЕРСПЕКТИВНОЕ СЫРЬЕ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ, СПОСОБСТВУЮЩЕГО НОРМАЛИЗАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ
*Новикова П.В., Ефимова К.Н., Буракова М.А.* . . . . . 456

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПЛЕНКИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ С КИСЛОТОЙ ЯНТАРНОЙ И ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИДОМ
*Ножкина Н.Н., Симонян Е.В., Синицкий А.И.* . . . . . 459

РЕАКЦИИ 1,3-ОКСАЗИН-6-ОНОВ С БЕНЗТИАЗОЛ-2-ИЛГИДРАЗИНОМ
*Овсянникова Л.Н., Фам Ань Туан, Ксенофонтова Г.В., Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П.* . . . . . 463

КОНЦЕПЦИЯ РАЗРАБОТКИ СТРАТЕГИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ В ОБЛАСТИ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ
*Орлов А.С.* . . . . . 465

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСООТВЕТСТВИЙ ТРЕБОВАНИЯ GMP КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА АУДИТА ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВ
*Орлов В.А., Трофимова Е.О.* . . . . . 470

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТИЛ[(4,6-ДИГИДРОКСИПИРИМИДИН-2-ИЛ)ТИО]АЦЕТАТА С РЕАКТИВОМ ВИЛЬСМАЙЕРА-ХААКА
*Офицерова Е.С., Шкляренко А.А., Яковлев И.П., Федорова Е.В.* . . . . 474

УЛУЧШЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОКРИСТАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ
*Перлович Г.Л.* . . . . . 476

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АНТИОКСИДАНТОВ ИЗ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА
*Петрова И.В., Фархутдинов Р.Р., Катаев В.А.* . . . . . 480

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ ЭНДОМЕТРИОЗА . . . . . 482
*Петросян М.А., Морозкина С.Н., Толибова Г.Х., Кветной И.М., Шавва А.Г.* . . . . . 482

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ ВОЛОДУШКИ КОЗЕЛЕЦЕЛИСТНОЙ
(BUPLEURUM SCORZONERIFOLIUM WILLD.), ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ
В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ
*Петухова С.А., Мирович В.М.* . . . . . 486

ВЛИЯНИЕ ПОСТОЯННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ
НА СТАБИЛЬНОСТЬ ШТАММА ПОЛИСЦИАСА
В УСЛОВИЯХ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ IN VITRO
*Пивоварова Н.С.* . . . . . 489

ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СОРБЦИИ ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ
ФЕРМЕНТОВ НА СОРБЕНТАХ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ
*Пилипчук Ю.П., Глазова Н.В.* . . . . . 493

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГРИБА FLAMMULINA
VELUTIPES (CURTIS) SINGER КАК ИСТОЧНИКА БАВ
*Полосин М.А., Басевич А.В.* . . . . . 497

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ
В РОЗМАРИНЕ ЛЕКАРСТВЕННОМ (ROSMARINUS OFFICINALIS L.),
ПРОИЗРАСТАЮЩЕМ НА ТЕРРИТОРИИ ТУНИСА
*Полухина Т.С., Котова В.Ю., Шири Юсри* . . . . . 500

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 2,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-6-
ГИДРОКСИПИРИМИДИН-4(3Н)-ОНОВ
*Потапова А.Э., Яковлев И.П., Куваева Е.В.* . . . . . 504

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛИЭКСТАКТА
НА ОСНОВЕ ОЧИТКА ПУРПУРНОГО ТРАВЫ
*Пучкова Е.М., Блинова М.П., Теслов Л.С., Ильин Я.В.* . . . . . 507

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ПРЕПАРАТОВ,
РЕГУЛИРУЮЩИХ УГЛЕВОДНО-ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН
*Рябкова Ю.Ю., Тимохина К.А., Басевич А.В.* . . . . . 511

ОЦЕНКА РАБОЧЕЙ СКОРОСТИ ВОЗДУХА В ГРАНУЛЯТОРЕ
С ПСЕВДООЖИЖЕННЫМ СЛОЕМ
*Рязанова В.П., Сальникова М.С., Маркова А.В.* . . . . . 514

АППАРАТУРНОЕ ОФОРМЛЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В АППАРАТАХ ПСЕВДООЖИЖЕННОГО СЛОЯ
*Рязанова В.П., Сальникова М.С., Буракова М.А.* . . . . . 517

ТОВАРОВЕДЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭКСТРАКЦИИ КОРНЕЙ ИМБИРЯ
*Савицкий Н.И., Легостева А.Б.* . . . . . 520

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИММУНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ФЕНОТРОПИЛА В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ГАМК-РЕЦЕПТОРОВ
*Самотруева М.А.* . . . . . 524

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА КОНСЕРВАНТА ДЛЯ ДЕТСКОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ С ТРИМЕКАИНОМ
*Сампиев А.М., Беспалова А.В., Никифорова Е.Б., Качанова О.А.* . . . . 528

РОЛЬ ГОСУДАРСТВЕННЫХ СТРУКТУР В УЛУЧШЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СОЦИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В КАЗАХСТАНЕ
*Сатаева Л.Г., Тютенов Т.* . . . . . 531

КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ КОНТРОЛЛИНГА КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБСПЕЧЕНИЯ
*Сатаева Л.Г., Тютенов Т.* . . . . . 534

РОЛЬ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ОБЕСПЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ КАЗАХСТАНА
*Сатаева Л.Г., Тютенов Т.* . . . . . 535

РОЛЬ РЕКЛАМЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ В ПРОЦЕССЕ ОКАЗАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ
*Сатаева Л.Г., Тютенов Т.* . . . . . 538

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ БОЛЕЗНЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН
*Сатаева Л.Г., Турсынбаева А.* . . . . . 540

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ НАРКОМАНИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН
*Сатаева Л.Г., Тютенов Т.* . . . . . 542

СОЦИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ СОЦИАЛЬНО
ЗНАЧИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ
В СТАЦИОНАРАХ КАЗАХСТАНА
*Сатаева Л.Г., Турсынбаева А.* . . . . . 545

РЕФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ
*Сатаева Л.Г., Турсынбаева А.* . . . . . 547

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПРОГРАММА РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И ЕЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН
*Сатаева Л.Г., Турсынбаева А.* . . . . . 549

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ КАЗАХСТАНА
В РЕАЛИЗАЦИИ КОНЦЕПЦИИ РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
*Сатаева Л.Г., Турсынбаева А.* . . . . . 551

ЭФФЕКТИВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИРОДНЫХ РЕСУРСОВ –
ОСНОВА ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ОБЕСПЕЧЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН
*Сатаева Л.Г., Турсынбаева А.* . . . . . 553

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ РАЗРАБОТКИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН
*Сатаева Л.Г., Турсынбаева А.* . . . . . 554

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАЗАХСТАНСКОГО
РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ – КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО
(TRIFOLIUM PRATENSE L)
*Саякова Г.М., Хамитова А.Е.* . . . . . 556

ВЫДЕЛЕНИЕ КИСЛОЙ ПРОТЕАЗЫ
ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ
ASPERGILLUS ORYZAE СОРБЦИОННЫМ МЕТОДОМ
*Свиридова О.Я., Котова Н.В.* . . . . . 559

ИННОВАЦИОННЫЙ ВЕКТОР В ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ СТУДЕНЧЕСКОГО НАУЧНОГО КРУЖКА
*Селиванова И.А., Белобородов В.Л., Терехов Р.П., Горкавенко Ф.В.* . . 563

СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА В ФОРМАТЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДИЗАЙНА
*Селиванова И.А., Тюкавкина Н.А., Терехов Р.П., Фенин А.А.* . . . . . 567

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АМИДРАЗОНОВ
*Сенина А.С., Гурина С.В., Москвин А.В.*. . . . . 571

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА МИКРООРГАНИЗМЫ-КОНТАМИНАНТЫ БИОРАЗЛАГАЕМОЙ УПАКОВКИ ИЗ ДЖУТА
*Сигарева Л.П., Ананьева Е.П., Шамолина И.И.* . . . . . 574

ВЛИЯНИЕ СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА СОДЕРЖАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ
*Сигарева Л.П., Ананьева Е.П., Ожигова М.Г.*. . . . . 577

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО И ЛАБАЗНИКА КАМЧАТСКОГО
*Скляревская Н.В., Гладкая Ю.А., Пахомова Л.А.* . . . . . 580

ТЕНДЕНЦИИ И ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ КОММЕРЧЕСКОГО РОЗНИЧНОГО СЕКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА РОССИИ
*Слепнев Д.М., Куцына С.Б., Ивичев Е.А.* . . . . . 584

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИМЕДРОЛА В ВОЛОСАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ЩЕЛОЧНОГО И ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗОВ
*Слустовская Ю.В., Кашеутова В.С., Стрелова О.Ю.* . . . . . 587

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ РОССИЙСКОГО РЫНКА ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
*Стапель Е.Р.*. . . . . 591

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ МЕТАЛЛОВ И ИХ СОЕДИНЕНИЙ
*Степин С.Г., Дикусар Е.А., Журба В.А.* . . . . . 595

РАЗРАБОТКА СТАНДАРТНОЙ ОПЕРАЦИОННОЙ ПРОЦЕДУРЫ «АНАЛИЗ ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ И ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ» ДЛЯ РЕЦЕПТУРНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ОТДЕЛА АПТЕКИ
*Стрелков С.В., Подушкин В.Ю.* . . . . . 598

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЕ β–АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ КАРДИОПУЛЬМОНАРНОЙ ПАТОЛОГИИ
*Сырцова М.А., Ворончихин П.А., Оковитый С.В.* . . . . . 602

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА АМИДОВ АМИНОКАРБОНИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ПОМОЩЬЮ ГИДРОКСАМОВОЙ РЕАКЦИИ
*Тарадейко Т.И., Кутькина Д.Н., Иозеп А.А.* . . . . . 604

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПЛЕНОЧНОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ДВУХ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
*Терентьева О.А., Флисюк Е.В., Шадрин А.А., Крамаренко П.С.* . . . . . 608

К ВОПРОСУ ПОВЫШЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ МАЛОРАСТВОРИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
*Терентьева О.А., Теслев А.А.* . . . . . 616

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ КИРКАЗОНА ЛОМОНОСОВИДНОГО
*Тернинко И.И., Суина И.О., Бурцева Е.В.* . . . . . 619

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГИДРОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИИ В ТРАВЕ NEPETA CATARIA L.
*Тернинко И.И., Нгуен Тхи Хай Иен* . . . . . 622

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АМИНОЭТАНОЛА НА ПОВЕДЕНИЕ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ НОРМОБАРИЧЕСОЙ ГИПОКСИИ
*Титович И.А., Болотова В.Ц.* . . . . . 627

БАКТЕРИОЦИНОПОДОБНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИРОДНОЙ АССОЦИАЦИИ «ТИБЕТСКИЙ РИС»
*Тихомирова О.М., Самойлова М.А.* . . . . . 630

ВНЕДРЕНИЕ СИСТЕМЫ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ ПРОЕКТОВ
В РАМКАХ РАЗВИТИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ
ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ
*Тихонова Ю.А.* . . . . . 633

НОВЫЕ МЕРЫ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОДДЕРЖКИ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В РОССИИ
*Трофимова Е.О., Ясинская Л.Е.* . . . . . 636

КРАТКИЙ ОБЗОР РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА
ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИБУПРОФЕНА
И МЕЛОКСИКАМА
*Филиппова Н.И.* . . . . . 639

АНАЛИЗ КЛЮЧЕВЫХ ПАРАМЕТРОВ
РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА
В РАМКАХ СЕГМЕНТА АПТЕЧНОЙ КОСМЕТИКИ
*Фитисова А.И., Немятых О.Д.* . . . . . 644

КЛАССИФИКАЦИЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ В РАМКАХ АНАЛИЗА
РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА
*Халимова А.А.* . . . . . 646

АНАЛИЗ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ОБРАЗОВ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
РАБОТНИКОВ В РЕКЛАМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
*Хузин Д.Р.* . . . . . 649

ВЛИЯНИЕ НОВОГО КАРБОНИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО
ХИНАЗОЛИНА НА ФОРМИРОВАНИЕ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ
*Цибизова А.А., Самотруева М.А., Озеров А.А., Тюренков И.Н.* . . . . . 652

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ
ДЛЯ ВЫСОКОКОНЦЕТРИРОВАННЫХ
МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ
*Цукур А.А.* . . . . . 655

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ
НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4,4А- И 3,4-ДИГИДРОКСАНТОНА
*Чернов Н.М., Кошевенко А.С., Шутов Р.В.,*
*Ананьева Е.П., Яковлев И.П.* . . . . . 659

ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОЙ СОВМЕСТИМОСТИ
ДВУХ СУБСТАНЦИЙ В ОДНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ
*Шадрин А.А., Крамаренко П.С., Флисюк Е.В., Кириллова Е.Н.* . . . . . 662

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ
ДВУХ СУБСТАНЦИЙ ИЗ ОДНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
*Шадрин А.А., Крамаренко П.С., Флисюк Е.В., Смехова И.Е.* . . . . . 668

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРООБЪЕМОВ ОБРАЗЦОВ
КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ В СТОМАТОЛОГИИ
*Швец К.Ю., Баймиев Ал.Х., Мавзютов А.Р., Тамарова Э.Р.* . . . . . 673

СХЕМА КОНВЕНЦИИ О СОТРУДНИЧЕСТВЕ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНСПЕКЦИЙ (PIC/S)
*Шестаков В.Н.* . . . . . 677

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ
С ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛОМ, ХЛОРГЕКСИДИНА БИГЛЮКОНАТОМ
И ЛИДОКАИНОМ
*Шикова Ю.В., Елова Е.В., Лиходед В.А.,*
*Ишмакова З.Р., Браженко А.В.* . . . . . 681

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЫПИСЫВАНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛИВАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ
*Эль Муссави М., Мироненкова Ж.В.* . . . . . 684

МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ
ВОЛОС СТУДЕНТОВ ИНОСТРАННОГО ФАКУЛЬТЕТА
*Яковлева М.В., Саркисян З.М., Карасавиди А.О.* . . . . . 687

СОРБЦИОННАЯ ОЧИСТКА И КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ ГИАЛУРОНИДАЗЫ НА МАКРОПОРИСТЫХ СОРБЕНТАХ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ
*Яштубаева А.Д., Глазова Н.В.* . . . . . 689

PREVENTION OF RDS IN PREMATURE BIRTH
*Kravtsova Y.N., Einysh E.A.* . . . . . 693

**ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ** . . . . . 697



e-mail: conference@pharminnotech.com